

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Volume 4 | Número 1 | Janeiro-Março 2020

4/1

■ EDITORIAL

Sobrevivendo à COVID-19

■ ARTIGOS ESPECIAIS

Guia prático de abordagem da criança e do adolescente com asma grave:
Documento conjunto da ASBAI e SBP

Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória:
Documento conjunto da SBA e ASBAI – Parte II: etiologia e diagnóstico

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Alérgenos do gato nas alergias respiratórias: situação atual e novas perspectivas
Imunoterapia no câncer - inibidores do *checkpoint* imunológico
Entendendo a alergia ocular

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Fatores associados aos sintomas de doenças atópicas em crianças de 6-7 anos
Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais
Efeitos adversos do uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica grave
Dermatite atópica em adultos: além da pele
Evaluation of the action of precipitating agents to obtain allergenic proteins from crude mite extracts

■ COMUNICAÇÃO CLÍNICA E EXPERIMENTAL

Hemorragia digestiva alta como complicação de esofagite eosinofílica

■ CARTAS AO EDITOR

Recomendações da ASBAI para pacientes com Asma durante a COVID-19
Recomendações da ASBAI para pacientes com Imunodeficiências durante a COVID-19
Recomendações para pacientes com Angioedema Hereditário durante a COVID-19
Omalizumabe em pacientes com Urticária Crônica Espontânea e a COVID-19
Medicações de uso contínuo na pandemia COVID-19
COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxicloroquina

■ IMAGENS EM ALERGIA E IMUNOLOGIA

Escabiose mascarada por mastocitose sistêmica



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Janeiro-Março 2020

Volume 4, Número 1

Editorial / Editorial

- Sobrevivendo à COVID-19 1
Surviving COVID
PEDRO GÍAVINA-BIANCHI

Artigos Especiais / Special Articles

- Guia prático de abordagem da criança e do adolescente com asma grave: Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria 3
Practical guide to approaching children and adolescents with severe asthma: a joint document of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics
HERBERTO J. CHONG-NETO, GUSTAVO F. WANDALSEN, ANTONIO C. PASTORINO, CAROLINE DELA BIANCA, DÉBORA C. CHONG-SILVA, CARLOS A. RIEDI, JOSÉ DIRCEU RIBEIRO, NELSON A. ROSÁRIO, FÁBIO C. KUSCHNIR, EMANUEL C. SARINHO, NEUSA F. WANDALSEN, FERNANDA C. LANZA, ADRIANA A. ANTUNES, MARIA DE FÁTIMA P. MARCH, RENATO KFOURI, LUCIANA R. SILVA, FLÁVIO SANO, DIRCEU SOLÉ
- Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: Documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – Parte II: etiologia e diagnóstico 35
Update on perioperative hypersensitivity reactions: Joint document from the Brazilian Society of Anesthesiology and Brazilian Association of Allergy and Immunology – Part II: Etiology and diagnosis
DIRCEU SOLÉ, MARIA ANITA C. SPINDOLA, MARCELO VIVOLO AUN, LIANA ARAUJO AZI, LUIZ ANTONIO G. BERND, DANIELA BIANCHI, ALBERTINA V. CAPELO, DÉBORA CUMINO, ALEX E. LACERDA, LUCIANA C. LIMA, EDELTON MORATO, ROGÉAN R. NUNES, NORMA DE PAULA M. RUBINI, JANE SILVA, MARIA ANGELA TARDELLI, ALEXANDRA S. WATANABE, ERICK F. CURI, FLÁVIO SANO

Artigos de Revisão / Review Articles

- Alérgenos do gato nas alergias respiratórias: situação atual e novas perspectivas 61
Cat allergens in respiratory allergy: current status and new perspectives
GUSTAVO FALBO WANDALSEN, FLÁVIO SANO, DIRCEU SOLÉ

O periódico Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia é o órgão oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para publicações científicas. Toda correspondência deve ser enviada à Diretoria de Publicações da ASBAI - Av. Professor Ascendino Reis, 455 – Vila Clementino – São Paulo, SP, CEP 04027-000 – Fone: (11) 5575.6888 – E-mail: aaai@asbai.org.br – Home page: www.asbai.org.br

Artigos de Revisão / Review Articles

Imunoterapia no câncer - inibidores do <i>checkpoint</i> imunológico	72
<i>Immunotherapy and immune checkpoint inhibitors in cancer</i>	
ATAUALPA PEREIRA DOS REIS, JOSÉ AUGUSTO NOGUEIRA MACHADO	
Entendendo a alergia ocular	78
<i>Understanding eye allergy</i>	
CRISTINE SECCO ROSÁRIO, CRISTINA ALVES CARDOZO, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, DÉBORA CARLA CHONG-SILVA, CARLOS ANTÔNIO RIEDI, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO	

Artigos Originais / Original Articles

Fatores associados aos sintomas de doenças atópicas em crianças de 6-7 anos em um município da Região Sul do Brasil	85
<i>Factors associated with the symptoms of atopic diseases in children aged 6-7 years in a municipality in southern Brazil</i>	
JULIA CARVALHO KOZELINSKI, KAROLINY DOS-SANTOS, BRUNA BECKER DA-SILVA, JEFFERSON TRAEBERT, ALINE DAIANE SCHLINDWEIN	
Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais	93
<i>Inborn errors of immunity: time to diagnosis and infections in outpatients</i>	
NAIARA DE OLIVEIRA PAZIAN, LAURA LÚCIA COGO, DENISE ELI, CARLOS ANTÔNIO RIEDI, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO	
Efeitos adversos do uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica grave	99
<i>Adverse effects of using cyclosporine in patients with severe atopic dermatitis</i>	
GIOVANNA LUCY CORTEZ ALIAGA, CLAUDIA LEIKO YONEKURA ANAGUSKO, LAÍS SOUZA GOMES, LARISSA DE QUEIROZ MAMEDE, PRISCILA MORAES, PATRÍCIA SALLES CUNHA, FÁBIO MORATO CASTRO, ARIANA CAMPOS YANG	
Dermatite atópica em adultos: além da pele	103
<i>Atopic dermatitis in adults: beyond the skin</i>	
DIRCEU SOLÉ, MARCIA CARVALHO MALLOZI, FLÁVIO SANO	
Evaluation of the action of precipitating agents to obtain allergenic proteins from crude mite extracts	121
<i>Avaliação da ação de agentes precipitantes na obtenção de proteínas alergênicas presentes em extratos brutos de ácaros</i>	
FRANCISCA SOBRAL SILVA, DANIEL VASCONCELOS SILVA, ANDERSON BRUNO MATOS, ANDREA MEDEIROS SALGADO, MARIA QUEIROZ CRUZ	

Comunicação Clínica e Experimental / Clinical and Experimental Communication

Hemorragia digestiva alta como complicação de esofagite eosinofílica	129
<i>Upper gastrointestinal bleeding as a complication of eosinophilic esophagitis</i>	
LAÍS SOUZA GOMES, PABLO TORRES CORDOVA, LARISSA DE QUEIROZ MAMEDE, GRAZIELLY DE FÁTIMA PEREIRA, IANDRA LEITE PEREZ, ALLYNE MOURA FÉ E SOUSA ARAÚJO, AMANDA BROLIO DE SOUZA, JESSICA BONFIM MENDES CONSENTINO, GIOVANNA LUCY CORTEZ ALIAGA, JORGE KALIL, FÁBIO FERNANDES MORATO CASTRO, ARIANA CAMPOS YANG	

Cartas ao Editor / Letters to the Editor

Recomendações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para pacientes com Asma durante a COVID-19	133
<i>Recommendations of the Brazilian Association of Allergy and Immunology for patients with Asthma during the COVID-19 epidemic</i>	
ADELMIR DE SOUZA MACHADO, ANA CARLA AUGUSTO MOURA FALCÃO, FARADIBA SARQUIS SERPA, FLÁVIO SANO, JOSÉ ÂNGELO RIZZO, JOSÉ ELABRAS FILHO, PEDRO GIVAVINA-BIANCHI, TESSA RACHEL TRANQUILLINI GONÇALVES, DIRCEU SOLÉ, GUSTAVO FALBO WANDALSEN	
Recomendações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para orientação dos pacientes com imunodeficiências durante a pandemia COVID-19	134
<i>Recommendations of the Brazilian Association of Allergy and Immunology to guide patients with Immunodeficiencies during the COVID-19 pandemic</i>	
EKATERINI GOUDOURIS, ALMERINDA MARIA REGO SILVA, ANETE SEVCIOVIC GRUMACH, ANTONIO CONDINO NETO, CAROLINA CARDOSO DE MELLO PRANDO, CAROLINA SANCHEZ ARANDA, CRISTINA MARIA KOKRON, FERNANDA PINTO MARIZ, GESMAR RODRIGUES SILVA SEGUNDO, MAYRA DE BARROS DORNA, WILMA CARVALHO NEVES FORTE, HELENA FLECK VELASCO	
Recomendações para pacientes com Angioedema Hereditário durante a pandemia COVID-19	135
<i>Recommendations for patients with Hereditary Angioedema during the COVID-19 pandemic</i>	
SOLANGE O. R. VALLE, ELI MANSOUR, ELIANA TOLEDO, FARADIBA S. SERPA, HERBERTO JOSÉ CHONG-NETO, L. KARLA ARRUDA, PEDRO GIVAVINA-BIANCHI, RÉGIS A. CAMPOS, ANETE S. GRUMACH	
Comunicado sobre o uso de Omalizumabe em pacientes com Urticária Crônica Espontânea e a COVID-19	136
<i>Report on the use of Omalizumab in patients with Chronic Spontaneous Urticaria and COVID-19</i>	
LUÍS FELIPE ENSINA, ALFEU TAVARES FRANÇA, GABRIELA ANDRADE COELHO DIAS, JANAÍNA MICHELLE LIMA MELO, LEILA VIEIRA B. T. NEVES, ROSANA CÂMARA AGONDI, SOLANGE O. R. VALLE, RÉGIS A. CAMPOS, ROBERTA F. CRIADO, L. KARLA ARRUDA, RÉGIS A. CAMPOS, ROSANA CÂMARA AGONDI, SOLANGE O. R. VALLE, LUÍS FELIPE ENSINA	
Medicações de uso contínuo na pandemia COVID-19	137
<i>Drugs of continuous use in the COVID-19 pandemic</i>	
MARCELO VIVOLO AUN, ROSANA CÂMARA AGONDI, JORGE KALIL, PEDRO GIVAVINA-BIANCHI	
COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxycloquinina	138
<i>COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2 and hydroxychloroquine</i>	
ROSANA CÂMARA AGONDI, MARCELO VIVOLO AUN, PEDRO GIVAVINA-BIANCHI	

Imagens em Alergia e Imunologia / Images in Allergy and Immunology

Escabiose mascarada por mastocitose sistêmica	141
<i>Scabies masked by systemic mastocytosis</i>	
IANDRA LEITE PEREZ, MARA GIVAVINA-BIANCHI, LARISSA DE QUEIROZ MAMEDE, HENRIKKI GOMES ANTILA, GRAZIELLY DE FÁTIMA PEREIRA, JORGE KALIL, PEDRO GIVAVINA-BIANCHI	



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2019/2020

Presidente

Flávio Sano (SP)

1º Vice-Presidente

Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)

2º Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschner (RJ)

Diretora Secretária

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Diretor Financeiro

Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Diretor Financeiro Adjunto

Marcelo Vivolo Aun (SP)

Diretor Científico

Dirceu Solé (SP)

Diretora Científica Adjunta

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Relações Internacionais

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Antonio Carlos Bilo (MS)

Diretor de Educação Médica a Distância

Luis Felipe Chiaverini Ensina (SP)

Coordenador de Mídia

Herberto José Chong Neto (PR)

Conselho Fiscal:

Clóvis Eduardo Santos Galvão (SP)

Isaura Barreiro Rodrigues (SP)

Maria de Fátima Marcelos Fernandes (SP)

Suplentes:

Cármino Caliano (SP)

Cynthia Mafra Fonseca de Lima (SP)

Raul Emrich Melo (SP)

Suporte Executivo:

José Roberto Colchibachi

Henrique Ataíde da Silva

Keyla Cristina Padilha de Almeida

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editor da Revista:

Pedro Giavina-Bianchi

Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brasil

Editores Associados:

Antônio Condino Neto

Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brasil

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil

Ernesto Akio Taketomi

Universidade Federal de Uberlândia, UFU, Uberlândia, MG, Brasil

Fábio Chigres Kuschner

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Gustavo Falbo Wandalsen

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Herberto José Chong Neto

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Curitiba, PR, Brasil

Régis de Albuquerque Campos

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, BA, Brasil

Editores Associados Internacionais:

Edgardo José Jares

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

Fátima Ferreira-Briza

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

Ignacio Ansotegui

Department of Allergy and Immunology, Hospital Quironsalud, Bizkaia, Bilbao, Espanha

Luis Caraballo

Institute for Immunological Research, University of Cartagena, Cartagena de Indias, Colômbia

Luis Garcia-Marcos

Respiratory and Allergy Units, Arrixaca Children's University Hospital, University of Murcia, Espanha

Maria Antonella Muraro

Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Itália

Mariana Castells

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, EUA

Mario Morais-Almeida

Immunoallergy Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, Itália

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

Children's Allergy Service, Evelina Children's Hospital, Guy's and St Thomas' Hospital, Londres, Inglaterra

Alfeu Tavares França

Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

Fundação Universitária do ABC, FUABC, São Paulo, SP, Brasil

Antonio Abilio Motta

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil

Antônio Carlos Pastorino

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil

Ataualpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

Dirceu Solé

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Edécio Cunha Neto

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Eduardo Costa de Freitas Silva

Hospital Universitário Pedro Ernesto, HUPE, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Eliana Cristina Toledo

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP, São José do Rio Preto, SP, Brasil

Emília Faria

Immunology and Allergy Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Faradiba Sarquis Serpa

Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, Vitória, ES, Brasil

Fátima Rodrigues Fernandes

Instituto de Pesquisa PENSI - Pesquisa em Saúde Infantil, São Paulo, SP, Brasil

Flávio Sano

Hospital Nipo-Brasileiro, HNP, São Paulo, SP, Brasil

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Javier Mallo

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriçá

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín Sastre Dominguez

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

Jorge Kalil

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

José E. Rosado Pinto

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Luiz de Magalhães Rios

Clínica de Alergia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, CA-PGRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Luis Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luis Felipe Chiaverini Ensina

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Vivolo Aun

Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Márcia Carvalho Mallozi

Faculdade de Medicina do ABC, FMABC, Santo André, SP, Brasil

Maria Gabriela Canto Diez

Allergy Service, Infanta Leonor Hospital, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Espanha

Maria Leticia Freitas Silva Chavarria

Goiania, GO, Brasil

Mário Geller

Geller Allergy and Immunology Clinic, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brasil

Nelson Augusto Rosário Filho

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Curitiba, PR, Brasil

Neusa Falbo Wandalsen

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Ricardo Cardona

Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Colômbia

Ricardo Sorensen

Department of Pediatrics, Louisiana State University Health Science Center, New Orleans, LA, EUA

Rosana Câmara Agondi

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Todor Miroslavov Popov

Department of Otolaryngology, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgária

Valeria Soraya de Farias Sales

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, UFRN, Natal, RN, Brasil

Veridiana Aun Rufino Pereira

Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, IAMSPE, São Paulo, SP, Brasil

Wilma Carvalho Neves Forte

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, FCMSCSP, São Paulo, SP, Brasil



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2019-2020

Departamentos Científicos

*Coordenadores(as), **Jovens Especialistas.

Alérgenos

Ernesto Akio Taketomi*
Bárbara Gonçalves da Silva
Clóvis Eduardo Santos Galvão
Francisco de Assis Machado Vieira
Isabel Rugue Genov
Laura Maria Lacerda Araújo
Luiza Karla de Paula Arruda
Cinthya Covessi Thom de Souza**

Alergia a Drogas

Marcelo Vívol Aun*
Adriana Rodrigues Teixeira
Gladys Reis e Silva de Queiroz
Inês Cristina Camelo Nunes
Mara Morelo Rocha Felix
Maria Fernanda Malaman
Maria Inês Perelló Lopes Ferreira
Ullissis Pádua de Menezes
Ana Carolina D' Onofrio e Silva**

Alergia Alimentar

Renata Rodrigues Cocco*
Ana Paula Beltran Moschione Castro
Ariana Campos Yang
Jackeline Motta Franco
José Carlison Santos de Oliveira
Lucila Camargo Lopes de Oliveira
Ana Carolina Rozalem Real**

Alergia na Infância e na Adolescência

Herberto José Chong Neto*
Antonio Carlos Pastorino
Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo
Bruno Acatuassu Paes Barreto
Décio Medeiros
Fábio Chigres Kuschnir
Maria Luiza Oliva Alonso
Neusa Falbo Wandalsen
Cristine Secco Rosário**

Anafilaxia

Alexandra Sayuri Watanabe*
Albertina Varandas Capelo
Alex Eustáquio de Lacerda
Elaine Gagate Miranda da Silva

Marisa Rosimeire Ribeiro
Nathália Coelho Portilho Kelmann
Maria Cecília Barata dos Santos Figueira**

Asma

Gustavo Falbo Wandalsen*
Adelmir de Souza Machado
Ana Carla Augusto Moura Falcão
Faradiba Sarquis Serpa
Flávio Sano
José Ângelo Rizzo
José Elabras Filho
Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr.
Tessa Rachel Tranquillini Gonçalves**

Dermatite Atópica/Contato

Márcia Carvalho Mallozi*
Claudia Soído Falcão do Amaral
Danielle Kierstman Harari
Eliane Miranda da Silva
Mario Cezar Pires
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Octavio Grecco
Simone Pestana da Silva
Dayanne Mota Veloso Bruscky**

Imunizações

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho*
Adriana Azoubel Antunes
Cláudia França Cavalcante Valente
Fátima Rodrigues Fernandes
Irma Cecília Douglas Paes Barreto
Lorena de Castro Diniz
Mônica de Araújo Álvares da Silva
Claudia Leiko Yonekura Anagusko**

Imunodeficiências

Gesmar Rodrigues Silva Segundo*
Almerinda Maria Rego Silva
Anete Sevciovic Grumach
Antonio Condino Neto
Carolina Cardoso de Mello Prando
Carolina Sanchez Aranda
Cristina Maria Kokron
Ekaterini Simões Goudouris
Fernanda P. Mariz

Mayra de Barros Dorna
Wilma Carvalho Neves Forte
Helena Fleck Velasco**

Imunoterapia e Imunobiológicos

Nelson Augusto Rosário Filho*
João Negreiros Tebyriçá
Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira
José Laerte Boechat Morandi
José Luiz de Magalhães Rios
Martti Anton Antila
Norma de Paula Motta Rubini
Veridiana Aun Rufino Pereira
Filipe Wanick Sarinho**

Provas Diagnósticas

Maria Elisa Bertocco Andrade*
Alessandra Miramontes Lima
Augusto Tiaqui Abe
Antonio Abílio Motta
Bárbara Martins de Aquino
Fernando Samuel Sion
Valéria Soraya de Farias Sales
Manoela Crespo de Magalhães Hoff**

Rinite

Maria Cândida Faria Varanda Rizzo*
Fausto Yoshio Matsumoto
Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Jane da Silva
João Ferreira Mello Jr.
Maria Letícia Freitas Silva Chavarria
Priscila Megumi Takejima
Danilo Gois Gonçalves**

Urticária/Angioedema

Régis de Albuquerque Campos*
Alfeu Tavares França
Gabriela Andrade Coelho Dias
Janaina Michelle Lima Melo
Luis Felipe Chiaverini Ensina
Rosana Câmara Agondi
Solange Oliveira Rodrigues Valle
Leila Vieira Borges Trancoso Neves**

Comissões Especiais

* Coordenadoras.

Políticas de Saúde

Norma de Paula Motta Rubini*, Álvaro Augusto Souza da Cruz,
Antonio Condino Neto, Eduardo Costa de Freitas Silva,
Faradiba Sarquis Serpa, Jackeline Motta Franco, Marilyn Urrutia-Pereira,
Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci, Regina Sumiko Watanabe Di Gesu

Assuntos Comunitários

Maria de Fátima Epaminondas Emerson*, Daniel Strozzi,
Eduardo Magalhães de Souza Lima, Kleiser Aparecida Mendes,
Lorena Viana Madeira, Maria das Graças Martins Macias,
Rosa Maria Maranhão Casado, Wilma Carvalho Neves Forte

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as).

Ensino e Credenciamento de Serviços

Norma de Paula Motta Rubini*, Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo,
Dirceu Solé, Ekaterini Simões Goudouris, Márcia Carvalho Mallozi,
Nelson Augusto Rosário Filho, Olga Akiko Takano,
Rosana Camara Agondi, Veridiana Aun Rufino Pereira

Ética e Defesa Profissional

Yara Arruda Marques Figueiredo Mello*, Antonio Carlos Bilo,
Celso Taques Saldanha, Giovanni Marcelo Di Gesu,
Octavio Grecco, Waldemir da Cunha Antunes Neto

Estatuto, Regulamentos e Normas

Fátima Rodrigues Fernandes*, Emanuel S. Cavalcanti Sarinho,
Fábio Chigres Kuschnir, Gustavo Falbo Wandalsen,
João Negreiros Tebyriçá, Luis Felipe Chiaverini Ensina,
Regina Sumiko Watanabe Di Gesu

Título de Especialista

Antonio Carlos Pastorino*, Albertina Varandas Capelo,
Herberto José Chong Neto, Márcia Carvalho Mallozi, Maria Elisa Bertocco
Andrade, Maria Letícia F. Silva Chavarria, Myrthes Anna M. Toledo Barros,
Régis de Albuquerque Campos, Solange Oliveira Rodrigues Valle

Sobrevivendo à COVID-19

Surviving COVID

Pedro Giavina-Bianchi¹

Há seis meses atrás quem imaginaria que o mundo pararia para combater uma pandemia? O que poderia ser um filme de Hollywood ou um pesadelo, não é; infelizmente, é pura realidade! Paralelamente à pandemia do vírus, há uma pandemia de informações, que muitas vezes são discordantes, imprecisas e até falsas. A situação é gravíssima e, se por um lado, não podemos ser irresponsáveis e minimizar o problema, por outro, atitudes alarmistas e catastróficas também não ajudam. Nesse *tsunami* de informações, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia preparou diversas diretrizes, que estão aqui publicadas, para auxiliar-nos na orientação e acompanhamento de nossos pacientes durante a pandemia.

A pandemia da COVID-19 é uma tragédia anunciada? Houve duas importantes epidemias por coronavírus no passado recente, a “Severe Acute Respiratory Syndrome” (SARS), na China, em 2002, e a “Middle East Respiratory Syndrome” (MERS), no Oriente Médio, em 2012. Essas duas epidemias tiveram taxas de letalidade maiores, 11% e 34,3%, respectivamente, mas foram muito menos abrangentes (Tabela 1). O novo coronavírus, o SARS-CoV-2, embora menos letal, possivelmente tem maior infectividade e maior capacidade de transmissão inter-humanos, características que foram essenciais para a instalação da pandemia, somado ao fato do mundo estar cada vez mais globalizado. A letalidade da COVID-19 foi estimada em 2,3%, mas provavelmente é superestimada, pois casos assintomáticos ou oligossintomáticos (estimados em 85%) não estão computados. Entretanto, em grupos

de risco específicos, como nos idosos, doentes crônicos ou imunodeficientes, a letalidade pode chegar a 15-20%. No final de março, segundo a Organização Mundial de Saúde, havia cerca de 700.000 casos de COVID-19, com 35.000 mortes, no mundo.

Quem não analisa o passado, equivocase no presente e compromete o futuro. O que aconteceu na China? O país enfrentou a SARS há 18 anos, mas não foi capaz de prevenir a pandemia atual. Houve falha na vigilância sanitária, falha no saneamento básico e/ou subestimação da capacidade de mutação dos coronavírus? Outro equívoco das autoridades chinesas foi a demora de aproximadamente um mês no reconhecimento do surto de infecção pelo SARS-CoV-2 em Wuhan, e, com isso, da implementação de medidas que prevenissem a disseminação do vírus. Na virada do ano de 2019 para 2020, Li Wenliang, um oftalmologista chinês, identificou o que seria a primeira infecção pelo novo coronavírus. Logo, outros médicos começaram a observar novos casos, mas todos eles tiveram que se retratar com o governo chinês que não admitia a possibilidade de um novo surto de coronavírus. É um equívoco comum das autoridades responsáveis pela saúde pública não prestar a devida atenção aos serviços de emergência e consultórios médicos, que são termômetros na identificação de novas epidemias, de que algo saiu da normalidade, de que um novo surto de infecção respiratória pode não se tratar apenas de uma “gripezinha” sazonal.

Sempre devemos salientar e nos recordar que os profissionais da área de saúde também são um

1. Editor dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. Prof. Livre Docente Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Tabela 1

Epidemias por coronavírus do terceiro milênio

Epidemia/ pandemia	Beta- Coronavírus	Ano / local de início	Hospedeiro natural	Hospedeiro intermediário	Letalidade
SARS	SARS-CoV	2002 Guangdong/China	Morcego	Civeta ("gato" africano)	11%
MERS	MERS-CoV	2012 Oriente Médio	Morcego	Dromedário	34,3%
COVID19	SARS-CoV-2	2019 Wuhan/China	Morcego	Pangolim ? ("tamanduá escamoso")	2,3%

dos grupos de risco, não só com maiores chances de contrair a COVID-19, mas também de apresentar pior prognóstico. Estima-se que 15% dos médicos que contraem a doença cuidando de seus pacientes com COVID-19 apresentam formas mais graves da mesma, talvez por receberem maior carga viral ao se contaminarem. Portanto, é de extrema importância utilizarmos os equipamentos de proteção individual adequados ao assistirmos nossos pacientes, e tomarmos o máximo de cuidado. Esperamos que as diretrizes para orientação de pacientes com doenças imunológicas durante a pandemia COVID-19 sejam úteis na travessia deste difícil período. Que a pandemia seja logo controlada e que saíamos fortalecidos, mais sábios e precavidos desta guerra.

Referências

1. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science. 2020 Mar 16:eabb3221. doi: 10.1126/science.abb3221.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. J Korean Med Sci. 2020 Mar 16;35(10):e112. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e112.

Guia prático de abordagem da criança e do adolescente com asma grave: Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria

Practical guide to approaching children and adolescents with severe asthma: a joint document of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics

Herberto J. Chong-Neto^{1,2,3}, Gustavo F. Wandalsen^{1,2,4}, Antonio C. Pastorino^{1,2,5}, Caroline Dela Bianca^{2,6}, Débora C. Chong-Silva^{1,3}, Carlos A. Riedi^{1,3}, José Dirceu Ribeiro^{1,7}, Nelson A. Rosário^{1,2,3}, Fábio C. Kuschnir^{1,2,8}, Emanuel C. Sarinho^{1,2,6}, Neusa F. Wandalsen^{2,9}, Fernanda C. Lanza^{2,10}, Adriana A. Antunes^{1,2,6}, Maria de Fátima P. March^{1,11}, Renato Kfour^{1,12}, Luciana R. Silva^{1,13}, Flávio Sano², Dirceu Solé^{1,2,4}

RESUMO

Asma grave é a asma que requer tratamento com altas doses de corticosteroide inalado associado a um segundo medicamento de controle (e/ou corticosteroide sistêmico) para impedir que se torne “descontrolada” ou permaneça “descontrolada” apesar do tratamento. Asma grave é considerada um subtipo de asma de difícil tratamento. A prevalência em crianças evidenciada pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* variou entre 3,8% e 6,9%. Existem diversos instrumentos para avaliação subjetiva, como diários de sintomas e questionários, bem como para avaliação objetiva com função pulmonar e avaliação da inflamação por escarro induzido, ou óxido nítrico exalado. A abordagem terapêutica varia desde doses altas de corticosteroide inalado e/ou oral, broncodilatadores de longa duração, antagonistas de receptores muscarínicos, até os mais recentes imunobiológicos que bloqueiam a IgE ou IL-5.

Descritores: Criança, asma grave, imunobiológicos.

ABSTRACT

Severe asthma is asthma that requires treatment with high doses of inhaled corticosteroids in combination with a second control drug (and/or a systemic corticosteroid) to prevent it from becoming “uncontrolled” or remaining “uncontrolled” despite treatment. Severe asthma is considered a difficult-to-treat asthma subtype. The prevalence in children found by the *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* ranged from 3.8% to 6.9%. There are several instruments for subjective assessment, such as symptom diaries and questionnaires, as well as for objective assessment, including pulmonary function testing and evaluation of inflammation by induced sputum or exhaled nitric oxide. The therapeutic approach includes high doses of inhaled and/or oral corticosteroids, long-acting bronchodilators, muscarinic receptor antagonists, and the latest biologics that block IgE or IL-5.

Keywords: Child, severe asthma, biologics.

1. Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP.
2. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.
3. Universidade Federal do Paraná - UFPR.
4. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.
5. Universidade de São Paulo - USP.
6. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.
7. Universidade de Campinas - UNICAMP.
8. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ.
9. Faculdade de Medicina do ABC - FMABC.
10. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.
11. Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, e Universidade Federal Fluminense - UFF.
12. Sociedade Brasileira de Imunizações - SBIm.
13. Universidade Federal da Bahia - UFBA.

Submetido em: 06/01/2020, aceito em: 15/01/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):3-34.

I – Considerações gerais

Definição e epidemiologia

Força-tarefa da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* definiu asma grave como a asma que requer tratamento com altas doses de corticosteroide inalado (CI), associado a um segundo medicamento de controle (e/ou corticosteroide sistêmico), para impedir que se torne “descontrolada” ou permaneça “descontrolada” apesar do tratamento¹. A maioria das crianças com asma atinge o controle dos sintomas com doses baixas a médias de CI; no entanto, há um grupo pequeno, mas significativo, de crianças com asma grave que necessita de doses maiores de CI com um medicamento controlador adicional para manter o controle dos sintomas ou permanecem descontroladas, apesar dessa terapia².

Asma grave é considerada um subtipo de asma de difícil tratamento. Significa a asma que não está controlada, apesar da adesão à terapia otimizada máxima e tratamento de fatores contribuintes, ou que piora quando o tratamento com altas doses é reduzido¹.

Segundo o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), a prevalência global de asma grave em adolescentes é de 6,9%, variando de 3,8% na Ásia Pacífico, Norte e Leste da Europa a 11,3% na América do Norte³. Atualmente, a asma afeta 8,6% das crianças menores de 18 anos nos Estados Unidos⁴.

As crianças com asma grave apresentam maior risco de resultados adversos, incluindo efeitos colaterais relacionados a medicamentos, exacerbações com risco de vida e qualidade de vida prejudicada⁵. O impacto econômico da asma grave nos Estados Unidos é significativo, e gerou em 2007 o custo de US\$ 56 bilhões⁶, sendo 50% desse valor devido a custos indiretos, como consultas médicas, hospitalizações, medicações e dias perdidos na escola e no trabalho⁷. Maior comprometimento da asma em crianças tem sido associado a maior custo. O custo total anual da asma grave é duas vezes maior que o com asma mal controlada, parcialmente controlada ou bem controlada⁸. Entre as crianças de 5 a 17 anos, a asma é uma das causas mais comuns de perda de aulas, comprometimento do desempenho acadêmico, assim como da participação em atividades relacionadas à escola^{9,10}. O menor controle da asma infantil tem sido associado à menor qualidade de vida do cuidador¹¹.

Análise de escolares (6-17 anos) do Programa Nacional de Pesquisa em Asma Grave (SARP) do *National Heart, Lung and Blood Institute* entre 2001 e 2011, descobriu que, de modo semelhante aos adultos com asma grave, as crianças apresentam alta carga de sintomas de asma, e têm maior probabilidade de procurar atendimento médico para exacerbações agudas. Além disso, quase 30% das crianças com asma grave na SARP relataram história de intubação ao longo da vida e insuficiência respiratória fatal, sugerindo que as crianças apresentavam alto risco de morbidade por asma⁷.

Avaliação do controle da asma

O controle da asma é avaliado por história clínica detalhada incluindo a frequência dos sintomas, alterações no sono, limitação das atividades e utilização de medicação de resgate nas últimas quatro semanas. A adesão ao tratamento, bem como técnica inalatória e existência de comorbidades, devem ser verificados periodicamente². Os consensos internacionais para tratamento da asma enfatizam a importância de se avaliar o controle da asma, tanto quanto a sua gravidade, a fim de direcionar as definições terapêuticas².

Asma controlada é definida como o estágio da doença em que os sintomas diminuem ou mesmo desaparecem após o tratamento¹². São descritos dois componentes de controle de asma: controle dos sintomas, e riscos futuros. O controle de sintomas se refere aos sintomas diurnos e noturnos (tosse, chiado, dispneia, limitação às atividades físicas), utilização de medicação de resgate (beta2-agonistas de curta ação) para o tratamento dos sintomas e comprometimento das atividades rotineiras (brincadeiras, sono, absenteísmo escolar), manutenção da função pulmonar normal ou quase normal². Os riscos futuros incluem a prevenção das exacerbações graves (necessidade de hospitalizações, idas à emergência e/ou corticoterapia sistêmica) com algum prejuízo da função pulmonar e efeitos colaterais das medicações utilizadas no tratamento².

O monitoramento do paciente com asma pode ser realizado por medidas subjetivas, como diário de sintomas, questionários baseados em escores clínicos e mesmo medidas objetivas, incluindo espirometria, teste de hiper-reatividade brônquica e biomarcadores inflamatórios presentes nas vias aéreas¹³.

A Tabela 1 reúne alguns dos instrumentos validados para o monitoramento da asma da criança e do adolescente¹⁴⁻¹⁷.

Tabela 1Instrumentos usados na avaliação subjetiva do controle da asma¹³

Instrumento	Pró	Contra
Diário de sintomas	Não dependem de <i>recall</i> Registram sintomas em tempo real	Podem ser preenchidos retrospectivamente Muita informação Falta de padronização
Questionários de sintomas de asma		
ACQ, ACT, cACT, TRACK	Mudanças dos escores relacionam-se com piora clínica De fácil análise	Foco em período curto de tempo Depende do paciente
CASI	Diferencia pacientes que pareçam semelhantes Útil em pesquisas clínicas para avaliar o impacto de intervenções	Necessita mais estudos para sua validação Papel indefinido na prática clínica Não inclui alguns aspectos relevantes
APGAR	Fornecer um amplo espectro de informações Relacionado a algoritmo de tratamento	Necessita de mais estudos para validar seu uso na prática clínica e pesquisa científica
VAS	Ferramenta fácil para monitoramento da “vida real” VAS < 6 é um marcador preciso da asma não controlada Fornecer informações sobre a percepção dos sintomas	Necessita de mais estudos para validar seu uso na prática clínica e pesquisa científica

ACQ = Questionário de Controle de Asma; ACT = Teste de Controle de Asma; APGAR = Atividades, Persistência, Gatilhos, Medicamentos, Resposta terapêutica; cACT = Teste de Controle de Asma na Criança; CASI = Índice de Gravidade de Asma; TRACK = Teste para Controle de Asma em Crianças; VAS = Escala Analógica Visual.

Os instrumentos mais utilizados na prática clínica são o Teste de Controle de Asma (ACT), o Questionário de Controle de Asma (ACQ) e o Teste de Controle de Asma Pediátrico (c-ACT)¹². Cada um tem particularidades tais como idade do avaliado, intervalo de avaliação, número e pontuação de cada quesito, quem é o avaliado (criança ou responsável), consumo de medicação, valor de parâmetro de função pulmonar, entre outros¹⁴⁻¹⁹.

A Tabela 2 reúne as principais características dos instrumentos mais utilizados para o controle da asma, com suas respectivas adequações etárias²⁰. O baixo controle da asma, verificados por esses escores numéricos, estão associados a redução da função pulmonar e aumento da fração exalada de

óxido nítrico²⁰. Os estudos mostram que as mudanças nesses escores refletem as mudanças clínicas observadas e a consequente necessidade de evoluir na programação terapêutica²¹.

Apesar de validados, esses escores compartilham desvantagens que limitam sua utilidade na prática clínica²⁰. Embora seu curto período de tempo facilite a lembrança dos eventos recentes, eles falham em representar as flutuações deste controle. Crianças podem estar muito bem controladas em um momento, e na estação seguinte ter pouco controle. Além disso, exacerbações do quadro de asma podem ocorrer em crianças com controle de curto prazo²¹. As exacerbações correspondem a um importante componente do domínio de comprometimento do controle da asma,

Tabela 2Instrumentos de controle de asma, suas propriedades e adequações etárias²⁰

Idade	Instrumento
0-4 anos	TRACK
5-11 anos e maiores	Asma quiz, ATAQ, c-ACT
> 12 anos	ACT e ACQ
> 18 anos	Instrumento de controle da asma - ATAQ, Questionário de Controle e Gravidade da Asma de Seattle, e Teste de 30 segundos de Asma

Ferramenta	Propriedades
ACT (5 itens)	Escore numérico composto (até 25), MCID 3 pontos, controlado > 19, não controlado ≤ 15
c-ACT (7-itens)	4 respondidas pela criança, 3 pelo responsável. Escore numérico composto (até 27), MCID 2 pontos, controlado > 19
ACQ (7 itens: 6 questões VEF ₁)	Composite escore numérico (até 6), MCID 0,5 pontos, controlado > 19
ATAQ (4 itens e total de 20 questões)	Composite escore numérico (até 4) MCID: controlado (0), parcialmente controlado (1-2), não controlado (3-4)
TRACK (5 itens)	Composite escore numérico (até 100), MCID: 10, controlado ≥ 80

TRACK = Teste para Controle de Asma em Crianças, ATAQ = Questionário de Avaliação da Terapia de Asma, c-ACT = Teste de Controle de Asma na Criança, ACT = Teste de Controle de Asma, ACQ = Questionário de Controle de Asma, MCID = diferença mínima clinicamente significativa.

não são contemplados pelo ACT²¹, c-ACT²², e ACQ²³, porém são checados no TRACK²⁴ e no Índice de Gravidade de Asma²².

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de asma muitas vezes é um desafio, especialmente quando os pacientes apresentam sintomas atípicos. Portanto, é importante conhecer os diagnósticos diferenciais de asma de modo amplo. Deve-se ter alto índice de suspeita, principalmente quando os pacientes não respondem à terapia convencional^{25,26}.

As doenças que mimetizam asma em crianças e adolescentes e que podem cursar com sibilância recorrente e simular o diagnóstico de asma incluem: bronquiolite obliterante, fibrose cística, aspiração de corpos estranhos, discinesia ciliar primária, deficiência de alfa 1 antitripsina, doenças cardíacas congênitas, tuberculose, obstruções de vias aéreas altas, síndrome de pânico e bronquiectasias²⁵. Situações em que o diagnóstico de asma grave pode ser mascarado: categorias de doença pulmonar a considerar frente ao diagnóstico diferencial^{27,28} (Figura 1).

Disfunção respiratória Disfunção de corda vocal Ataques de pânico
Causas anatômicas Traqueomalácia e broncomalácia Fístula traqueoesofágica Malformação broncopulmonar Compressão central das vias respiratórias ou obstrução (por exemplo, anéis vasculares, massa mediastinal)
Doenças pulmonares supurativas Fibrose cística Discinesia ciliar primária Bronquiectasia Bronquite bacteriana prolongada
Doença pulmonar intersticial Bronquiolite obliterante Displasia broncopulmonar
Disfunção imunológica/reumatológica Hipogamaglobulinemia Granulomatose eosinofílica com poliangite Doença do tecido conjuntivo
Síndromes aspirativas Fístulas traqueoesofágicas Distúrbios de deglutição Doença por refluxo gastroesofágico
Outros Aspiração de corpo estranho Doença cardíaca congênita

Figura 1

Principais diagnósticos diferenciais para asma na criança

A Tabela 3 mostra alguns fatores a serem considerados no diagnóstico diferencial de asma grave e a conduta inicial básica a ser tomada²⁹.

Comorbidades são altamente prevalentes e pioram o controle da asma grave. Por isso, o seu manejo adequado é uma etapa fundamental para a evolução favorável da asma grave, e faz parte da ação de diagnóstico diferencial.

Recentemente sugeriu-se nova abordagem do diagnóstico diferencial de asma grave, a saber³⁰:

1. Comorbidades de alta prevalência na asma grave: síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS); rinite alérgica, doença do refluxo gastro esofágico (DRGE), obesidade, Asthma CPOD Overlap Syndrome (ACOS);
2. Doenças associadas à asma grave: aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), sensibilidade à aspirina, broncoespasmo induzido por exercícios, granulomatose eosinofílica;
3. Doenças que mimetizam asma: doenças pulmonares obstrutivas crônicas, fibrose cística, discinesia ciliar, malformações pulmonares, tuberculose, bronquiolite obliterante, síndrome do pânico, etc.

Por isso, antes de buscar diagnósticos diferenciais de asma grave procure intensivamente verificar se o paciente está adequadamente ajustado e comprovado para as variáveis relacionadas à asma grave (Regra do abecedário A,B,C,D,E e F), descritas na Figura 2.

Em conclusão:

- 1) O diagnóstico diferencial de asma grave demanda o conhecimento de sua definição e de seus vários genótipos e endótipos;
- 2) O diagnóstico correto de asma, a adesão ao tratamento, comorbidades associadas, uso correto dos medicamentos e o conhecimento de fatores de risco controláveis (psicológicos e ambientais) são os marcadores e as vigas mestras mais importantes para o conhecimento, diagnóstico diferencial e manejo das várias apresentações da asma grave. O manejo adequado destes itens permitirá um diagnóstico robusto, a definição sobre a necessidade ou não de busca de diagnósticos alternativos, e uma boa qualidade de vida aos pacientes com asma grave;
- 3) Outras doenças que se apresentam com sibilância recorrente ou insuficiência respiratória obstrutiva crônica, mimetizando asma, podem fazer parte do diagnóstico diferencial da asma grave e devem ser motivo de busca quando não se consegue o diagnóstico efetivo de asma.

Tabela 3Características clínicas e investigação recomendada²⁹

Características	Investigação
Anormalidades estruturais (malácia das vias aéreas, anéis vasculares, estenose traqueal, tumores, cistos, linfadenopatia, cardiomegalia)	Broncoscopia Tomografia computadorizada
Obstrução intrabronquial (por ex.: corpo estranho, tuberculose)	Fibrosopia ou broncoscopia rígida
Disfunção respiratória (por ex.: disfunção das cordas vocais, ataques de pânico)	Broncoscopia fibroscópica Avaliação por fonoaudiólogo(a)
Aspiração (por ex.: doença neuromuscular, anormalidade do desenvolvimento, distúrbio de deglutição)	Avaliação da deglutição
Doença por refluxo gastroesofágico	pHmetria e impedanciometria esofágica
Fibrose cística	Teste de Cloreto de suor Rastreo genético
Bronquiectasia (por ex.: fibrose cística, discinesia ciliar primária, imunodeficiência, etc.)	Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução
Discinesia ciliar primária	Biópsia ciliar, variantes genéticas Óxido nítrico nasal
Disfunção imunitária	Imunoglobulinas séricas Subclasses de IgG Respostas para anticorpos vacinais (Haemophilus, tétano e pneumococo) Complemento
Edema pulmonar (por ex.: doença cardíaca)	Radiografia de tórax, ecocardiograma
Doença pulmonar da prematuridade	História de prematuridade
Bronquiolite obliterante	Tomografia computadorizada de tórax, biópsia pulmonar
Sinusite	Tomografia computadorizada de seios da face
Pneumonite por hipersensibilidade (por ex.: aspergilose broncopulmonar alérgica, sensibilidade a aeroalérgenos das aves)	Aspergillus IgE/precipitina/cultivo de expetoração IgE das aves/antígenos precipitantes/ histórico de exposição
Fatores psicológicos (depressão/ansiedade)	Avaliação psicológica
Obesidade	Índice de Massa Corpórea (IMC)

A	Adesão	Verifique se a adesão ao tratamento está adequada em todas as consultas e avalie o controle da asma (escores)
B	Boa qualidade de vida	Aplique questionários e avalie a qualidade de vida
C	Comorbidades	Investigue a presença de comorbidades, doenças associadas ou doenças que mimetizam asma
D	Diagnóstico	Verifique e comprove se o diagnóstico de asma está correto
E	Erro na utilização dos medicamentos	Em todas as consultas cheque a maneira correta de utilização dos medicamentos
F	Fatores de risco modificáveis	Investigue, comprove, eduque e oriente o paciente para os fatores de risco modificáveis

Figura 2

Regra do abecedário para o acompanhamento de pacientes com asma grave

Avaliação da função pulmonar

Diferente do que se observa no adulto, a criança com asma grave pode apresentar valores de função pulmonar (FP) próximos do normal³¹. Espirometrias realizadas em pacientes com asma grave de difícil controle, fora das exacerbações, mostraram discretas alterações obstrutivas e em muitos casos estava normal. Uma explicação pode estar na história natural da doença ou no fato de crianças com asma grave refratárias ao tratamento apresentarem labilidade excessiva do tônus broncomotor³¹. Isso não nos tranquiliza em relação às alterações histopatológicas, como o remodelamento brônquico, que podem surgir na idade pré-escolar, se concretizando na idade escolar e adolescência, segundo estudos que realizaram biópsias transbrônquicas, mesmo em pacientes que apresentavam FP normal^{32,33}.

Este mesmo grupo estudou 96 crianças com asma e 35% demonstraram obstrução à primeira espirometria e em 8% dos casos a função pulmonar não normalizou com o tratamento com corticosteroide oral (10 dias) associado a broncodilatador. Mesmo sendo um grupo pequeno, o perfil daqueles cuja FP não normalizou apontou para asmáticos moderados e graves, atópicos e com história prévia de bronquiolite viral aguda³¹.

Estudo com crianças com faixa etária semelhante e diagnóstico de asma grave, mostrou que 50,8%

delas apresentaram valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e da relação VEF_1 /CFV (capacidade vital forçada) menores que 80% do previsto³⁴. Neste estudo medidas espirométricas subsequentes foram obtidas em grupos tratados com budesonida inalada em doses superiores e inferiores a 800 µg/dia. Não houve diferenças do VEF_1 , relação VEF_1 /CVF e do fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$) segundo a dose de budesonida recebida³⁴. Tais dados apontam para o fato de doses altas de corticosteroide inalado (CI) não prevenir a redução da função pulmonar em crianças com asma grave. O $FEF_{25-75\%}$ manteve-se em platô precoce, que era esperado em fase mais tardia da vida^{35,36}.

A medida reduzida do $FEF_{25-75\%}$ tem sido um indicador sensível da doença das pequenas vias aéreas e tem-se mostrado útil na identificação de asma persistente e de asma de difícil controle entre pacientes com sintomas persistentes e os com sintomas transitórios. Há indicações de que valores baixos de $FEF_{25-75\%}$ na infância seriam preditivos de asma na vida adulta, diferentemente do VEF_1 ^{35,36}.

A avaliação da resposta ao broncodilatador (BD) pode ser um instrumento válido na avaliação da função pulmonar em crianças com asma grave. A ausência de resposta ao broncodilatador identifica asmáticos com baixa função pulmonar basal e

controle inadequado. Estudo que avaliou coortes de crianças com asma grave (média idade = $11,8 \pm 3,0$ anos) e não grave (média idade = $11,3 \pm 3,1$ anos) mostrou que ter asma grave, ser exposto à fumaça de cigarro, ter níveis mais altos de óxido nítrico exalado (FeNO), níveis elevados de IgE e quantidades baixas de neutrófilos sanguíneos periféricos indicam o grupo de crianças com maior probabilidade de reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo após broncodilatação máxima³⁷. Apesar da resposta ao BD ter sido maior, no grupo asma grave, a melhor medida do VEF₁ permaneceu menor que a das crianças com asma leve a moderada, além disso, a limitação do fluxo aéreo, definida como uma redução no VEF₁/CVF, melhorou após broncodilatação em ambos os participantes (asma grave e não grave), mas foi significativamente maior no grupo asma grave³⁷.

Este dado interessa, uma vez que estudos anteriores apontaram a resposta à broncodilatação máxima como associada à frequência maior de exacerbações e hospitalizações por asma, bem como pior função pulmonar e controle da asma após um ano de acompanhamento³⁸.

O diagnóstico da asma grave no pré-escolar é um desafio, e requer o entendimento do impacto das infecções virais e de diferentes fatores genéticos e ambientais na origem da doença. Utilizar a função pulmonar para este diagnóstico é um desafio ainda maior. O uso da FP em lactentes e pré-escolares é limitado pelas dificuldades técnicas, e, diante disso, tem tido pouco impacto no manejo e diagnóstico da asma na prática médica por ser realizada apenas em poucos centros de pesquisa, necessitar de sedação e equipamentos caros e sofisticados, com equipe altamente especializada³⁹.

A oscilometria de impulso (IOS) é uma técnica simples e não invasiva que avalia a função pulmonar durante a respiração corrente, sem necessidade da realização de manobras respiratórias, por isso tem sido considerada uma técnica interessante de se empregar em crianças na idade pré-escolar. A IOS permite mensurar a impedância pulmonar e seus componentes (resistência [R] e reactância [X]) em diferentes frequências (5 a 20 Hz). Nas crianças com asma observa-se um padrão obstrutivo, com aumento de R5 e da frequência de ressonância [Fres] e R5-20, além de redução de X5 (valores mais negativos)³⁹. Considera-se resposta positiva ao broncodilatador quando há redução nos valores de R5 entre 25% e 35%.

Estudo onde foi realizado IOS em pré-escolares mostrou que um terço dos que sibilaram no último ano tinham IOS alterada. Houve tendência de aumento de R5-R20 ($p = 0,07$) entre os asmáticos mais graves. A resposta após broncodilatador foi significativamente maior nos com pior função pulmonar, nos pacientes com sibilos no primeiro ano de vida, nos que internaram, e nos meninos. Entre os parâmetros avaliados pela IOS, o R5 associou a diversos marcadores de gravidade clínica⁴⁰.

Apesar de desafiador, a avaliação pulmonar é relevante nas crianças com asma, especialmente naquelas com quadros graves e de difícil controle. Estudos têm buscado o melhor marcador funcional para determinar a gravidade, a resposta ao tratamento e o prognóstico destas crianças. As medidas do FEF_{25-75%} permanentemente baixos e a resposta significativa ao broncodilatador parecem ser achados de crianças com asma grave. O aumento da resistência das vias aéreas totais (valores de R5 Hz) é visto na IOS de pré-escolares com asma grave.

Avaliação da inflamação

Sangue periférico

É consenso que compreender a inflamação da asma impacta de forma contundente no tratamento e controle da doença. É bem aceito que um desequilíbrio das citocinas desempenhe um papel vital na asma^{41,42}.

O estudo do perfil de interleucinas (IL) de crianças com asma moderada à grave, comparado ao de controles saudáveis, buscou a associação dos níveis de IL-4, IL-6 e IL-12, do subconjunto de células T, imunossupressão de eritrócitos e função pulmonar antes e após tratamento hospitalar padronizado⁴¹. Este estudo demonstrou que, após o tratamento, houve redução significativa dos níveis de IL-4, IL-6 e de imunossupressão de eritrócitos com aumento dos de IL-12, CD4 e CD8 entre os com asma. Assim, concluiu-se que os níveis de IL-4 e do complexo imune de eritrócitos, além da relação VEF₁/CVF e Pico de Fluxo Expiratório (EPFR) baixos, se correlacionam positivamente e se comportam como fatores de risco isolados para resposta ao tratamento da asma moderada-grave⁴¹.

O estudo da expressão de células mononucleares (PBMC) em sangue periférico de crianças com asma grave, comparadas a controles saudáveis, estimuladas com lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), documentou

que os PBMC daquelas produzem quantidades menores de IL-12 e maiores de IL-17 (pró-inflamatória) e de IL-10 (regulatória)⁴². Concluiu-se que os asmáticos graves apresentam redução de citocinas importantes para uma resposta imunológica adequada, como a IL-12, o que corrobora com a hipótese de que a asma e provavelmente outras doenças atópicas apresentem hiporregulação herdada do eixo IFN- γ /IL-12, levando à resposta Th1 defeituosa e consequente predisposição à exacerbação relativa da resposta Th2⁴².

Buscou-se correlacionar o perfil inflamatório sanguíneo com o encontrado em lavado broncoalveolar em crianças com asma grave refratária a tratamento⁴³. As avaliações mostraram que a eosinofilia no sangue foi associada à eosinofilia das vias aéreas, no entanto, os níveis normais de eosinófilos no sangue não excluíram a inflamação eosinofílica das vias aéreas, e que a contagem periférica não foi confiável para caracterizar a inflamação das vias aéreas em crianças asmáticas graves expostas a altas doses de esteroides⁴⁴.

Escarro induzido

O escarro induzido tem sido um método útil para identificar fenótipos e endótipos de asma grave, e cada vez mais aplicado na população pediátrica.

Quando buscou-se relacionar o predomínio de eosinófilos no escarro e a gravidade da asma, comparando asmáticos graves controlados e não controlados (resistentes ao tratamento - AGRT), notou-se que o padrão inflamatório eosinofílico foi predominante nos dois grupos de pacientes, entretanto, o grupo AGRT apresentou porcentagem proporcionalmente maior de neutrófilos no escarro, comparados aos asmáticos graves controlados⁴⁵. Além da citologia, o estudo pesquisou níveis de IL no sobrenadante e verificou que os níveis de IL-10, GM-CSF, INF γ e TNF α no escarro foram significativamente maiores no grupo AGRT, em comparação ao grupo controlado, e o GM-CSF e o TNF- α apresentaram relação inversa com o controle, sinalizando que estas citocinas possam funcionar como biomarcadores de asma grave resistente ao tratamento em crianças e adolescentes⁴⁶.

Com relação à citologia do escarro, os dados têm sido variáveis, a depender do fenotipo da asma. Tratamento com CI por três meses seguiu-se por redução importante do número de eosinófilos no escarro induzido⁴⁵.

Estudo avaliou citologia de escarro induzido de crianças com asma e verificou predomínio do padrão eosinofílico em 53,8% delas, seguido do paucigranu-

locítico (26,9%), misto (15,4%) e neutrofílico (3,8%)⁴⁶. Ao estudar a relação com o controle da asma, percebeu-se predomínio de crianças assintomáticas (controle total) no grupo com padrão de escarro eosinofílico, sendo percebido somente em três crianças no padrão paucigranulocítico e em nenhuma criança nos padrões neutrofílico e misto, corroborando com a ideia de menor resposta ao tratamento com CI nos fenótipos não eosinofílicos. A positividade ao TCA e a presença de obstrução à espirometria não mostrou diferenças entre os grupos⁴⁶.

Fração de Óxido Nítrico Exalado

Estudos têm buscado estabelecer possível relação entre os valores de fração exalada de óxido nítrico (FeNO) com os do VEF₁ e o grau de controle da asma em crianças e adolescentes com asma, em uso regular ou não de CI⁴⁷. Houve associação entre os valores de VEF₁ e o grau de controle da asma em todos os pacientes analisados, independentemente do uso de CI, mas não houve associação entre os valores de VEF₁ e os níveis de FeNO, concluindo que a correlação observada entre o controle e o VEF₁ reforça a importância da espirometria no seguimento clínico desses pacientes. Apesar destes achados, a dosagem de FeNO pode constituir um método precoce para detectar inflamação nas vias aéreas, antes mesmo dos sintomas e das alterações espirométricas⁴⁷.

Estudo avaliou relação entre os níveis de FeNO, contagem de eosinófilos no sangue, função pulmonar, hiper-responsividade brônquica (BHR) e o controle da asma em crianças e adolescentes com asma⁴⁸. O aumento do FeNO, simultaneamente ao aumento da contagem de eosinófilos sanguíneos apresentaram prevalência mais alta de asma não controlada pelo ACT, quando comparados aos com eosinofilia isolada. Essa diferença permaneceu significativa em situação inversa em indivíduos com níveis aumentados de FeNO e contagem normal de eosinófilos no sangue, concluindo que marcadores da inflamação do tipo 2, associados, estavam relacionados a maior probabilidade de BHR e asma não controlada nesta coorte⁴⁸.

Definir a inflamação na asma da criança e correlacioná-la com a gravidade e o controle da doença, mesmo diante das limitações para a aplicação prática, deve ser buscada, especialmente objetivando o tratamento personalizado. Além dos marcadores de inflamação no sangue periférico já conhecidos,

definir o perfil inflamatório no escarro induzido tem se mostrado interessante e cada vez mais acessível, mesmo em crianças.

A avaliação destes marcadores associados, bem como a correlação com as medidas de função pulmonar, parecem ser armas determinantes para a abordagem terapêutica efetiva da asma grave na infância.

Comorbidades

A asma grave em crianças e adolescentes está associada a diferentes comorbidades que podem exacerbar seus sintomas e resultar em controle inadequado da doença (Tabela 4). A avaliação desses transtornos deve ser considerada antes da modificação do escalonamento terapêutico da asma.

Tabela 4

Comorbidades mais comuns da asma grave na infância e adolescência

Obesidade
Doença do refluxo gastroesofágico
Disfunção das cordas vocais
Distúrbios respiratórios do sono (apneia obstrutiva do sono)
Rinite alérgica
Rinossinusite crônica
Fatores psicossociais

Obesidade

Asma e obesidade têm prevalência elevada na infância e adolescência, e estudos longitudinais indicam que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento da asma^{49,50}. A associação entre obesidade e asma é complexa, e diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar a relação causal entre ambas, tais como: fatores genéticos, inflamação sistêmica, anormalidades nas vias aéreas e da mecânica pulmonar, tipo de dieta e desequilíbrios nutricionais, alterações no microbioma intestinal e das vias aéreas, além de maior suscetibilidade a poluentes ambientais^{51,52}.

Atualmente, dois principais fenótipos da chamada “asma obesa” na infância e adolescência têm sido reconhecidos. O primeiro, de início mais precoce, corresponde à maioria das crianças obesas com asma, e é caracterizado por alérgicos com o típico padrão inflamatório Th2, de predomínio eosinofílico, que desenvolveram obesidade posteriormente à

asma, complicando seu controle^{53,54}. O segundo, de início mais tardio, é composto principalmente por não atópicos, e é mais frequente no sexo feminino⁵⁵. Este subgrupo de asmáticos apresenta características diferenciadas de função pulmonar, com valores elevados do VEF₁ e da CVF, menor relação VEF₁/CVF, além de hiper-responsividade brônquica exacerbada, níveis baixos de FeNO e poucos eosinófilos no escarro^{53,54}. Em contraste com o fenótipo anterior, o perfil inflamatório das vias aéreas é predominantemente Th1, em função da ação pró-inflamatória dos macrófagos do tecido adiposo, com aumento dos níveis plasmáticos de citocinas como TNF- α , IL-6 e adipocinas, como a leptina, produzidas pelos adipócitos, levando ao desenvolvimento de inflamação sistêmica e, como consequência deste processo, à asma⁵⁶.

Mais recentemente, tem sido observada a associação entre asma e as alterações metabólicas da obesidade, como a resistência insulínica, hiperglicemia e a hipertensão arterial, já presentes em faixas etárias mais jovens, que podem ocorrer independentemente do índice de massa corporal. Nestes casos, a disfunção oxidativa do epitélio brônquico e a inflamação sistêmica relacionada à síndrome metabólica parecem contribuir para a patogênese da asma^{57,58}.

Crianças obesas tendem a ter asma de maior gravidade, risco aumentado de exacerbações graves, e podem apresentar uma resposta reduzida aos corticosteroides inalatórios, e como consequência, pobre controle da doença e pior qualidade de vida⁵⁹⁻⁶¹. É importante ressaltar que a falta de condicionamento físico relacionado à obesidade pode levar à dispneia e limitação do exercício, e comorbidades como a apneia obstrutiva do sono e doença do refluxo gastroesofageano, mais frequentes em obesos, podem causar sintomas respiratórios que imitam a asma. Coletivamente, estes achados podem acarretar em diagnóstico incorreto ou na falsa avaliação da gravidade da asma^{62,63}. As atuais diretrizes indicam que a perda de peso, o exercício e a reabilitação pulmonar podem desempenhar papel importante na abordagem da asma obesa. A meta de perda de peso deve ser superior a 10% para que um impacto clinicamente significativo sobre a asma seja alcançado^{2,64}.

Doença do refluxo gastroesofageano

Diferentes estudos têm demonstrado prevalência de até 60% de refluxo gastroesofageano (RGE), identificado por pHmetria esofágica, em crianças com asma. Entretanto, uma relação de causalidade entre

as duas condições ainda é objeto de debate^{65,66}. Parcela significativa destes pacientes é assintomática, e até o momento, não está estabelecido se a doença do RGE (DRGE) prejudica o controle da asma⁶⁷.

Os poucos ensaios clínicos controlados sobre o tratamento da DRGE não demonstraram melhora substancial na diminuição do uso de corticosteroides inalados, melhora da função pulmonar e da qualidade de vida nestes pacientes⁶⁸⁻⁷⁰.

Um aspecto desafiador desta associação em crianças é o fato de ambas as doenças apresentarem sintomas comuns, como tosse noturna, aperto e dor no peito, com prejuízo do sono. Em consequência disso, é provável que médicos prescrevam indevidamente medicamentos para DRGE para pacientes com asma e medicações para asma, especialmente, broncodilatadores de curta ação para pacientes com DRGE. Deste modo, em pacientes com asma de difícil tratamento, pode estar indicada uma avaliação diagnóstica para DRGE, uma vez que o diagnóstico apenas pela história pode ser dificultado pela sobreposição de sintomas⁶⁷.

Em função das poucas evidências de seu benefício sobre o controle/gravidade da asma, e do risco em longo prazo associado ao uso de inibidores de bomba de prótons, o tratamento de RGE em crianças com asma deve ser limitado àqueles com diagnóstico bem definido e com sintomas não responsivos às mudanças do estilo de vida e da dieta⁷¹.

Disfunção das cordas vocais

A disfunção das cordas vocais (DCV), ou o movimento paradoxal das cordas vocais, é definida como a adução involuntária das cordas vocais durante a inspiração. A prevalência de DCV na população geral é estimada em 4% a 6% com predominância do sexo feminino de até 3:1⁷². A DCV induzida pelo exercício ocorre com maior frequência em adolescentes e adultos jovens, e estudos em população pediátrica mostraram que cerca de 75% das crianças com DCV tinham mais de 13 anos^{73,74}.

Embora seja mais comum em adolescentes, DCV pode ocorrer também em escolares. Os principais sintomas incluem aperto na garganta (“sensação de sufocamento”), estridor, que é frequentemente confundido com sibilos, e falta de ar extrema de início e término rápidos. O exercício é o gatilho mais comum, porém a presença de irritantes laríngeos, como a DRGE, a drenagem pós-nasal, odores fortes e fatores emocionais podem desencadear o quadro⁷⁵.

A DCV pode ocorrer isoladamente, representando importante diagnóstico diferencial de asma mal controlada e de broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE), ou coexistir com a asma. Estudo com crianças americanas entre 8 e 18 anos com DCV, mostrou que 44% haviam sido rotuladas erroneamente como tendo asma⁷⁶. Indivíduos adultos diagnosticados com asma e DCV concomitantes apresentaram maior frequência de sintomas e exercícios como gatilho, em comparação com aqueles com DCV isoladamente. Além disso, os primeiros realizaram mais atendimentos de emergência, exames de imagem e receberam mais cursos de esteroides orais e inalados em comparação com pacientes com DCV isolada⁷⁷.

Além da história clínica, o diagnóstico diferencial entre asma e DCV pode ser baseado na aplicação de questionários específicos; pela ausência de resposta aos beta2-agonistas e aos corticosteroides; pela presença de curva de fluxo-volume achatada ou irregular na inspiração ou ins/expiração na espirometria; na presença de estridor durante o teste de provocação para BIE ou pela observação direta da adução das cordas vocais durante a inspiração à laringoscopia, considerado o padrão-ouro^{78,79}.

O tratamento consiste em abordagem multifacetada, que inclui terapia fonoaudiológica, tratamento de comorbidades médicas e psicológicas, além do reconhecimento e prevenção de gatilhos⁸⁰.

Distúrbios respiratórios do sono (apneia obstrutiva do sono)

Distúrbios respiratórios do sono (DRS) é um termo amplo, que abrange a síndrome de apneia obstrutiva do sono (AOS), distúrbios de hipovenilação, além de dessaturações intermitentes com ronco. O padrão-ouro diagnóstico de AOS é definido pela presença à polissonografia (PSG) de índice de distúrbios respiratórios obstrutivos (IDR) por hora igual ou maior do que 5, associado aos seguintes sintomas: sono não reparador, sonolência diurna, fadiga, insônia, despertar com sensação ofegante ou de asfixia, roncos altos ou apneias testemunhadas, ou 15 eventos/hora de IDR mesmo na ausência de sintomas⁸¹.

A sua prevalência na infância é estimada entre 1% e 5%, sendo mais frequente no sexo masculino, e apresenta como principais fatores de risco o sobrepeso/obesidade, a obstrução das vias aéreas superiores por hipertrofia das amígdalas e adenoides, a presença de rinite alérgica (RA) e anomalias

craniofaciais e genéticas. Embora a associação entre inflamação sistêmica e AOS seja bem conhecida nos adultos, em crianças esta relação ainda não está bem estabelecida⁸².

A asma e AOS geralmente coexistem, e apresentam sobreposição significativa de sintomas noturnos, o que pode complicar o reconhecimento e o tratamento de ambos os processos. Além disso, é difícil dissociar os seus sintomas de outras comorbidades como a DRGE, RA e obesidade relacionadas tanto à asma como à AOS^{83,84}. Estudos na faixa pediátrica mostraram que crianças com asma apresentam duas vezes mais chance de manifestarem sintomas de AOS⁸⁵. Adicionalmente, crianças com DRS apresentam prevalência significativamente maior de asma grave e de problemas comportamentais^{86,87}.

Embora a relação entre o tratamento da AOS e a melhora no controle da asma na infância necessite de mais estudos, em crianças e adolescentes com asma grave não controlada, especialmente com sintomas noturnos exacerbados, é recomendada a investigação de AOS. A realização de PSG noturna deve ser considerada se o índice de suspeita for alto. Intervenções terapêuticas precoces, médicas ou cirúrgicas, podem ser benéficas neste grupo de asmáticos graves com evidência de OSA confirmada pela PSG⁸⁴.

Rinite alérgica

Estudos epidemiológicos têm comprovado que a RA é um fator de risco independente para o desenvolvimento de asma. Até 80% dos pacientes asmáticos têm RA, e de um modo geral os sintomas nasais precedem o desenvolvimento dos sintomas pulmonares⁸⁸. A RA persistente em crianças também está associada ao aumento da hiper-responsividade brônquica e ao comprometimento da função pulmonar^{89,90}. Além disso, a RA demonstrou aumentar a FeNO, sugerindo aumento da inflamação das vias aéreas inferiores^{91,92}.

Estudos transversais realizados com crianças com asma, supostamente controlada pelo uso de corticosteroides inalatórios, a presença de RA influenciou negativamente o controle da asma, e aumentou de modo significativo o uso de serviços de emergência e o absenteísmo escolar⁹³⁻⁹⁵.

A semelhança entre os fatores genéticos, desencadeantes ambientais, células e respectivos mediadores envolvidos em ambas as doenças respaldam o conceito de “Vias Aéreas Unidas”. Deste modo,

esforços preventivos e terapêuticos visando combater as duas doenças são considerados a melhor abordagem desta comorbidade alérgica⁹⁶.

Rinossinusite crônica

A rinossinusite crônica (RSC) é uma condição inflamatória dos seios paranasais que, engloba duas apresentações clínicas principais, clinicamente distintas: rinossinusite crônica sem polipose nasal (RSCsPN), mais comum, e a rinossinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN), mais rara, porém frequentemente associada à asma mais grave⁹⁷.

A RSC é doença heterogênea que pode ser causada por infecção, inflamação alérgica e/ou processos anatômicos, ou estar associada a processos específicos, como a doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA), caracterizada pela tríade clínica de asma de difícil controle, RSCcPN e intolerância a medicamentos que inibem a enzima ciclooxigenase 1⁹⁸.

Em adultos, aproximadamente de 20 a 30% dos pacientes com RSC apresentam asma concomitante, prevalência quatro vezes maior do que a da população em geral⁹⁹. Entre pacientes com asma grave a taxa de RSC pode ser de até 80%. Tem sido demonstrado que o tratamento da RSC melhora os sintomas da asma, sugerindo uma expressão fisiopatológica comum a essas condições¹⁰⁰. Entretanto, em crianças e adolescentes esta associação não é tão evidente, e alguns fenótipos de RSC, como a DREA, são incomuns nesta faixa etária.

A sinusite crônica pode se apresentar com sintomas nasais mais persistentes, sem febre, e como já citado, associada ao agravamento dos sintomas e/ou pior controle da asma. Na presença deste quadro clínico, é importante abordar possível doença sinusal subjacente, e o seu tratamento pode envolver antibióticos, lavagens nasais salinas e corticosteroides tópicos nasais^{97,101}.

Fatores psicossociais

Indivíduos com doenças psiquiátricas, disfunções mentais, depressão e problemas de ordem psicossocial que apresentam asma grave ou mal controlada parecem mais propensos ao não seguimento do tratamento, e tal atitude tem sido associada à morte por asma. Estes fatores são considerados pelas principais diretrizes de manejo da doença como de alto risco para asma fatal entre adolescentes².

É necessário que se esclareça à família, à escola e aos próprios adolescentes em que ocasiões o apoio psicoterápico poderá contribuir efetivamente no tratamento da asma. Deve-se considerar esta abordagem principalmente naqueles casos em que haja doenças psiquiátricas e psicossomáticas entre os pais, idas frequentes ao serviço de emergência, adoção do papel de doente pelo paciente, faltas frequentes às aulas e diminuição das atividades sociais, além de uso excessivo de medicamentos¹⁰².

A melhor adesão à medicação é importante para o tratamento e controle geral da asma. A utilização de planos de ação da asma mostra efeitos benéficos na adesão e do controle da asma em alguns estudos^{103,104}. Para o êxito desta abordagem é necessária uma estreita e contínua interação entre o médico, o adolescente asmático e sua família.

Outras comorbidades

Várias outras condições podem contribuir para uma maior gravidade da asma e são bem reconhecidas em adultos com asma e por vezes podem ser relevantes em crianças e adolescentes. Entre elas destacam-se a aspergilose broncopulmonar alérgica^{105,106} e fatores endócrinos, especialmente aqueles relacionados ao sexo feminino¹⁰⁷.

II – Abordagem terapêutica

Corticosteroides inalados em altas doses

Os CI são a primeira linha e o tratamento mais efetivo para crianças com asma persistente. Os efeitos benéficos dos CI já podem ser observados em doses baixas, e a evidência clara de relação dose-resposta, linear até determinado ponto, é observada com a faixa de doses avaliadas para fins regulatórios². A Tabela 4 reúne os CI disponíveis na atualidade distribuídos segundo a dose e faixa etária². A classificação em dose baixa, média e alta é baseada em publicações de estudos disponíveis incluindo comparações entre elas. As doses altas são arbitrárias, mas para muitos CI, são as que em uso prolongado são associadas a aumento de efeitos adversos sistêmicos¹⁰⁸.

Embora sejam empregados em doses equipotentes, a eficácia e os eventos adversos dos diferentes CI são diversos. A biodisponibilidade sistêmica é uma das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que justifica o diferencial dos CI com relação à possibilidade de eventos adversos¹⁰⁸. A ciclesonida é liberada como pró-droga, tem alta deposição na periferia pulmonar quando é ativada. A sua alta ca-

pacidade de ligação à proteína plasmática dificulta a possibilidade de eventos adversos, mesmo em doses elevadas¹⁰⁹, diferentemente da beclometasona e budesonida que apresentam a menor afinidade de ligação e consequentemente permanecem livres na circulação com maiores chances de atuarem em outros alvos além do pulmão¹⁰⁸.

Rouquidão e candidíase oral são os eventos adversos locais associados ao uso dos CI^{2,108}, enquanto que a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), a diminuição da velocidade de crescimento, sobretudo em indivíduos pré-púberes^{110,111}, e a alteração do metabolismo ósseo, são os efeitos adversos sistêmicos mais relatados. As medidas de atividade do eixo HHA, como concentrações séricas de cortisol de 24 horas, e a excreção urinária de cortisol livre de 24 horas são métodos sensíveis de aferição do HHA. Estudos retrospectivos documentaram ser a frequência de supressão do eixo HHA inferior a 10% dos pacientes tratados, e a dose e o tempo de uso constituem os principais fatores de risco para essa observação, independentemente do produto utilizado^{110,111}.

Com relação ao comprometimento da velocidade de crescimento, este ocorre de modo mais acentuado entre indivíduos pré-púberes^{109,112,113}. Entretanto, revisão sistemática que avaliou crianças pré-púberes com asma grave expostas a altas doses de CI, por no mínimo um ano, documentou ausência de efeitos sobre o crescimento entre os que receberam ciclesonida, mometasona ou fluticasona¹¹³. Outra revisão apontou ser o retardo na velocidade de crescimento dessas crianças, após um ano de seguimento, de -0,48 cm/ano a -1,2 cm/ano, mas com pouca repercussão sobre a estatura adulta final¹¹².

A ação dos CI sobre o metabolismo ósseo é controversa e tem sido avaliada pela interferência sobre a produção óssea (osteocalcina, fosfatase alcalina), a degradação óssea, a concentração de 25-hidroxicoilecalciferol (25OH D), além do balanço cálcio-fósforo (cálcio, fósforo, paratormônio) em soro ou urina¹¹⁴.

Do ponto de vista prático, o monitoramento do crescimento é parâmetro útil no acompanhamento de crianças em tratamento com doses altas de CI (Tabela 5).

Antagonistas de receptores de leucotrienos

Os antagonistas dos receptores de leucotrienos – ARLT (montelucaste, pranlucaste e zafirlucaste)

Tabela 5Corticosteroides inalados segundo a dose diária (µg/dia) utilizada (baixa, média ou alta) e faixa etária²

Droga	Baixa		Média		Alta	
	6-11 a	≥ 12 a	6-11 a	≥ 12 a	6-11 a	≥ 12 a
Dipropionato de beclometasona (CFC) ^a	100-200	200-500	> 200-400	> 500-1000	> 400	> 1000
Dipropionato de beclometasona (HFA) ^b	50-100	100-200	> 100-200	> 200-400	> 200	> 400
Budesonide (DPI) ^b	100-200	200-400	> 200-400	> 400-800	> 400	> 800
Budesonide nebulização ^b	250-500	–	> 500-1000	–	> 1000	–
Ciclesonide (HFA) ^b	80	80-160	> 80-160	> 160-320	> 160	> 320
Furoato de fluticasona (DPI) ^b	n.a.	100	n.a.	n.a.	n.a.	200
Propionato de fluticasona (DPI)	100-200	100-250	> 200-400	250-500	> 400	> 500
Propionato de fluticasona (HFA) ^b	100-200	100-250	> 200-500	250-500	> 500	> 500
Furoato de mometasona ^b	110	110-220	≥ 220-<440	> 220-440	≥ 440	> 440
Acetonido de triancinolona	400-800	400-1000	> 800-1200	> 1000-2000	> 1200	> 2000

CFC = propelente fluorclorocarbono, HFA = propelente hidrofluoralceno, DPI = dispositivo de pó, n.a. = não aplicável.

^a Beclometasona é incluída para comparação com a literatura mais antiga.^b Disponível no Brasil.

são antagonistas competitivos dos receptores dos leucotrienos cisteínicos, potentes e seletivos e são aprovados pelas guias de tratamento da asma¹¹⁵.

Os leucotrienos cisteínicos (LT) C4, D4 e E4 estão envolvidos na modulação da inflamação das vias aéreas e no seu remodelamento, por ação direta ou indireta, reforçando a cascata inflamatória das citocinas. A administração do montelucaste, único ARLT disponível para pacientes abaixo de 12 anos, suprimiu marcadores de remodelamento de vias aéreas no escarro induzido em crianças com asma leve, mas não foram observados efeitos significativos em pacientes com asma moderada e grave, e ainda não está estabelecido se eles são efetivos em atenuar o remodelamento das vias aéreas encontrado nos asmáticos crônicos¹¹⁶.

Segundo a GINA, os ARLT são justificados como terapia adicional, com a finalidade de melhorar a resposta clínica com redução dos efeitos sistêmicos dos corticosteroides, baseada ou não em fenótipos específicos².

Para adolescentes com 12 anos ou mais e adultos, os ARLT são recomendados na etapa 3 em adição aos CI em baixas doses, como alternativa aos CI em doses médias ou aos CI em baixas doses associados aos LABA. Na etapa 4, os ARLT ou o tiotrópio adicionados aos CI em doses médias são recomendados como alternativa aos CI em doses altas ou CI em doses médias associado a LABA. Na etapa 5, estão indicados os CI em altas doses em associação aos LABA, devendo-se considerar os fenótipos para adicionar tiotrópio e imunobiológicos, e mesmo baixas doses de corticosteroide oral, sem referência aos ARLT. No caso de asmáticos obesos e associação com rinite alérgica, os ARLT são preferenciais².

Para crianças de 6 a 11 anos, o esquema é semelhante, sendo os ARLT recomendados em adição aos CI associados aos LABA nas etapas 3 e 4, podendo nesta última serem substituídos pelo tiotrópio².

Da mesma forma, os ARLT para crianças menores de 6 anos são recomendados como drogas adicionais aos CI isolados, em doses baixas, na etapa 3 e, em doses altas, na etapa 4².

Na abordagem da asma grave, a GINA propõe para adultos e adolescentes maiores de 12 anos, a inserção dos ARLT na etapa 3, adicionados à associação CI mais LABA. Esta etapa tem como finalidade a otimização do tratamento, e, caso a asma permaneça não controlada, estará confirmado o diagnóstico de asma grave (etapa 4). Na etapa 5, deverão ser considerados os fenótipos de asma grave, comorbidades e diagnósticos diferenciais. Se houver evidências de inflamação tipo 2, está indicada a terapêutica com biológicos, acrescentada às doses altas de CI (etapa 6a); não havendo disponibilidade para essa terapia, os ARLT estão indicados como medicamento adicional aos CI em altas doses, como alternativa aos LABA, tiotrópio e macrolídeos, ainda nesta etapa².

Níveis de leucotrienos B4 (LTB4) estão aumentados em asmáticos graves, incluindo pacientes com inflamação neutrofílica ou paucigranulocítica, e, mais ainda, na inflamação eosinofílica. Estudos *in vitro* demonstraram aumento da expressão dos LTB4 em resposta a sinais de ativação, contribuindo para a gravidade da asma¹¹⁷. Foi documentado, por outro lado, que um antagonista do LTB4 atenuou significativamente a ativação neutrofílica no fluido de lavado broncoalveolar de asmáticos atópicos. Entretanto, apesar do aumento da expressão dos LTB4, seus antagonistas não demonstraram nenhum efeito benéfico no tratamento da asma¹¹⁸.

Estudo em crianças e adolescentes com asma moderada a grave, controladas com doses médias/altas de CI associados a salmeterol não documentou efeito poupador de corticosteroides com a adição de Azitromicina ou do Montelukaste ao esquema de tratamento¹¹⁹.

Estudos que avaliam a adição dos ARLT aos CI em adolescentes com asma grave ou persistente são raros e incluídos em estudos com adultos. Revisão recente selecionou 37 estudos e concluiu que a adição de ARLT é benéfica na redução de exacerbações moderadas a graves, na melhora da função pulmonar e no controle da asma em adolescentes e adultos com asma persistente. Entretanto, não foi possível afirmar que a adição de ARLT é superior, inferior ou equivalente a doses altas de CI, assim como seu possível efeito poupador de CI¹²⁰.

Resultados interessantes foram alcançados por estudo comparando montelukaste e tiotrópio quando adicionados ao tratamento com CI associado ao LABA em adultos com asma. Ambos foram efetivos no controle dos sintomas, melhora da função pulmonar e redução da taxa de exacerbações; a adição de

montelukaste associou-se à redução da inflamação eosinofílica, com diminuição do FeNO e aumento no VEF₁, sem redução no espessamento das paredes das vias aéreas; em contraste, a adição do tiotrópio não alterou o FeNO, devendo sua ação na melhora da função pulmonar à diminuição do espessamento das paredes das vias aéreas e diminuição do remodelamento¹²¹.

Macrolídeos

Há vários macrolídeos com propriedades farmacológicas semelhantes, entre as quais, ação antimicrobiana e anti-inflamatória¹²². Para crianças com infecções graves de vias aéreas inferiores, o uso precoce de azitromicina tem sido uma opção terapêutica, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, anti-neutrofílicas¹²³ e antivirais¹²⁴. Foi documentado que os macrolídeos reduzem a replicação de rinovírus em células de pacientes com fibrose cística, aumentam a expressão do receptor padrão de reconhecimento induzido por rinovírus e os níveis de INF- γ ¹²³.

Três estudos com azitromicina em pré-escolares com infecção viral mostraram os seguintes resultados: o primeiro, em crianças (12 a 71 meses) com história de infecções recorrentes graves de vias aéreas inferiores, o uso precoce de azitromicina comparado a placebo, reduziu em 36% a probabilidade de progressão para episódio grave, assim como a necessidade de beta-2 de curta duração. A presença de resposta (necessidade de corticosteroide sistêmico) foi independente do índice preditivo de asma^{125,126}, e da detecção de vírus durante os episódios de exacerbação¹²⁷.

No segundo estudo randômico e controlado, o uso de azitromicina durante 3 dias reduziu a mediana de duração dos episódios de sintomas semelhantes aos da asma em crianças (1 a 3 anos); de 3,4 dias no grupo azitromicina *versus* 7,7 dias no grupo placebo, o que sugere ter efeito no tratamento das exacerbações agudas. Maior efetividade foi observada se a azitromicina foi iniciada antes de seis dias (83% de redução) *versus* 36% se o início era mais tardio¹²⁸. No entanto, outro estudo demonstrou que a azitromicina não foi efetiva para reduzir a duração dos sintomas respiratórios e o tempo para a primeira exacerbação após seis meses de tratamento em pré-escolares (12 a 60 meses) com sibilância aguda atendidas em serviço de emergência, independente se foi o primeiro episódio ou não de sibilância¹²⁹.

O tratamento com azitromicina neste contexto deve ser reservado para crianças com infecções res-

piratórias com evolução mais grave, com necessidade de corticosteroide sistêmico, ou de atendimento de cuidados intensivos. Não deve ser recomendado para crianças com doença leve; além disso, se o tratamento não for efetivo, não deve ser mantido¹²².

Publicação da *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS) recomendava não usar macrolídeos em longo prazo em adultos e crianças com asma grave, de acordo com evidências científicas. Seguiu-se a essa publicação a de estudos com delineamento científico adequado em adultos¹³⁰⁻¹³⁴ e crianças¹³³, que colocaram em cheque a conduta anterior. Recentemente publicou-se revisão sobre o uso de macrolídeo (azitromicina, claritromicina) em asma grave, em adultos e crianças¹³⁵.

Nestes estudos, não houve consenso sobre a definição de asma persistente sintomática ou com controle, e os estudos não apresentam critérios de gravidade da ERS/ATS. Três foram realizados com azitromicina; destes, 529 participantes com doses de 250 a 500 mg, 3x por semana, durante 26 a 48 semanas^{130,131}. Outro estudo com azitromicina¹³² avaliou 97 pacientes, utilizando a dose de 600 mg/dia por 3 dias, e depois 600 mg/semana por 11 semanas. A claritromicina, em estudo randômico com grupo controle, com 171 participantes, foi utilizada na dose de 600 mg 2x ao dia, durante 8 a 16 semanas^{133,134}.

Crianças de 6 a 17 anos foram randomizadas para receber azitromicina 250 mg (25 a 40 kg) ou 500 mg (> 40 kg), em dose diária, ou montelucaste (5 a 10 mg) durante 12 meses. O objetivo primário foi o tempo para controle inadequado da asma após a redução da dose de budesonida inalatória. O estudo foi interrompido com 30 semanas, devido à falta de eficácia clínica¹¹⁹. Comparado ao placebo, durante 48 semanas de tratamento, azitromicina reduziu o número de exacerbações eventos/pacientes/ano (1,07 *versus* 1,87)¹³¹; além disso, houve melhora no tempo para a primeira exacerbação. Não houve diferença na frequência de exacerbações graves, tanto em crianças como em adultos. Em relação à função pulmonar (espirometria), não houve alteração nos valores de VEF₁ pré- e pós-broncodilatador em percentual do previsto¹³⁰⁻¹³². O uso de macrolídeos reduziu o número de exacerbações de asma, e este resultado foi observado ser semelhante em pacientes com ou sem eosinofilia¹³¹.

Quanto aos eventos adversos (pelo menos um evento, ou eventos adversos graves) não houve diferenças em comparação ao placebo, em adultos e crianças¹³⁰⁻¹³³. Embora os macrolídeos possam

provocar diarreia, prolongar intervalo QT, levar à perda auditiva, estes efeitos não foram diferentes do observado no placebo. A resistência bacteriana a macrolídeos foi elevada para *Streptococcus* nasal e de orofaringe¹³⁰, mas este achado não foi encontrado por outros¹³¹. Embora houvesse aumento de germes resistentes à azitromicina no escarro, neste grupo houve menor uso de antimicrobianos e de eventos adversos secundários a infecções¹³¹. Em pacientes adultos, com asma grave persistente, o uso de azitromicina prolongado reduziu de forma significativa a carga de *H. influenzae*, mas não de outras bactérias. A resistência aumentou, corroborando resultados anteriores¹³⁶.

É recomendação da ERS/ATS tentar o tratamento com macrolídeo para reduzir exacerbações por asma em adultos no passo 5 (GINA/NAEPP) para aqueles que permanecem sintomáticos ou com asma não controlada apesar de tratamento adequado (evidência baixa), e não recomenda o uso crônico de macrolídeos em crianças e adolescentes com asma grave, não controlada (recomendação condicional, qualidade de evidência baixa)¹³⁵.

Por outro lado, a GINA recomenda adicionar macrolídeo em doses baixas para pacientes que não respondem ao tratamento recomendado, reforçando ser essa uma recomendação *off label* e sugere que se avalie a relação entre riscos e benefícios².

Em conclusão, o uso intermitente de macrolídeos no tratamento de crianças com episódios de sibilância com evolução grave pode ser considerado, e o tratamento deve ser mantido se houver resposta clínica. Em crianças e adolescentes com asma grave não controlada, sem resposta ao tratamento, o uso de macrolídeo (*add on*) pode ser uma alternativa de tratamento (*off label*); sempre avaliar a resposta clínica. Em pacientes adultos com asma moderada grave não controlada, o uso de macrolídeo (*add on*) foi efetivo para reduzir exacerbações por asma, mas não há evidência de que possa ter efeito nas exacerbações graves ou hospitalizações. Não foram descritos eventos adversos graves em relação ao uso de macrolídeos que contraindiquem o seu uso.

Associação corticosteroide e agente beta2-agonista de longa duração

A maioria dos pacientes com asma da faixa etária pediátrica atinge o controle da doença usando as medicações recomendadas e necessita apenas do uso regular de medicações em doses baixas, para atingir

esse objetivo. Estudos epidemiológicos demonstram que 3 a 10% de todos os asmáticos apresentam asma de difícil controle ou asma grave^{1,2,137}.

Os agentes beta2-agonistas de duração longa (LABA, Salmeterol em 2000 e Formoterol em 2001) após aprovação pela *Food and Drugs Administration* (FDA) foram cercados de grande preocupação por seu uso isolado, por determinar maior descontrole da doença e consumo excessivo de agentes beta2-agonistas de curta duração (SABA), e associar-se a aumento de mortes por exacerbações agudas. Tal fato gerou a inclusão de alerta em suas bulas, e em 2010, após vários outros estudos, a FDA recomendou seu uso apenas associado aos CI em doses fixas, especificamente para crianças maiores de 4 anos e adolescentes, e, sempre que possível, após o uso de CI isolado sem os efeitos esperados¹³⁸.

A partir de 2006, a GINA recomendou o uso da associação CI+LABA como primeira escolha para pacientes maiores de 6 anos com asma não controlada quando o tratamento com doses médias de CI falharam em atingir o controle da asma. Além disso, foi introduzido, também, o conceito do uso da associação CI+LABA, em particular budesonida e formoterol, para tratamento de manutenção e para a crise, referendados em seguidas revisões Cochrane sobre estas ações^{139,140}.

Revisão Cochrane de 2015 documentou o efeito benéfico da adição dos LABA aos CI em crianças com asma baseado em 28 estudos (6.381 crianças; 11 anos)¹⁴¹. As seguintes conclusões foram observadas nessa revisão: em crianças com asma persistente a adição de LABA aos CI não foi associada a redução significativa das crises com necessidade de corticosteroide oral, mas foi superior na melhora da função pulmonar comparada com a mesma dose ou doses altas de CI. Não houve diferenças quanto aos eventos adversos, com vantagem da associação permitir melhor ritmo de crescimento comparado ao de altas doses de CI¹⁴¹.

A segurança, as vantagens farmacoeconômicas, a simplicidade do uso e a melhora na adesão com o uso da associação CI+LABA foram evidenciados em revisões recentes e estudos com a terapia SMART (*Symbicort maintenance and reliever therapy*)^{142,143}.

As diretrizes da GINA diferenciam a asma de difícil tratamento da asma grave, sendo essa última considerada um subtipo da asma de difícil tratamento que, apesar do máximo tratamento, adesão e controle das comorbidades, os pacientes continuam não controlados ou voltam a não estar controlados quando da redução do tratamento². As doses máximas em bula das associações de CI+LABA estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6

Apresentações e doses recomendadas das associações corticosteroides e agente beta2-agonista de longa duração inalados

		Dose administrada		Tomadas diárias
		Adolescentes > 12 e adultos	Crianças 4 a 12 anos	
Apresentação µg				
Budesonida/Formoterol				
Turbuhaler	100/6, 200/6 e 400/12	400/12 a 800/24	100/6 a 400/12	12/12
Aerolizer/Aerocaps	200/6 e 400/12	400/12 a 800/24	200/6 a 400/12	12/12
Fluticasona/Salmeterol				
Diskus	100/50, 250/50 e 500/50	250/50 a 1000/100	100/50 a 250/50	12/12
Aerossol - spray	50/25, 125/25 e 250/25	125/25 a 250/25	50/25 a 125/25	12/12
Fluticasona/Formoterol				
CDM Haler	250/12	250/12	—	12/12

Brometo de tiotrópio

O brometo de tiotrópio é um antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) que já é utilizado no Brasil associado a CI, concomitantemente ou não a beta2-agonistas em adultos com DPOC desde 2003, e com asma grave desde 2015. É administrado com dispositivo próprio, RespiMAT, que gera tênue névoa. É um fármaco de elevada segurança, no entanto, são descritos efeitos adversos como exacerbação da asma, redução do *peak flow* (*peak expiratory flow rate*, PEFR), nasofaringite, e infecções respiratórias agudas¹⁴⁴.

Revisão sobre o uso de tiotrópio em crianças e adolescentes (1 a 17 anos) com asma moderada e grave não controladas, apesar de CI e outros medicamentos, mostrou segurança e eficácia elevadas do fármaco associado a LABA. A utilização de uma dose diária de tiotrópio (5, 2,5 ou 1,25 µg) *versus* placebo evidenciou melhora da função pulmonar nos pacientes, medida pelo PEFR e do VEF₁. Esta revisão ratificou a recomendação do uso do tiotrópio em crianças a partir dos 6 anos nos EUA¹⁴⁵. Tais achados foram reforçados por revisão posterior, em que utilizou-se dose fixa diária de 2,5 µg¹⁴⁶.

A diretriz GINA reconhece que em crianças maiores de 6 anos e em adolescentes a associação de CI e LABA seria a melhor opção para o tratamento da asma na Etapa 4 (etapa 4)². No entanto, a combinação CI + tiotrópio propiciaria melhora discreta da função pulmonar e redução das exacerbações (nível de evidência A)¹⁴⁷.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou em 2018 o uso do tiotrópio RespiMAT (5 µg /dia) em crianças a partir dos seis anos com asma moderada não controlada com CI ou grave não controlada com CI+LABA, respectivamente.

Conclui-se que atualmente podemos considerar o tiotrópio uma opção de terapia coadjuvante ao CI ou CI+LABA para tratamento de asma grave em crianças a partir de 6 anos nas doses de 2,5 a 5 µg/dia, uma vez ao dia. Ressalta-se que o dispositivo RespiMAT® pode ser adaptado ao espaçador, quando indicado.

Imunobiológicos

Omalizumabe

O omalizumabe é o primeiro agente biológico desenvolvido. Um anticorpo anti-IgE humanizado aprovado para tratamento da asma atópica persis-

tente em crianças com 6 anos ou mais, não controlada com doses altas de CI e outras medicações de manutenção. Foi demonstrado ter efeito poupador de corticosteroide, reduz o uso de medicação de resgate, melhora a função pulmonar (embora a magnitude não seja significativa) e a qualidade de vida dos pacientes. Existe evidências de que o omalizumabe sustenta estes efeitos por períodos de até um ano. Outras doenças como, por exemplo, urticária crônica, angioedema, mastocitose sistêmica, alergia ocular e dermatite atópica já foram tratadas com anti-IgE e com resultados favoráveis em alguns casos¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

A dose de omalizumabe a ser administrada é calculada pelo nível sérico de IgE total e o peso da criança (0,016 mg/kg de peso por UI de IgE/mL e por mês) e a sua aplicação é por via subcutânea¹⁵⁰.

Revisão sistemática da literatura avaliou cinco estudos de vida real e três estudos randômicos e controlados, em crianças com 6 anos ou mais¹⁵¹. Omalizumabe melhorou a função pulmonar, o nível de controle da asma, reduziu de modo significativo a dose de CI, resultou em menos hospitalizações e consultas não programadas a serviços de emergência^{151,152}.

A administração de omalizumabe no retorno às aulas, no Hemisfério Norte, reduziu as exacerbações comuns no outono em crianças com asma, particularmente naquelas que tinham tido exacerbação recente. Isto pode ser interessante para os pacientes do Hemisfério Sul, que têm sibilância recorrente ou asma com maior frequência também nos meses de outono¹⁵³.

Omalizumabe em geral é bem tolerado pela avaliação de estudos clínicos e farmacovigilância pós-*marketing*^{150,154,155}. Indicado como medicação adicional, melhora o controle da asma alérgica persistente em pacientes com testes cutâneos alérgicos positivos ou IgE sérica específica para alérgenos inaláveis^{149,151}.

A medicação não foi estudada em lactentes e, portanto, não deve ser usada *off label* de acordo com as diretrizes mais recentes. A sibilância nessa faixa etária em geral é relacionada à infecção respiratória viral, e não exposição a alérgenos. No entanto, níveis elevados de IgE sérica total podem ser observados nestas circunstâncias. É possível que a anti-IgE venha a ser empregada como agente preventivo de asma nestes lactentes que sibilam com infecções virais, que têm níveis elevados de IgE sérica e especialmente, com história familiar de asma^{2,123,156}.

Mepolizumabe

A presença dos eosinófilos tem sido associada com a asma e as exacerbações da doença. Seu número está aumentado nas vias aéreas da maioria dos asmáticos, e este aumento tem sido relacionado à gravidade da mesma^{157,158}.

A IL-5 é uma citocina específica envolvida no desenvolvimento e maturação dos eosinófilos, a partir de células precursoras presentes na medula óssea, no sangue e também participa na determinação da sobrevivência destas células nos tecidos. Sua expressão está aumentada nas vias aéreas dos asmáticos e tem sido relacionada à maior gravidade da doença e com a presença de eosinofilia das vias aéreas¹⁵⁹.

Estas características levaram a se estudar o bloqueio terapêutico da IL-5 como um alvo potencial para o tratamento da asma. Dentre os diferentes tratamentos que visam o bloqueio da IL-5, o mepolizumabe e o reslizumabe objetivam impedir a ligação da IL-5 ao eosinófilo, enquanto o benralizumabe tem como alvo o próprio receptor de IL-5 no eosinófilo¹⁵⁹.

Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que tem como alvo a IL-5, principal citocina responsável pelo crescimento, diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos¹⁶⁰. Aprovado, em 2015, pela Agência de Medicamentos Europeia (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes com asma grave eosinofílica, teve no Brasil sua autorização inicial para prescrição em adultos como tratamento complementar de asma grave eosinofílica não controlada¹⁵².

O mepolizumabe liga-se diretamente à IL-5, e assim impede a ligação desta à cadeia alfa do receptor de IL-5 presente em eosinófilos e basófilos¹⁵³. Assim, inibe a sinalização intracelular da IL-5, reduz a produção, crescimento, diferenciação, recrutamento, ativação, maturação e sobrevivência dos eosinófilos¹⁶¹⁻¹⁶³, além de diminuir a expressão dos receptores de IL-5 na superfície de eosinófilos e basófilos¹⁶⁴. Ao bloqueio da IL-5 pelo mepolizumabe segue-se queda do número de eosinófilos no sangue periférico e no tecido. Efeitos clínicos foram mais significativos para pacientes com contagem sérica de eosinófilos entre 150 e 300 cel/mm³. Caso o paciente esteja em uso crônico de corticosteroide sistêmico, o ponto de corte seria igual ou maior a 150 cel/mm³.

O mepolizumabe foi aprovado como terapia adicional para pacientes com asma grave eosinofílica não controlada pela FDA (maiores de 12 anos) e a EMA (a partir dos 6 anos), em 2015. Recentemente,

no Brasil foi liberado para uso em crianças maiores de 6 anos¹⁶⁵.

O mepolizumabe é apresentado sob a forma de pó liofilizado para solução injetável (subcutânea), em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg de mepolizumabe (100 mg/mL após a reconstituição)¹⁶¹. A mesma dose de mepolizumabe, administrada por via SC e IV, mostrou ter a biodisponibilidade da via SC variável entre 64% e 75% da IV, dependendo do local de aplicação. O tempo para atingir a concentração máxima de mepolizumabe com a formulação IV foi de aproximadamente meia hora, e consideravelmente mais longo quando administrado por via SC, podendo variar entre 2 a 14 dias¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. No entanto, o perfil de eficácia e segurança de ambas as formulações foi comparável, conforme demonstrado no estudo DREAM¹⁶⁹, assim a via SC foi a recomendada.

A dose de mepolizumabe (crianças = 40 mg e adultos = 100 mg) deve ser administrada por via SC a cada quatro semanas. A idade e o sexo não parecem afetar a concentração plasmática do mepolizumabe. Em pacientes de 65 anos ou mais e em pacientes com insuficiência renal ou hepática não é provável que haja necessidade de ajustes¹⁶¹.

Estudos não têm demonstrado risco aumentado de reações adversas com mepolizumabe. Entretanto, reações sistêmicas de hipersensibilidade, como anafilaxia, urticária, angioedema broncoespasmo, *rash* cutâneo e hipotensão podem ocorrer¹⁶⁹.

Perspectivas de novos biológicos

Em relação aos novos horizontes da terapia da asma grave com produtos biológicos em crianças e adolescentes, até o momento, a anti-IL-4 e IL-13 é o único medicamento que atingiu evidências clínicas satisfatórias de eficácia e segurança¹⁷⁰.

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante do tipo IgG4 que bloqueia a ativação tanto dos receptores de IL-4, como de IL-13. Estas evidências foram observadas através dos resultados de dois ensaios clínicos (VENTURE e QUEST)^{171,172}. Esses estudos multicêntricos examinaram 210 e 1902 pacientes, respectivamente; com idades acima de 12 anos, com asma moderada a grave não controlada ou dependente de esteroide. Os resultados mostraram que o dupilumabe é eficaz, melhorando o controle dos sintomas e a função respiratória.

Em 2018, o dupilumabe recebeu a aprovação da FDA para o tratamento complementar da asma

moderada a grave em pacientes com 12 anos ou mais, com fenótipo eosinofílico ou asma dependente de corticosteroide sistêmico¹⁷³; e em fevereiro de 2019, a EMA o aprovou para asma grave a partir dos 12 anos de idade, com eosinófilos sanguíneos e/ou FeNO elevados¹⁷⁴. Está em andamento estudo (NCT03560466) em que o dupilumabe está sendo administrado a crianças com idade mais precoce, com asma moderada a grave¹⁷⁵.

No tratamento da asma grave, uma opção terapêutica alternativa potencial e mais barata aos biológicos pode ser representada por medicamentos que atuem na inflamação das vias aéreas, como estabilizadores de mastócitos (por exemplo, pemirolast e tetomilast, um inibidor da fosfodiesterase 4)¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. No entanto, poucos estudos, limitados a adultos com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, foram realizados.

Desta forma, mais estudos utilizando drogas biológicas ou não, são necessários para incrementar o arsenal terapêutico das crianças e adolescentes com asma grave¹⁷⁰.

Corticosteroide oral

Os esteroides sistêmicos, administrados por via oral (CO), são utilizados de forma mais frequente na asma aguda grave por curto período de tempo, no máximo dez dias, e idealmente no máximo quatro vezes no ano¹⁷⁹.

O emprego do CO como medicamento controlador por tempo prolongado na asma infantil deve ser evitado sempre que possível, contudo pode ser indicado de forma restrita como medida de exceção em crianças que, apesar do diagnóstico correto e adesão adequada ao seguir todas as etapas de tratamento, permanecem com quadro muito grave, o que representa uma proporção muito reduzida de pacientes pediátricos²⁹.

Esta necessidade de CO pode ocorrer principalmente em alguns adolescentes que apresentam asma muito grave, mesmo quando se consegue adesão adequada e o diagnóstico correto encontra-se bem estabelecido, e como medida temporária de exceção, o uso de CO como medicamento preventivo na asma pode ser efetivo como medida extrema pela elevada frequência de eventos adversos¹.

Entre os corticosteroides sistêmicos, temos: prednisona, prednisolona, metilprednisona e metilprednisolona (estas com capacidade de induzir

retenção de sódio igual à da cortisona), dexametasona e betametasona (não retêm sódio, aumentam muito a glicemia), e deflazacorte. A dose deve ser a mínima efetiva possível, de no máximo 1-2 mg/kg/dia, preferentemente pela manhã, respeitando o ritmo circadiano, e, se possível, em dias alternados.

Para qualquer esteroide sistêmico, os efeitos colaterais sempre estão presentes, e a estratégia deve ser minimizá-los o mais rápido possível. Assim, é preferível utilizar o CO ao invés do de uso parenteral no tratamento preventivo da exacerbação da asma, pela possibilidade de ajuste de doses e esquemas terapêuticos. Assim, o emprego de corticosteroide de depósito é perigoso e iatrogênico. O CO apresenta menor efeito mineralocorticoide, tempo de meia-vida mais curto, menos efeito metabólico e menor efeito nocivo sobre o músculo estriado.

Antes de se iniciar o tratamento com corticosteroide sistêmico prolongado em paciente com asma, é fundamental que seja feita uma avaliação inicial minuciosa, que inclua anamnese, exame físico completo e abordagem laboratorial. Devem ser investigadas a história pregressa pessoal e familiar de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, glaucoma, tuberculose e doenças imunossupressoras. Nessa ocasião, devem ser solicitados hemograma, ionograma, glicemia de jejum, perfil lipídico, PPD, radiografia de tórax e avaliação oftalmológica, além de ser feita aferição da pressão arterial e mensuração dos dados antropométricos do paciente.

O seguimento de longo prazo deve tentar rastrear precocemente as potenciais complicações desse tratamento. A pressão arterial, o peso e a altura do paciente devem ser aferidos em todas as consultas sequenciais. Orienta-se que os exames laboratoriais supracitados sejam repetidos em intervalos de três a seis meses, e a avaliação oftalmológica e a densitometria óssea semestralmente ou anualmente. Se o PPD for maior ou igual a cinco milímetros, ou se houver cicatriz à radiografia de tórax, iniciar profilaxia com isoniazida por seis meses.

Os pacientes devem ter cuidados de higiene corporal, manter uma alimentação saudável e balanceada a fim de manter bom estado nutricional, praticar atividades físicas, evitar contatos com pessoas doentes, não receber vacinas de vírus vivos e utilizar antibióticos precocemente aos primeiros sinais de infecção. Também seria importante a realização de tratamento anti-helmíntico, sendo a ivermectina a droga de escolha.

Para qualquer paciente em que se inicie tratamento com glicocorticoides e que haja previsão de manutenção por um período maior ou igual a três meses, deverá ser feita investigação quanto à possibilidade de fratura no futuro. Essa investigação inclui a pesquisa de outros fatores de risco concomitantes, como tabagismo, alcoolismo, história de quedas frequentes e baixo índice de massa corporal, bem como a realização de densitometria óssea e dosagem de vitamina D.

O tratamento com glicocorticoides deve ser retirado gradualmente a partir do momento em que se atinja o benefício terapêutico máximo. A diminuição da dose da medicação deve ser cuidadosa, a fim de evitar reativação da doença subjacente ou ocorrência de insuficiência adrenal, resultante da supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. A insuficiência adrenal é mais comum nos pacientes em uso de prednisona 20 mg/dia ou dose equivalente por mais de três semanas.

A suspensão da medicação deve ser imediata nos casos de psicose induzida pelo corticosteroide sem resposta a antipsicóticos e nos casos de úlcera corneana de etiologia herpética.

Quando a medicação foi usada por menos de três semanas, independentemente da dose utilizada, o tratamento pode ser suspenso sem necessidade de desmame gradual. Existem vários esquemas diferentes de desmame, com doses diárias ou em dias alternados, porém não há evidência consistente que dê preferência a um deles em detrimento dos demais, o importante é acompanhar, orientar e ter cuidado com este paciente, tanto em relação ao agravamento da asma, quanto ao evento adverso decorrente da suspensão do corticosteroide sistêmico.

Dispositivos inalatórios

A via inalatória é a preferida para a tratamento da asma, pois possibilita início rápido de ação dos medicamentos, requer doses menores e reduz os efeitos sistêmicos, especialmente dos CI, em comparação com outras vias de administração^{2,156}.

Vários dispositivos estão disponíveis para administração das medicações inaladas, e cada um deles apresenta vantagens e desvantagens que devem ser levadas em consideração ao prescrevê-los, sendo fundamental identificar a capacidade da criança ou do adolescente de utilizá-los corretamente. O uso inadequado dos dispositivos inalatórios é muito frequente, e as dificuldades técnicas necessitam ser

abordadas rotineiramente para melhor aproveitamento da medicação.

São quatro os tipos de dispositivos inalatórios: (a) inaladores dosimetrados pressurizados (IDPs), que utilizam o hidrofluoralcão (HFA) como propelente; (b) inaladores de pó; (c) nebulizadores de jato ou nebulizadores ultrassônicos; e (d) nebulizadores de membrana vibratória^{2,156}.

Visa-se com o uso dos dispositivos inalatórios a produção de aerossóis, soluções ou suspensões de partículas sólidas em um gás¹⁸⁰, com a capacidade de se depositarem nas pequenas vias aéreas¹⁸¹.

A deposição pulmonar média dos aerossóis pode variar muito, dependendo do tipo de dispositivo utilizado, da técnica aplicada, das medicações utilizadas e do grau de obstrução das vias aéreas, partindo de menos de 10% e podendo alcançar até 60% da dose nominal, quando a técnica é adequada¹⁸⁰.

A escolha do dispositivo deve ser individualizada e dinâmica, baseada no custo, facilidade de assimilação e manutenção da técnica de uso, assim como na avaliação criteriosa de fatores relacionados ao paciente, ao medicamento e ao próprio dispositivo¹⁸³.

Em crianças maiores de 6 anos e adolescentes, o inalador de pó (IPo) e o inalador dosimetrado pressurizado (IDP) ou aerossol dosimetrado, geralmente são preferíveis à nebulização devido a sua maior efetividade na deposição pulmonar, menor custo e risco de efeitos colaterais, além de ser o de uso mais conveniente¹⁸⁴.

Além das características de cada dispositivo inalatório, a técnica adequada é um dos principais fatores considerados no controle da doença, e deve sempre ser verificada em cada consulta do asmático grave pediátrico^{2,156}.

Técnica do uso dos dispositivos inalatórios¹⁸⁵

a) IDPs sem espaçador

- Retirar a tampa e agitar o dispositivo;
- Posicionar o IDP verticalmente e seu bocal a 3-5 cm da boca. Isso reduz a velocidade e o tamanho do aerossol (evaporação de gás), aumentando a deposição pulmonar, e reduz o risco de disparo no queixo e nariz;
- Manter a boca aberta (quando disparo for longe da boca) e expirar normalmente. (A expiração forçada pode provocar broncoespasmo e maior deposição em vias aéreas superiores);

- Acionar o dispositivo no início de inspiração lenta e profunda (< 30 L/min). Isso reduz o fluxo turbilhonado de ar e aumenta a deposição periférica do aerossol;
- Fazer pausa pós-inspiratória de, no mínimo, 10 segundos; e
- Repetir a técnica quando orientado, sem a necessidade de aguardar 30 segundos entre acionamentos.

b) IDP com espaçador

- Retirar a tampa do IDP e agitar o dispositivo;
- Acoplar o IDP ao espaçador e posicionar a saída do bocal verticalmente;
- Expirar normalmente e introduzir o bocal do espaçador na boca;
- Disparar o IDP e inspirar pela boca, lenta e profundamente (fluxo inspiratório < 30 L/min);
- Tampar o nariz para evitar inspiração nasal, evitar iniciar inspiração > 2 segundos após o disparo, pois isso reduz a deposição pulmonar;
- Fazer pausa pós-inspiratória de no mínimo 10 segundos; e
- Repetir todas as etapas anteriores para cada acionamento do IDP.

c) Inalador de Pó (DPI)

Para preparar a dose:

- Inaladores de cápsula: retirar ou suspender a tampa do DPI e colocar uma cápsula, em seguida perfurá-la, comprimindo os botões laterais ou o botão na frente, dependendo de cada tipo de dispositivo;
- Turbuhaler®: retirar a tampa, manter o DPI na vertical, girar a base colorida no sentido anti-horário e depois no sentido horário até escutar um clique. No primeiro uso: repetir estas etapas por três vezes antes de inalar pela primeira vez;
- Diskus®: rodar o disco no sentido anti-horário, em seguida, puxar a alavanca para baixo até escutar um clique.

Para o uso:

- Expirar normalmente e colocar o dispositivo na boca;
- Inspirar o mais rápido e profundo possível (fluxo inspiratório mínimo de 30 L/min);

- Fazer pausa pós-inspiratória de 10 segundos;
- No caso de DPI de cápsula, fazer nova inspiração, mais profunda que a anterior, caso reste pó na cápsula.

d) Nebulizadores a jato

- Diluir a dose de medicamento em 3-4 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico);
- Adaptar a máscara firmemente sobre a face (cobrindo a boca e o nariz);
- Ligar o compressor ou liberar o fluxo de oxigênio/ar comprimido (6-8 L/min). Atenção: compressores ineficazes e fonte de ar/oxigênio com fluxo < 5 L/min não geram aerossóis respiráveis (1-5 µ);
- Respirar de boca aberta em volume corrente;
- A nebulização não deve durar mais de 10 minutos.

e) Nebulizadores de membrana vibratória

- Diluir a dose de medicamento em 3-4 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico);
- Adaptar a máscara firmemente sobre a face (cobrindo a boca e o nariz);
- Ligar o aparelho, que é portátil, carregado com pilhas ou cabo USB;
- Respirar de boca aberta em volume corrente;
- Limpar o equipamento, seguindo as instruções do fabricante.

Tratamentos não-farmacológicos

Além do tratamento medicamentoso de crianças e adolescentes com asma grave, o tratamento não farmacológico é estratégia utilizada pela equipe multiprofissional como objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente².

O principal objetivo do fisioterapeuta nesse contexto é melhorar a capacidade de fazer exercício e reduzir o descondicionamento físico¹⁸⁶.

A intolerância ao exercício é sensação frequentemente referida pelos pacientes com asma grave. Os mecanismos que propiciam essa intolerância são: ventilação pulmonar ineficiente, alteração na troca gasosa e redução na capacidade do músculo em

manter o metabolismo oxidativo (menor quantidade de fibras tipo I)¹⁸⁷. Estas anormalidades favorecem o acúmulo de ácido láctico nos tecidos, que resulta em fadiga durante o exercício e término precoce das atividades^{15,188}.

Crianças e adolescentes com asma têm redução no nível de atividade física diária^{189,190} e também da capacidade em realizar exercício físico^{191,192}. Além dos fatores já citados, o broncoespasmo induzido pelo exercício agrava essa condição¹⁹³. Portanto, reabilitação pulmonar é alternativa de intervenção.

Reabilitação pulmonar

A reabilitação pulmonar é reconhecida pela *American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)*¹⁸⁸ como estratégia para reduzir a dispneia, melhorar qualidade de vida e capacidade de exercício. De maneira sucinta, um programa estruturado de reabilitação pulmonar consta de educação do paciente sobre sua doença, adequação do automanejo e o plano de ação, e programa de exercício físico¹⁸⁸.

Resumidamente, as adaptações crônicas ao exercício físico são: aumento no metabolismo oxidativo nos músculos periféricos, melhor remoção de lactato, melhor ventilação pulmonar e maior fração de ejeção¹⁹⁴.

Para que ocorra a adaptação frente ao exercício, o mesmo deve ser feito de maneira supervisionada, por um fisioterapeuta qualificado na área, e alguns princípios devem ser seguidos¹⁸⁶: (a) sobrecarga: há necessidade de “estressar” os sistemas respiratório, cardiovascular e metabólico para que ocorra alteração; (b) intensidade deve ser moderada, ou seja, entre 60 e 80% do VO₂ pico (consumo de oxigênio), ou da frequência cardíaca máxima, constatados pelo teste de exercício cardiopulmonar. Pacientes graves devem ser submetidos devidamente a aquecimento prévio, antes de alcançar a intensidade de exercício proposta, com a finalidade de evitar o broncoespasmo induzido pelo exercício¹⁸⁶; (c) frequência/duração: três a cinco vezes na semana, cada sessão deve durar entre 30 e 60 minutos. A duração do programa de reabilitação é de três meses, no mínimo.

Protocolos de exercício físico têm sido publicados para crianças e adolescentes com asma^{195,196}. Há evidências na literatura a respeito do programa de reabilitação pulmonar como estratégia para a melhora do condicionamento e capacidade funcional em asmáticos¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. No final da década de 1990, Neder e

cols. descreveram os benefícios do treinamento aeróbio em crianças com asma moderada/grave²⁰⁰. Houve aumento no VO₂ pico e redução na quantidade de uso de medicação nos pacientes considerados mais sedentários ao início do protocolo. Posteriormente, França-Pinto e cols. descreveram redução da hiper-responsividade brônquica e no perfil inflamatório (FeNO e interleucinas), além da melhora na qualidade de vida, em asmáticos moderado/grave²⁰¹.

Wanrooij e cols., em revisão sistemática sobre exercício físico em crianças e adolescentes com asma, constataram redução do broncoespasmo induzido pelo exercício nos pacientes com asma grave, melhora nos sintomas e diários e na qualidade de vida. Nesse estudo, 29 ensaios clínicos foram incluídos, totalizando 1.045 participantes²⁰².

Por fim, metanálise recentemente publicada, sobre os efeitos do exercício físico em crianças com doença pulmonar crônica, incluiu 14 artigos em pacientes asmáticos²⁰³. Os desfechos abordados foram: capacidade de exercício avaliado pelo VO₂, qualidade de vida e função pulmonar. Os protocolos de treinamento tiveram as seguintes características: (a) intensidade de 50-90%, sendo a maior parte entre 60-80%; (b) frequência: duas vezes na semana até diariamente, mais comum três vezes na semana; (c) duração de um mês até três anos, sendo mais frequente três a seis meses. Os autores concluem que o exercício físico melhora cerca de 5 mL/kg no VO₂ (aumento clinicamente relevante), discreta melhora na qualidade de vida, e que não há alteração na função pulmonar. Adicionalmente, não houve evento adverso nos protocolos de reabilitação com crianças e adolescentes asmáticos, sendo constatada a segurança em realizá-lo de maneira supervisionada.

Fisioterapia respiratória

Não há evidências para o uso das técnicas de remoção de secreção pulmonar na melhora da condição de saúde da criança e adolescente com asma²⁰⁴. Não há razão para realizar técnicas percussivas, p.e. vibrocompressão, tapotagem, drenagem postural, ou qualquer outra técnica manual que tenha como objetivo remover secreção pulmonar nessa condição de saúde.

Alternativa para os pacientes muito dispneicos é aplicação de exercícios respiratórios, que precisam ser devidamente treinados em momentos fora da exacerbação²⁰⁵. Exercícios respiratórios que favorecem a respiração tranquila e contribuem com o

aumento no CO₂ alveolar e consequente redução do broncoespasmo, minimizam o trabalho respiratório e a dispnéia.

Em conclusão, dentre os possíveis tratamentos não farmacológicos descritos, aquele que apresenta melhor evidência e benefício é a prática regular de exercício físico, ou seja, protocolo de reabilitação pulmonar. O mesmo é seguro se feito de maneira supervisionada por profissional especialista. Evidencia-se melhora na qualidade de vida, aumento na capacidade funcional e redução de sintomas após programa de reabilitação pulmonar.

Imunizações

Pacientes com asma têm risco aumentado de desenvolver formas graves de infecções respiratórias, como pneumonias, influenza e coqueluche²⁰⁶.

Além disso, infecções respiratórias virais ou bacterianas podem descompensar a doença de base, sendo muitas vezes o gatilho para desencadear um episódio de crise asmática, ou exacerbar quadros controlados²⁰⁷.

As exacerbações infecciosas das doenças respiratórias crônicas são relacionadas à maior morbidade e mortalidade – as que acometem o trato respiratório inferior, por exemplo, ocorrem de forma significativa em todo o mundo e, no Brasil, representam a terceira causa de mortalidade geral²⁰⁸.

Algumas dessas infecções podem ser prevenidas pela imunização, e a recomendação de vacinação específica neste grupo torna-se ferramenta importante no controle e seguimento desses pacientes.

A vacinação efetiva pode reduzir a carga da doença nessa população. Alguns estudos demonstraram que pacientes asmáticos adequadamente vacinados para influenza e pneumonia realizam menos visitas a setores de emergência. O tratamento destas infecções implica em custos financeiros e possível incremento de resistência bacteriana global²⁰⁹.

Em relação à imunização do paciente com asma, o pediatra deve estar atento ao calendário próprio de vacinação para a idade, que deve estar atualizado, independente do quadro pulmonar associado. Além disso, as vacinas especialmente recomendadas para este grupo de pacientes, são:

- a. Influenza;
- b. Vacina pneumocócica conjugada (VPC);

- c. Vacina pneumocócica polissacarídica (VPP);
- d. Vacina *Haemophilus influenza* tipo b (Hib);
- e. Vacina Coqueluche.

Vacina Influenza (Gripe)

A influenza ou gripe é doença infecciosa aguda do trato respiratório, extremamente comum, altamente contagiosa, causada por vírus da família Orthomyxoviridae. Cerca de 15% das crianças são acometidas anualmente pela doença²¹⁰.

É transmitida por via direta, através das secreções respiratórias da pessoa infectada, ou indireta, pelo contato das mãos em superfícies recém-contaminadas por secreções respiratórias. É caracterizada, normalmente, por início abrupto dos sintomas, com febre alta, calafrios, cefaleia, tosse seca, mialgia, fadiga e anorexia²¹⁰.

Os grupos de maior risco para desenvolver formas graves e complicações são: extremos de idade (crianças e idosos), gestantes, imunocomprometidos e pacientes com doenças crônicas como a asma²¹¹.

Por meio de diferentes mecanismos, a infecção pelo vírus influenza predispõe a infecções respiratórias bacterianas secundárias, sendo o pneumococo o agente infeccioso mais frequentemente implicado nessas complicações²¹².

Devido à sua alta capacidade de mutação, epidemias relacionadas às variantes de subtipos ocorrem em cada temporada, daí a necessidade de formulação anual da vacina ajustada a essas alterações²¹¹.

A vacinação deve ser realizada de maneira rotineira em pacientes asmáticos, anualmente, idealmente antes do período de maior circulação do vírus (outono). Trata-se de vacinas inativadas, sem risco de causar doença em quem a recebe²¹³.

Duas formulações estão licenciadas no Brasil: trivalente, contendo três variantes do vírus: AH1N1, AH3N2 e um subtipo B, e a tetravalente, com quatro variantes: dois subtipos A H1N1 e H3N2 e dois subtipos B (linhagem Victoria e Yamagata)²¹⁴.

A vacina é extremamente segura e tem eficácia ao redor de 60% a 70%, dependendo da temporada. A formulação trivalente está disponível no Programa Nacional de Imunizações (PNI) para crianças menores de seis anos de idade e para portadores de asma de qualquer idade, durante a campanha anual de vacinação. A vacina tetravalente está disponível, por ora, somente em clínicas privadas²¹⁵.

Vacina Pneumocócica Conjugada (VPC10 e VPC13)

As infecções causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* (SP) são as principais complicações associadas a pacientes com asma. SP está envolvido em diferentes quadros infecciosos, desde doenças do trato respiratório superior, como otite média aguda (OMA), sinusite, pneumonias da comunidade, até doenças de gravidade maior, invasivas, como pneumonia bacterêmica, meningite e septicemia²¹⁶.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença são: os extremos das idades – lactentes jovens e idosos – pacientes com algum grau de imunossupressão e portadores de doenças crônicas, como a asma²¹⁶.

Um estudo avaliou o risco de doença pneumocócica invasiva (DPI) em indivíduos com asma. Foram incluídos 1.282 pacientes com DPI, e 12.785 controles. Do total de casos com DPI, 7,1% tinham asma, contra 2,5% dos controles (sem DPI). Após análise por modelo de regressão logística pareada, chegou-se a um risco (OR) independente de DPI de 2,8 (95% CI 2,1 a 3,6) associada à asma de baixo risco (sem necessidade de internação hospitalar nos últimos 12 meses, porém, com suporte medicamentoso) e de 12,3 (95%CI 5,4 a 28,0) para asma de alto risco ($\geq$ uma internação hospitalar nos últimos 12 meses). Os autores concluem que é importante que a população portadora de asma seja protegida por meio da vacinação contra o pneumococo^{217,218}. Desta maneira, a vacinação pneumocócica pode prevenir tanto pneumonias, quanto a exacerbação aguda da asma.

Duas vacinas conjugadas estão licenciadas no Brasil para uso em crianças, contendo antígenos de 10 (VPC10) ou 13 (VPC13) sorotipos de pneumococo. A vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) contém antígenos dos sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, e está licenciada para crianças menores de cinco anos de idade. Já a VPC13, que inclui mais três sorotipos (3, 6A e 19A), está licenciada para todas as idades^{219,220}.

A conjugação do polissacarídeo capsular do pneumococo a uma proteína carreadora faz participar da resposta imune os linfócitos T (resposta T dependente), com indução de anticorpos de maior avidade, memória imunológica e capacidade de reduzir o estado de portador são, com consequente efeito protetor indireto da vacinação^{218,221}.

O PNI disponibiliza a VPC10 para crianças no esquema de rotina aos 2, 4 e 12 meses de idade, e a VPC13 para indivíduos vivendo com HIV/AIDS, transplantados e oncológicos²⁰⁷.

A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) preconiza o uso da VPC13 para crianças e adolescentes com asma²²².

Vacina Pneumocócica Polissacarídea (VPP23)

A VPP23 contém polissacarídeos da cápsula de 23 sorotipos do SP: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F. Esses sorotipos são responsáveis por cerca de 90% dos casos de infecções pneumocócicas invasivas, tanto em países da Europa e nos Estados Unidos, como no Brasil, sendo 20 deles responsáveis por mais de 70% dos casos de DPI²²³.

Embora não possua as vantagens da vacina conjugada, está recomendada, após os dois anos de idade, para crianças e adolescentes asmáticos, idealmente após a administração da vacina conjugada, no esquema sequencial, com o intuito de ampliar a proteção para mais sorotipos. A SBIm recomenda a vacinação rotineira de asmáticos com a VPC13 seguida, após oito semanas, da VPP23. Para aqueles que antes receberam uma dose de VPP23, deve-se respeitar um intervalo de um ano para aplicar a VPC13, e agendar uma segunda dose de VPP23 para cinco anos após a primeira VPP23²²⁴.

Vacina Haemophilus influenza tipo b (Hib)

O *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é agente causador de doenças de mucosa (otites, sinusites e pneumonias) e também de formas invasivas (meningite, seps, epiglotite, pneumonia bacterêmica, entre outras). Na era pré-vacinal era o principal agente responsável pelas formas graves de pneumonias e meningites bacterianas na criança²²⁵.

Algumas condições, tanto em crianças como em adolescentes, são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento da doença invasiva pelo Hib: imunodeficiências primárias, imunossupressão devido a drogas ou câncer, asplenia anatômica ou funcional, deficiência de complemento, transplantados de órgãos sólidos ou células tronco hematopoiéticas (TCTH) e portadores de doença pulmonar crônica²⁰⁷.

A vacina Hib faz parte do calendário público da criança saudável, aplicada aos 2, 4 e seis meses.

Para crianças e adolescentes asmáticos, não vacinados previamente, a vacina deve ser aplicada em dose única²⁰⁷.

Vacina Coqueluche (DTP, DTPa e dTpa)

A coqueluche persiste como importante problema de saúde pública, ocorrendo na forma endêmica e epidêmica, mesmo nos países em que as coberturas vacinais no primeiro ano de vida são elevadas. Tanto a infecção natural como a vacinação não levam à imunidade permanente, e reinfecções podem acontecer ao longo da vida²²⁶.

Os quadros mais graves ocorrem em lactentes jovens, especialmente no primeiro semestre de vida, idade onde o esquema vacinal primário ainda não foi completado. Indivíduos portadores de comorbidades, entre eles os asmáticos, também têm risco maior de desenvolver formas graves e complicações se infectados pela *Bordetella pertussis*²²⁶.

Pacientes com doença pulmonar com comprometimento de função respiratória podem apresentar elevada morbimortalidade associada às intensas crises de tosse características da coqueluche²²⁷.

Não existe vacina isolada para a coqueluche. Para imunização de crianças e adolescentes, o componente pertussis é contemplado na vacina tríplice bacteriana (DTPw), disponível no PNI para crianças de até sete anos de idade. Em clínicas privadas estão disponíveis vacinas coqueluche acelulares, infantil (DTPa) ou adulto (dTpa), que contêm também os toxoides tetânico e diftérico, além de uma vacina quádrupla acelular do tipo adulto (dTpa-VIP), contendo, além dos já mencionados, também antígenos inativados da poliomielite²²⁸.

As vacinas pertussis são muito eficazes na prevenção de formas graves da doença, porém menos eficazes para prevenir formas atenuadas. A duração da proteção induzida por essas vacinas é relativamente curta, necessitando doses de reforço a cada 10 anos²²⁹.

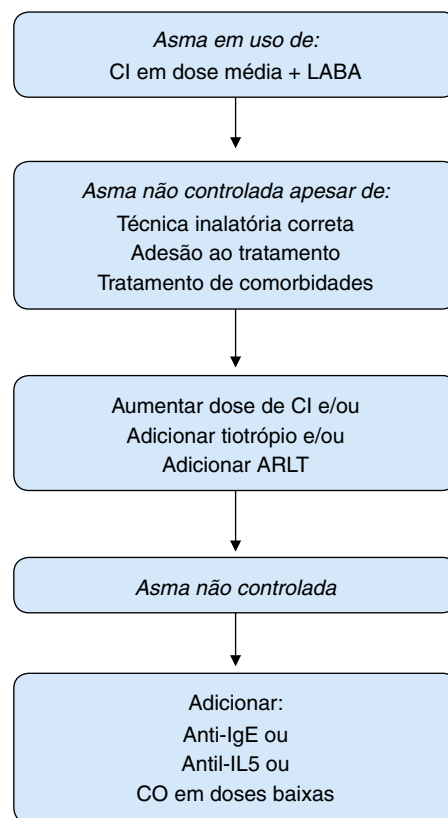
Vacinação do Profissional da saúde e dos conviventes do paciente asmático

Importante lembrar que profissionais da saúde e conviventes de pacientes asmáticos devem também estar em dia com sua vacinação, com o intuito de proteger não somente o indivíduo vacinado, mas também seus pacientes e contactantes²³⁰.

Em conclusão, crianças e adolescentes com asma são mais vulneráveis a infecções respiratórias virais e bacterianas, que são a maior causa de exacerbações das crises, hospitalização, progressão da doença e mortalidade neste grupo de indivíduos; a vacinação adequada desta população pode reduzir a carga da doença e suas complicações, e deve fazer parte do manejo clínico da asma, possibilitando reduzir a suscetibilidade e o risco de quadros infecciosos graves, prevenir a descompensação da asma causada por infecções e melhorar a qualidade e a expectativa de vida desses pacientes.

Esquema terapêutico

O esquema terapêutico para o tratamento da asma grave na criança a partir de 6 anos está representado na Figura 3.



CI = corticosteroide inalado, ARLT = antagonista dos receptores de leucotrieno, CO = corticosteroide oral.

Figura 3

Esquema terapêutico para o tratamento da asma grave na criança a partir de 6 anos

Referências

- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019 – up date. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>. Acessado em: 18/11/2019.
- Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009; 64:476-83.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2014 National Health Interview Survey (NHIS) data; Table 4-1 Current asthma prevalence percents by age, United States: National Health Interview Survey. Disponível em: <https://www.cdc.gov/asthma/nhis/2014/table4-1.htm>. Acessado em: 18/11/2019.
- Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:190-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in the US [site na Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/>. Acessado em: 18/11/2019.
- Fitzpatrick AM. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:11-9.
- Szeffler SJ, Zeiger RS, Haselkorn T, Mink DR, Kamath TV, Fish JE, et al. Economic burden of impairment in children with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:110-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Asthma-related missed school days among children aged 5 to 17 years [site na Internet]. Disponível em: https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/missing_days.htm. Acessado em: 18/11/2019.
- Moonie SA, Sterling DA, Figgs L, Castro M. Asthma status and severity affects missed school days. *J Sch Health*. 2006;76:18-24.
- Bellin MH, Osteen P, Kub J, Bollinger ME, Tsoukleris M, Chaikind L, et al. Stress and quality of life in urban caregivers of children with poorly controlled asthma: a longitudinal analysis. *J Pediatr Health Care*. 2015;29:536-46.
- Dinakar C, Chipps BE. Clinical tools to assess asthma control in children. *Pediatrics*. 2017;139:e20163438.
- Licari A, Brambilla I, Marsegli A, De Filippo M, Paganelli V, Marsegli GL. Difficult vs. Severe Asthma: Definition and Limits of Asthma Control in the Pediatric Population. *Front Pediatr*. 2018;6:170.
- Santanello NC, Davies G, Galant SP, Pedinoff A, Sveum R, Seltzer J, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Arch Dis Child*. 1999;80:414-20.
- Santanello NC, Demuro-Mercon C, Davies G, Ostrom N, Noonan M, Rooklin A, et al. Validation of a pediatric asthma caregiver diary. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:861-6.
- Santanello NC, Barber BL, Reiss TF, Friedman BS, Juniper EF, Zhang J. Measurement characteristics of two asthma symptom diary scales for use in clinical trials. *Eur Respir J*. 1997;10:646-51.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1330-4.
- Skinner EA, Diette GB, Algatt-Bergstrom PJ, Nguyen TT, Clark RD, Markson LE, et al. The Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) for children and adolescents. *Dis Manag*. 2004;7(4):305-13.
- Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, Mellon M, Schatz M, Kosinski M, et al. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. *Pediatrics*. 2011;127(3):e737-e747.
- Cloutier MM, Schatz M, Castro M, Clark N, Kelly HW, Mangione-Smith R, et al. Asthma outcomes: composite scores of asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3 Suppl):S24-S33.
- Brand PL, Mäkelä MJ, Szeffler SJ, Frischer T, Price D; ERS Task Force Monitoring Asthma in Children. Monitoring asthma in childhood: symptoms, exacerbations and quality of life. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):187-93.
- Chipps BE, Zeiger RS, Dorenbaum A, Borish L, Wenzel SE, Miller DP, et al. Assessment of asthma control and asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) observational cohort. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1(4):259-69.
- Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1165-74.
- Wandalsen GF, Dias RG, Chong-Neto HJ, Rosário N, Moraes L, Wandalsen NF, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): validation of the portuguese version. *World Allergy Organ J*. 2018;11:40.
- Gherasim A, Dao A, Bernstein JA. Confounders of severe asthma: diagnoses to consider when asthma symptoms persist despite optimal therapy. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):29.
- Ribeiro JD, Fischer GB. Chronic obstructive pulmonary diseases in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1):S11-25.
- Tillie-Leblond I. Difficult Childhood Asthma: Management and Future. *Clin Chest Med*. 2012;33:485-503.
- Barsky EE, Giancola LM, Baxi SN, Gaffin JM. A practical approach to severe asthma in children. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):399-408.
- Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):489-500.
- Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2019 Oct 31 pii: S0012-3692(19)34108-X.
- Rodrigues AM, Roncado C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, Souza RG, Vargas MHM, et al. Características clínicas de crianças e adolescentes brasileiros com asma grave resistente a terapia. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):343-50.
- Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):858-64.
- Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):78-82.
- Queiroz MVNP, Alvim CG, Cruz AA, Lasmar LMLBF. Lung function in severe pediatric asthma: a longitudinal study in children and adolescents in Brazil. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:48.
- Piccioni P, Tassinari R, Carosso A, Carena C, Bugiani M, Bono R. Lung function changes from childhood to adolescence: a seven-year follow-up study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:31.
- Siroux V, Boudier A, Dolgopoff M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, et al. Forced mid expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1709-16.
- Coverstone AM, Bacharier LB, Wilson BS, Fitzpatrick AM, Teague WG, Phipatanakul W. Clinical significance of the bronchodilator response in children with severe asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(11):1694-703.
- Tantisira K, Fuhlbrigge A, Tonascia J, Natta MV, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Childhood Asthma Management Program Research. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1264-71.
- de Oliveira Jorge PP, de Lima JHP, Chong e Silva DC, Medeiros D, Solé D, Wandalsen GF. Impulse oscillometry in the assessment of children's lung function. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(3):295-302.
- de Oliveira Jorge PP, de Lima JHP, Wandalsen GF, Solé D. Avaliação de oscilometria de impulso em pré-escolares sibilantes. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(Supl 1):S16.

41. Ai-Hua Cui, MM, Jing Zhao MM, Shu-Xiang Liu MM, Ying-Shuang Hao MB. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Medicine*. 2017;96:12.
42. Falcai A, Soeiro-Pereira PV, Kubo CA, Aranda CS, Solé D, Condino-Neto A. Peripheral blood mononuclear cells from severe asthmatic children release lower amounts of IL-12 and IL-4 after LPS stimulation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):482-6.
43. Kansal P, Nadan D, Agawal S, Patharia N, Arya N. Correlation of induced sputum eosinophil levels with clinical parameters in mild and moderate persistent asthma in children aged 7-18 years. *J Asthma* (online). Disponível em: <http://www.tandfonline.com/loi/ijas20>. Acessado em: 10/11/2019.
44. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy*. 2013;68:402-6.
45. Bitencourt ES, Eli D, Cunha R, Ribas D, Chong-Neto HJ, Riedi CA, et al. Endótipo da asma grave na criança: estamos sempre diante da asma eosinofílica? *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;1(Supl 1):S83.
46. Eller MCN. Avaliação do perfil inflamatório dos pacientes pediátricos com asma grave e sua correlação com o controle da doença e parâmetros funcionais [dissertação]. São Paulo (SP): FMUSP; 2018.
47. Salviano LDS, Taglia-Ferre KD, Lisboa S, Costa ACC, Campos HS, March MFP. Associação entre a fração exalada de óxido nítrico e dados da espirometria e controle clínico da asma em crianças e adolescentes. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(1):17-24.
48. Malinovschi A, Janson C, Borres M, Alving K. Simultaneous lyincreased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1301-8.
49. Weinmayr G, Forastiere F, Buchele G, Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, et al. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PLoSOne*. 2014; 9:e113996.
50. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(1):62-72.
51. Frey U, Latzin P, Usemann J, Maccora J, Zumsteg U, Kriemler S. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy*. 2015;70(1):26-40.
52. Lu KD, Breyse PN, Diette GB, Curtin-Brosnan J, Aloe C, Williams DL, et al. Being overweight increases susceptibility to indoor pollutants among urban children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1017-23.
53. Peters U, Dixon A, Forno E. Obesity and Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169-79.
54. Diaz J, Farzan S. Clinical Implications of the Obese-Asthma Phenotypes. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014;34:739-51.
55. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1344-9.
56. Sharma N, Akkoyunlu M, Rabin RL. Macrophages-common culprit in obesity and asthma. *Allergy*. 2018;73(6):1196-205.
57. Wood LG. Metabolic dysregulation. Driving the obese asthma phenotype in adolescents? *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:121-2.
58. Kuschnir FC, Felix MMR, Kuschnir MC, Bloch KV, EOC Jordão, Solé D, et al. Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1947-9.
59. Okubo Y, Nochioka K, Hataya H, Sakakibara H, Terakawa T, Testa M. Burden of Obesity on Pediatric Inpatients with Acute Asthma Exacerbation in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4:1227-31.
60. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedon JC, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:741-9.
61. Ahmadizar F, Vijverberg SJ, Arets HG, de Boer A, Lang JE, Kattan M, et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48:1063-73.
62. Lang JE, Hossain MJ, Lima JJ. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:886-93.
63. Lang JE, Hossain J, Holbrook JT, Teague WG, Gold BD, Wise RA, et al. Gastro-oesophageal reflux and worse asthma control in obese children: a case of symptom misattribution? *Thorax*. 2016;71:238-46.
64. Ricketts HC, Cowan DC. Asthma, obesity and targeted interventions. an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19:68-74.
65. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007;56(12):1654-64.
66. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;125(4):e925-30.
67. Blake K, Teague WG. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(1):24-9.
68. MiceliSopa S, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):1-5.
69. Stordal K, Johannesdottir G, Bentsen B. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastroesophageal reflux disease. *Arch Dis Child*. 2005;90:956-60.
70. Holdbrook J, Wise R, Gold B. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2012;307:373-81.
71. Dachs R, Endres J, Graber MA. PPIs, childhood asthma, and the problem of therapeutic creep. *Am Fam Physician*. 2014;15;89(6):476-80.
72. Gimenez LM, Zafra H. Vocal cord dysfunction: an update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(4):267-74.
73. Johansson H, Norlander K, Berglund L, Janson C, Malinovschi A, Nordvall L, et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax*. 2015;70(1):57-63.
74. Hseu A, Sandler M, Ericson D, Ayele N, Kawai K, Nuss R. Paradoxical vocal fold motion in children presenting with exercise induced dyspnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;90:165-9.
75. Petrov AA. Vocal Cord Dysfunction: The Spectrum Across the Ages. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2019;39(4):547-60.
76. Maturo S, Hill C, Bunting G, Baliff C, Ramakrishna J, Scirica C, et al. Pediatric paradoxical vocal-fold motion: presentation and natural history. *Pediatrics*. 2011;128:e1443-9.
77. Traister RS, Fajt ML, Petrov AA. The morbidity and cost of vocal cord dysfunction misdiagnosed as asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(2):25-31.
78. Morris MJ, Christopher KL. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. *Chest*. 2010;138(5):1213-23.
79. Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, Petrov AA. A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma. *J Allergy Clin Immunol In Pract*. 2014;2(1):65-9.
80. Ferster AP, Shokri T, Carr M. Diagnosis and treatment of paradoxical vocal fold motion in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;107:6-9.
81. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
82. Gulotta G, Iannella G, Vicini C, Polimeni A, Greco A, de Vincentiis M, et al. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in children: state of the art. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18). pii: E3235.

83. Salles C, Terse-Ramos R, Souza-Machado A, Cruz AA. Obstructive sleep apnea and asthma. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):604-12.
84. Min YZ, Subbarao P, Narang I. The bidirectional relationship between asthma and obstructive sleep apnea: which came first? *J Pediatr*. 2016;176:10-6.
85. Desager KN, Nelen V, Weyler JJ, De Backer WA. Sleep disturbance and daytime symptoms in wheezing school-aged children. *J Sleep Res*. 2005;14:77-82.
86. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:659-64.
87. Ross KR, Storfer-Isser A, Hart MA, Kibler AM, Rueschman M, Rosen CL, et al. Sleep-disordered breathing is associated with asthma severity in children. *J Pediatr*. 2012;160:736-42.
88. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1171-83.
89. Choi SH, Kim DK, Yoo Y, Yu J, Koh YY. Comparison of delta FVC between patients with allergic rhinitis with airway hypersensitivity and patients with mild asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:128-33.
90. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy*. 2008;63:255-60.
91. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1506-11.
92. Zhao Z, Huang C, Zhang X, Xu F, Kan H, Song W, et al. Fractional exhaled nitric oxide in Chinese children with asthma and allergies – a two-city study. *Respir Med*. 2013;107:161-71.
93. de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax*. 2012;67:582-7.
94. Lasmar LM, Camargos PA, Ordonez AB, Gaspar GR, Campos EG, Ribeiro GA. Prevalence of allergic rhinitis and its impact on the use of emergency care services in a group of children and adolescents with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):555-61.
95. Deliu M, Belgrave D, Simpson A, Murray CS, Kerry G, Custovic A. Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. *Allergy*. 2014;69(11):1515-21.
96. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160.
97. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
98. Stevens WW, Peters AT, Hirsch GA, Nordberg C, Schwartz BS, Dione Mercer D, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1061-70.
99. Joe SA, Thakkar K. Chronic rhinosinusitis and asthma. *Otolaryngol Clin N Am*. 2008;41:297-309.
100. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB, Tripathi-Peters A, Grammer LC, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:145-8.
101. Chandran S, Higgins T. Pediatric rhinosinusitis: definitions, diagnosis, and management - an overview. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;1(3):16-9.
102. Sander N. Belief systems that affect the management of childhood asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 1998;18(1):99-112.
103. Agrawal S, Singh M, Mathew J, Malhi P. Efficacy of an individualized written home management plan in the control of moderate persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr*. 2005;94:1742-6.
104. Ducharme F, Zemek R, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:195-203.
105. Ghosh S, Hoselton S, Schuh J. Allergic inflammation in *Aspergillus fumigatus* induced fungal asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:1-11.
106. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):703-8.
107. Zhang P, Zein J. Novel insights on sex-related differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(10):44.
108. Allen DB. Systemic effects of inhaled corticosteroids in children. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(4):440-4.
109. Bateman ED. Efficacy and safety of high-dose ciclesonide for the treatment of severe asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(4):339-48.
110. Cavkaytar O, Vurali D, Yilmaz EA, Buyukiryaki B, Soyer O, Sahiner UM, et al. Evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression during moderate-to-high-dose inhaled corticosteroid use. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1421-31.
111. Anuradha KWDA, Prematilake GLDC, Batuwita BAUI, Kannangoda KASR, Hewagamage US, Wijeratne S, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma. *BMC Pediatrics*. 2019;19:411.
112. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0133428.
113. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Evid Based Child Health*. 2014;9(4):931-1046.
114. Stelmach I, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J, Grzelewski T, Stelmach W, Majak P. Inhaled corticosteroids may have a beneficial effect on bone metabolism in newly diagnosed asthmatic children. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24(4):414-20.
115. Trinh, HKT, Lee, S, Cao, TBT, Park, HS. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Exp Rev Respir Med*. 2019;13(12):1169-78.
116. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K, Satoh T. Effect of the addition of montelukast on airway inflammation and remodeling in symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;50:PA4680.
117. Pal K, Feng X, Steinke JW, Borish L. Leukotriene A4 hydrolase activation and leukotriene B4 production by eosinophils in severe asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;60(4):413-9.
118. Evans DJ, Barnes PJ, Spaethe SM, van Alstyne EL, Mitchell MI, O'Connor BJ. Effect of a leukotriene B4 receptor antagonist, LY293111, on allergen induced responses in asthma. *Thorax*. 1996;51:1178-84.
119. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szeffer SJ, et al. Azithromycin or montelukast as Inhaled Corticosteroid-Sparing Agents in Moderate to Severe Childhood Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1138-44.
120. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J. addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; Mar 16;3:CD010347.
121. Hoshino M, Akitsu K, Ohtawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting B2-agonist in for patients with asthma. *J Asthma*. 2019;56(9):995-1003.
122. Bush A. Azithromycin is the answer in Paediatric Respiratory Medicine, but what was the question? *Paediatr Respir Rev*. 2019; Aug 16. pii: S1526-0542(19)30065-X.
123. Kwong CG, Bacharier LB. Management of asthma in the preschool child. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2019;39:177-90.

124. Schögl A, Kopf BS, Edwards MR, Johnston SL, Casaulta C, Kieninger E, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J*. 2015;45:428-39.
125. Castro-Rodriguez J, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1403-6.
126. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Control Clin Trials*. 2004;25(3):286-310.
127. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:2034-44.
128. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Pedersen TM, Vinding RK, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:19-26.
129. Mandhane PJ, Paredes Zambrano de Silbernagel P, Aung YN, Williamson J, Lee BE, Spier S, et al. Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: A placebo-controlled randomized trial. *PLoS One*. 2017;798 12:e0182411.
130. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicenter randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(4):322-9.
131. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659-68.
132. Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, Yale S, Group AS. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(4):442-59.
133. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):747-53.
134. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):148-55.
135. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1). pii: 1900588.
136. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, et al. Long-Term Azithromycin Reduces Haemophilus influenzae and Increases Antibiotic Resistance in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):309-17.
137. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szeffler SJ, Miller DP, Chipps BE, et al. Consistently very poorly controlled asthma as defined by impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:895-902.
138. Zhou EH, Kang EM, Seymour S, Iyasu S. Long-acting beta2-adrenergic agonist in pediatric and adolescent asthma patients, 2003-2011. *J Asthma*. 2014;51(10):1061-7.
139. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD009019.
140. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD007313.
141. Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, Milan SJ, Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD007949.
142. Lin J, Zhou X, Wang C, Liu C, Cai S, Huang M. Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy (SMART) and the evolution of asthma management within the GINA guidelines. *Exp Rev Respir Med*. 2018;12(3):191-202.
143. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(1). pii:1701688.
144. Brometo de tiotropio [Internet]. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/brometo-de-tiotropio/bula>. Acessado em: 19/12/2019.
145. Murphy KR, Chipps BE. Tiotropium in children and adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(3):267-76 e3.
146. Mansfield L, Duong-Quy S, Craig T. Burden of asthma and role of 2.5 µg Tiotropium Respimat as an add-on therapy: a systematic review of phase 2/3 trials. *Adv Ther*. 2019;36:2587-99.
147. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:525-36.
148. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1362-70.
149. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1431-44.
150. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foiadelli T, Salvatore B, et al. Omalizumab in Children. *Pediatr Drugs*. 2014;16:491-502.
151. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38:250-63.
152. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1379-92.
153. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes Jr SJ, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1476-85.
154. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003559.
155. Casale TB, Chipps BE, Rosen K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018;73:490-7.
156. Chong Neto HJ, Solé D, Rosário NA, Sarinho EC, Chong-Silva DC, Kiertsman B, et al. Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2:163-208.
157. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic Inflammation in Asthma. *N Engl J Med*. 1990;323:1033-9.
158. Menzies-Gow A, Robinson DS. Eosinophils, eosinophilic cytokines (interleukin-5), and antieosinophilic therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8:33-8.

159. Robinson DS, Ying S, Bentley AM, Meng Q, North J, Durham SR, et al. Relationships among numbers of bronchoalveolar lavage cells expressing messenger ribonucleic acid for cytokines, asthma symptoms, and airway methacholine responsiveness in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:397-403.
160. Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(4):215-27.
161. Gnanakumaran G, Babu KS. Technology evaluation: mepolizumab, GlaxoSmithKline. *Curr Opin Mol Ther*. 2003;5(3):321-5.
162. Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):712-37.
163. Ortega HG, Yancey SW, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-56.
164. Cardet JC, Israel E. Update on reslizumab for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15:1531-9.
165. Wandalsen GF, Sano F, Falcão ACA, Machado AS, Serpa FS, Rizzo JA, et al. Guia para o manejo da asma grave – 2019 – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(4):337-62.
166. 125526 Mepolizumab Statistical PREA – FDA [Internet]. Disponível em: www.fda.gov/media/95129/download. Acessado em: junho/2019.
167. Poulquien IJ, Kornmann O, Barton SV, Price JA, Ortega HG. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(12):1015-27.
168. Matucci A, Vultaggio A, Danesi R. The use of intravenous versus subcutaneous monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma: a review. *Respir Res*. 2018;19:154.
169. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-207.
170. Giallongo A, Parisi GF, Licari A, Pulvirenti G, Cuppari C, Salpietro C, et al. Novel therapeutic targets for allergic airway disease in children. *Drugs Context*. 2019 Jul 9;8:212590.
171. 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;378:2475-85.
172. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-96.
173. FDA Approved Drug Products. Dupilumab [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=761055>. Acessado em: 01/04/2019.
174. European Medicines Agency. Dupixent [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/dupixent>. Acessado em: 01/04/2019.
175. ClinicalTrials.gov. Assessment of the safety and efficacy of dupilumab in children with asthma (liberty asthma excursion) [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03560466>. Acessado em: 01/04/2019.
176. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of CRD007 in Adult Asthma Subjects [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02615080>. Acessado em: 01/04/2019.
177. Gienbycz MA. Can the anti-inflammatory potential of PDE4 inhibitors be realized: guarded optimism or wishful thinking? *Br J Pharmacol*. 2008;155:288-90.
178. ClinicalTrials.gov. Pilot Study of Tetomilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated With Emphysema (EMPHASIS) [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00874497>. Acessado em: 02/04/2019.
179. Hogan AD, Bernstein JA. GINA Updated 2019: Landmark changes recommended for asthma management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; Nov 14. pii: S1081-1206(19)31385-7.
180. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL, ADMIT Group. Inhaler devices-from theory to practice. *Respir Med*. 2013;107(4):495-502.
181. Heyder J, Gebhart F, Rudolf G, Schiller C F, Stahlhofen W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 µm. *J Aerosol Sci*. 1986;17:811-25.
182. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN; ADMIT Working Group. The ADMIT series-issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J*. 2009;18(2):76-82.
183. Lewis RM, Fink JB. Promoting adherence to inhaled therapy: building partnerships through patient education. *Respir Care Clin N Am*. 2001;7(2):277-301.
184. Dolovich M, Ahrens R, Hess D, Anderson P, Dhand R, Rau J, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/ American College of Asthma, Allergy and Immunology. *Chest*. 2005;127:335-71.
185. Pereira LF. Dispositivos para uso de aerossóis. In: Pereira CA, ed. *Medicina Respiratória*, 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
186. World Confederation of Physical Therapy (WCPT) [Internet]. Disponível em: <https://www.wcpt.org/policy/ps-descriptionPT>. Acessado em: 10/12/2019.
187. Armstrong M, Vogiatzis I. Personalized exercise training in chronic lung diseases. *Respirology*. 2019;24(9):854-62.
188. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
189. World Health Organization (WHO) (2015) Physical activity and young people. WHO. World Health Organization [Internet]. Disponível em: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_young_people/en/. Acessado em 10/12/2019.
190. Bhagat D, Fagnano M, Halterman JS, Reznik M. Asthma symptoms, interactive physical play and behavioral and academic outcomes in urban children with persistent asthma. *J Asthma*. 2019;56(7):711-8.
191. Lochte L, Nielsen KG, Petersen PE, Platts-Mills TA. Childhood asthma and physical activity: a systematic review with meta-analysis and Graphic Appraisal Tool for Epidemiology assessment. *BMC Pediatr*. 2016;16:50.
192. Reimberg MM, Pachi JRS, Scalco RS, Serra AJ, Fernandes L, Politti F, et al. Patients with asthma have reduced functional capacity and sedentary behavior. *J Pediatr (Rio J)*. 2018. pii: S0021-7557(18)30555-2.
193. Villa F, Castro AP, Pastorino AC, Santarém JM, Martins MA, Jacob CM, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):554-9.
194. van der Kamp MR, Thio BJ, Tabak M, Hermens HJ, Driessen J, van der Palen J. Does exercise-induced bronchoconstriction affect physical activity patterns in asthmatic children? *J Child Health Care*. 2019 Oct 13;1367493519881257.
195. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1334-59.
196. Schultz K, Seidl H, Jelusic D, Wagner R, Wittmann M, Faller H, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation for patients with asthma: study protocol of a randomized controlled trial (EPRA). *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):49.

197. Reimberg MM, Castro RA, Selman JP, Meneses AS, Politti F, Mallozi MC, et al. Effects of a pulmonary rehabilitation program on physical capacity, peripheral muscle function and inflammatory markers in asthmatic children and adolescents: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:346.
198. Ahmaidi SB, Varray AL, Savy-Pacaux AM, Prefaut CG. Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest*. 1993;103:1135-41.
199. Andrade LB, Britto MC, Lucena-Silva N, Gomes RG, Figueroa JN. The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children. Randomized trial. *Respir Med*. 2014;108:1438-45.
200. Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med*. 2006;38:130-5.
201. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax*. 1999;54(3):202-6.
202. França-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(8):732-9.
203. Wanrooij VH, Willeboordse M, Dompeling E, van de Kant KD. Exercise training in children with asthma: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2014;48(13):1024-31.
204. Joschtel B, Gomersall SR, Tweedy S, Petsky H, Chang AB, Trost SG. Effects of exercise training on physical and psychosocial health in children with chronic respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2018;4(1):e000409.
205. Whelan MA, Hwan WH, Shaffer T, Padman R, Cox T, Oldham H, et al. Efficacy of chest physiotherapy (CPT) in pediatric patients with acute asthma exacerbations. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 2009; 22(2):69-74.
206. Macedo TM, Freitas DA, Chaves GS, Holloway EA, Mendonça KM. Breathing exercises for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 12;4:CD011017. doi: 10.1002/14651858.CD011017.pub2.
207. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Ministério da Saúde do Brasil. 5ª ed. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/09/manual-cries-9dez14-web.pdf>. Acessado em: 16/12/2019.
208. Moreno D, Barroso J, Garcia A. Vaccines for Patients with COPD. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2015;9:23-30.
209. Corrêa RA, José BPS, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA, et al. Burden of disease by lower respiratory tract infections in Brazil, 1990 to 2015: estimates of the Global Burden of Diseases 2015 study. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(1):171-81.
210. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3457-68.
211. Kfour RA, Marano SB. Influenza. In: Amato Neto V (ed.). *Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações*. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p. 297-310.
212. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68(3):1-21.
213. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol*. 2017;8:1041.
214. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; issue 6. Art. No.: CD002733.
215. Tisa V, Barberis I, Faccio V, Paganino C, Trucchi C, Martini M, et al. Quadrivalent influenza vaccine: A new opportunity to reduce the influenza burden. *J Prev Med Hyg*. 2016;57:E28-33.
216. Informe Técnico 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) - Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/01/Informe-Cp-Influenza-29-02-2019-final.pdf>. Acessado em: 16/12/2019.
217. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9.
218. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax*. 2010; 65(8):698-702.
219. Vacina Pneumocócica 10 Valente (conjugada). Bula do produto [Internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13177362016&pIdAnexo=3137117. Acessado em: 16/12/2019.
220. Vacina Pneumocócica 13 Valente (conjugada). Bula do produto [Internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10025292013&pIdAnexo=1881834. Acessado em: 16/12/2019.
221. Golos M, Eliakim-Raz N, Stern A, Leibovici L, Paul M. Conjugated pneumococcal vaccine versus polysaccharide pneumococcal vaccine for prevention of pneumonia and invasive pneumococcal disease in immunocompetent and immunocompromised adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; Issue 8. Art. No: CD012306.
222. Pneumologia. Guia de Imunização SBIm/SBPT 2018/2019 [Internet]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/guia-pneumologia-sbim-2018-2019.pdf>. Acessado em: 16/12/2019.
223. Pneumovax 23. Bula do produto [Internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15393712016&pIdAnexo=3304945. Acessado em: 26/05/2019.
224. Calendários de Vacinação SBIm. Pacientes Especiais [Internet]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>. Acessado em: 16/12/2019.
225. Agrawal A, Murphy TF. Haemophilus influenzae infections in the H influenzae type b conjugate vaccine era. *J Clin Microbiol*. 2011;49(11):3728-32.
226. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Burden and Prevention of Influenza and Pertussis Among Pregnant Women and Infants – United States. *Weekly / October 11, 2019 / 68(40):885-92*.
227. Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, Fink L, Boyce T, Lahr B, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:957-63.
228. Calendário de Vacinação da SBP 2019 [Internet]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/212730-DocCient-Calendario_Vacinacao_2019.pdf. Acessado em 16/12/2019.
229. World Health Organization (WHO). Pertussis vaccine. WHO Position Paper. 28 August 2015, 90th Year. No. 35, 2015, 90, 433-60.
230. Petraglia T. Vacinação de pacientes com comorbidades e seus contactantes. In: Ballalai I. *Manual prático de imunizações*. São Paulo: AC Farmacêutica; 2013.

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

Correspondência:
Herberto J. Chong-Neto
E-mail: h.chong@uol.com.br

Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: Documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – Parte II: etiologia e diagnóstico

Update on perioperative hypersensitivity reactions: Joint document from the Brazilian Society of Anesthesiology and Brazilian Association of Allergy and Immunology – Part II: Etiology and diagnosis

Dirceu Solé¹, Maria Anita C. Spindola², Marcelo Vivolo Aun¹, Liana Araujo Azi², Luiz Antonio G. Bernd¹, Daniela Bianchi², Albertina V. Capelo¹, Débora Cumino², Alex E. Lacerda¹, Luciana C. Lima², Edelson Morato³, Rogean R. Nunes², Norma de Paula M. Rubini¹, Jane Silva¹, Maria Angela Tardelli², Alexandra S. Watanabe¹, Erick F. Curi², Flávio Sano¹

RESUMO

A anafilaxia perioperatória é manifestação importante no contexto de eventos adversos relacionados à cirurgia. Embora frequentemente relacionada à indução anestésica, pode ocorrer por outros agentes administrados por outras vias. A anafilaxia pode se apresentar como colapso cardiovascular, obstrução da via aérea e/ou insuficiência respiratória com ou sem manifestação cutânea, com consequências fatais em muitos casos. Apesar de considerada inevitável em alguns casos, a sua incidência poderia (e deveria) ser reduzida através da busca por fármacos mais seguros. A avaliação abrangente de um episódio é um dos elementos primordiais para tornar a exposição subsequente mais segura, com orientações derivadas dessa investigação. Entretanto, representa um desafio estatístico por ser reação rara, randômica e muitas vezes independente de exposições sucessivas dos pacientes a procedimentos de baixo risco. Neste documento são revisados os mecanismos fisiopatológicos, agentes desencadeantes (adultos e crianças), assim como a abordagem diagnóstica durante a crise e após o episódio. Uma avaliação abrangente, a identificação das medicações, antissépticos e outras substâncias usadas em cada região, registros detalhados e nomenclatura padronizada são pontos fundamentais para a obtenção de dados epidemiológicos mais fidedignos sobre a anafilaxia perioperatória.

Descritores: Anafilaxia, hipersensibilidade a medicamentos, adrenalina, bloqueadores neuromusculares, testes cutâneos, anestesia, anafilaxia perioperatória, triptase.

ABSTRACT

Perioperative anaphylaxis is an important manifestation in the context of surgery-related adverse events. Although often related to anesthetic induction, it may be caused by other agents administered by other routes. Anaphylaxis may manifest as cardiovascular collapse, airway obstruction and/or respiratory failure with or without skin manifestation, resulting often in death. Although this reaction is considered inevitable in some cases, its incidence could (and should) be reduced by the search for safer drugs. Comprehensive assessment of an allergic reaction is a key element to make subsequent exposure safer, with guidance derived from this investigation. However, surveillance of perioperative anaphylaxis represents a statistical challenge because this is a rare, random reaction and often independent of successive patient exposures to low-risk procedures. This paper reviews pathophysiological mechanisms, triggering agents (adults and children), as well as therapeutic and diagnostic approach during and after an allergic reaction. Comprehensive assessment, identification of medications/antiseptics used in each region and detailed records with standardized terminology are key points for obtaining more reliable epidemiological data on perioperative anaphylaxis.

Keywords: Anaphylaxis, drug hypersensitivity, epinephrine, neuromuscular blocking agents, skin tests, anesthesia, perioperative anaphylaxis, tryptase.

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.

2. Sociedade Brasileira de Anestesiologia - SBA.

3. Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC.

Submetido em: 10/01/2020, aceito em: 21/01/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):35-60.

Introdução

A anafilaxia perioperatória é mais comum em adultos e existe associação com idade, presença de doenças cardiovasculares e reações prévias a medicamentos. É mais frequente que as manifestações iniciem antes ou durante a fase de indução¹. Os desencadeantes principais de anafilaxia operatória identificados em todos os levantamentos são: bloqueadores neuromusculares, antibióticos, látex, opiáceos, analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroidais, clorexidina, contrastes, corantes, óxido de etileno. Existe variação entre os agentes precipitantes observados em locais diferentes. Tem se verificado aumento do número de reações por antibióticos e diminuição das reações provocadas por látex².

Mecanismos da anafilaxia

Os mecanismos envolvidos na anafilaxia por drogas podem ser classificados como imunológicos e não imunológicos. Os mecanismos imunológicos incluem a via dependente de IgE e vias IgE-independentes, enquanto que os mecanismos não imunológicos são mediados por ativação direta do mastócito (Figura 1)^{3,4}. Independentemente do mecanismo subjacente, os sinais e sintomas alérgicos são similares e causados pela degranulação de mastócitos e basófilos resultando na liberação de mediadores tais como histamina, triptase, fator ativador de plaquetas (PAF), leucotrienos cisteínicos e outros. O mastócito é a célula principal na anafilaxia mediada por IgE. Estudos recentes indicam a participação de macrófagos e neutrófilos na anafilaxia imunológica não dependente de IgE. Os basófilos estão implicados nas reações IgE-dependentes e IgE-independentes¹.

Os principais sinais e sintomas da anafilaxia são mediados pela histamina, incluindo *flushing*, prurido, urticária/angioedema, rinorreia, espirros, estridor, tosse, sibilos, dispneia, hipóxia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, taquicardia, hipotensão, aumento da permeabilidade vascular e síncope. A triptase ativa várias vias, incluindo a cascata do complemento, da coagulação e o sistema cinina-caliceína, contribuindo para o desenvolvimento de hipotensão arterial e angioedema. Os leucotrienos cisteínicos e o PAF potencializam o aumento da permeabilidade vascular e o desenvolvimento de hipotensão^{4,5}.

É importante ressaltar que um mesmo agente etiológico pode desencadear reações anafiláticas por mais de um mecanismo; por exemplo, os meios de

contraste radiológicos podem desencadear anafilaxia por mecanismo imunológico IgE-dependente, mecanismo imunológico IgE-independente e também por ativação direta dos mastócitos^{3,4}.

Anafilaxia imunológica

Reações IgE-dependentes

O mecanismo mais frequente nas reações anafiláticas é o mecanismo IgE-dependente, ou via clássica. Este mecanismo envolve processo de sensibilização ao alérgeno, ativação de linfócitos Th2 e produção de IgE específica contra o alérgeno. A IgE liga-se ao receptor de alta afinidade – FcεRI – presente em mastócitos e basófilos e, em contato subsequente com o alérgeno, a ligação cruzada de dois ou mais destes receptores com o alérgeno (ou hapteno ligado a carreador) desencadeia uma complexa cascata de sinalização intracelular que leva à degranulação e liberação de mediadores pré-formados, tais como histamina e triptase. Em seguida, ocorre a liberação de mediadores recém-formados a partir do metabolismo do ácido araquidônico de fosfolípides da membrana (leucotrienos cisteínicos e prostaglandinas) e ativação de outras células inflamatórias que amplificam e potencializam a reação alérgica³⁻⁵. A penicilina e os bloqueadores neuromusculares são considerados os principais agentes das reações anafiláticas IgE-mediadas por drogas⁴.

Reações IgE-independentes

Os mecanismos IgE-independentes podem ser mediados por anticorpos da classe IgG ou pelo sistema do complemento. Estudos em modelos murinos têm demonstrado reações anafiláticas mediadas pela interação de drogas com IgG específica ligada ao receptor FcγRIII em basófilos, macrófagos e neutrófilos, resultando na liberação de PAF⁶. Embora este modelo ainda não tenha sido comprovado em humanos, estudos com agentes biológicos (infiximabe, adalimumabe) documentaram a ocorrência de reações anafiláticas sem a presença de IgE específica e com a detecção de altos níveis de IgG específica para o agente etiológico^{7,8}.

A ativação do sistema do complemento pode ser induzida pela presença de complexos imunes IgG-alérgeno e também com drogas solubilizadas em lipossomas terapêuticos, bem como em excipientes lipídicos. Este mecanismo leva à liberação de C3a, C5a e C5b-9, que disparam a ativação de mastócitos,

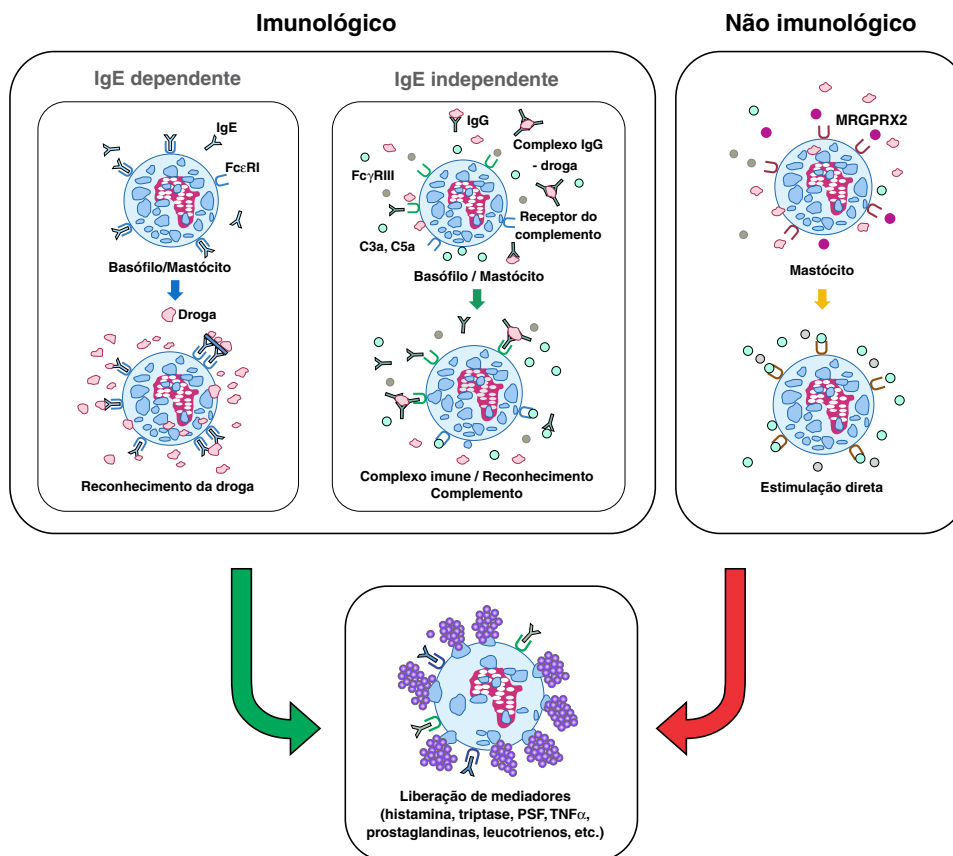


Figura 1
Mecanismos envolvidos na anafilaxia

basófilos e outras células, acarretando degranulação e liberação de mediadores. Dentre as causas mais comuns de reações anafiláticas IgE-independentes incluem-se os meios de contraste radiológicos, dextran e heparina contaminada com sulfato de condroitina supersulfatado^{3,4}.

Anafilaxia não imunológica

Este tipo de anafilaxia não envolve a ativação do sistema imunológico e está relacionado à estimulação direta de mastócitos, levando à degranulação e liberação de mediadores. Vários fármacos estão relacionados a este mecanismo, incluindo contrastes radiológicos, opioides, bloqueadores neuromusculares, dextran e vancomicina. Recentemente, foi descrito que a degranulação direta de mastócitos relacionada aos opioides, bloqueadores neuromusculares e quinolonas pode ser mediada pelo *MAS-related G protein-coupled receptor-X2* (MRGPRX2)⁹. A interação destes fármacos com

o receptor MRGPRX2 pode induzir a liberação de histamina, β-hexosamidase, TNF-α, prostaglandina e outros mediadores, desencadeando anafilaxia^{4,10}.

Fatores de risco

Os cofatores e fatores potencializadores podem explicar porque um alérgeno pode ser tolerado ou desencadear uma reação leve ou anafilaxia grave em um mesmo paciente em diferentes momentos. Na presença de cofatores, as reações podem tornar-se mais graves e/ou ocorrerem com quantidades menores do agente causal. Segundo estudos internacionais, os cofatores estão presentes em 30% dos casos de anafilaxia^{1,2,11-22}.

Foram postuladas três categorias de fatores de risco: (1) fatores potencializadores, que influenciam no mecanismo imunológico, tais como exercício físico, infecções agudas, drogas (anti-inflamatórios não-esteroidais, inibidores de bomba de próton), álcool e

período menstrual; (2) doenças concomitantes, que estão associadas a reações mais graves e aumento da mortalidade, tais como asma, mastocitose e doença cardiovascular; (3) cofatores, que não têm influência sobre os mecanismos imunológicos, como os betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e estresse emocional^{10,23}. Entretanto, a classificação dos fatores de risco nem sempre é fácil, pois o conhecimento sobre os mecanismos envolvidos não está suficientemente esclarecido para todos os fatores identificados.

Estudos epidemiológicos indicam maior frequência de reações anafiláticas no sexo feminino, contudo esta diferença só ocorre nos anos relacionados ao período reprodutivo feminino, sugerindo uma relação com os hormônios sexuais. Além disso, episódios recorrentes de anafilaxia no período menstrual estão descritos e apontam para os estrógenos ou progesterona como fatores potencializadores^{10,23}. A suscetibilidade do sexo feminino observada em estudos clínicos foi também demonstrada em modelo murino²⁴.

Os betabloqueadores e inibidores da ECA foram descritos como cofatores na anafilaxia em vários estudos. A razão de chance de anafilaxia para os betabloqueadores e inibidores da ECA foi estimada em 6,8 e 13, respectivamente. Contudo, outros estudos concluíram que o risco de desenvolvimento de anafilaxia com betabloqueadores e inibidores da ECA só é significativo quando as duas drogas são utilizadas simultaneamente. São necessários estudos epidemiológicos para determinar o real impacto destes fármacos como fatores de risco para a anafilaxia^{10,23}.

As estatinas podem ser consideradas um fator de risco para anafilaxia, uma vez que baixos níveis plasmáticos de LDL podem aumentar o risco de anafilaxia grave ou fatal. Esta classe de drogas aumenta a concentração plasmática de PAF por reduzir a atividade da enzima acetil-hidrolase do PAF (PAF-HA), que atua na degradação do PAF^{20,25}.

Os anti-inflamatórios não-hormonais constituem um fator potencializador de reações anafiláticas bem estabelecido, em especial nas anafilaxias alimentares. Contudo, os mecanismos envolvidos não estão suficientemente esclarecidos^{10,23}.

Estudo recente sobre anafilaxia fatal destacou aumento na incidência na anafilaxia causada por drogas, enquanto que a taxa de anafilaxia por alimentos e venenos permanece estável. Comorbidades cardiovasculares e idade maior que 50 anos foram

apontados como fatores de risco para anafilaxias fatais, sendo as drogas mais implicadas nesses casos os antibióticos betalactâmicos, bloqueadores neuromusculares e meios de contraste²⁶.

Agentes causais

As diferenças de nomenclatura, de métodos empregados, da disponibilidade e preferência regional por determinados medicamentos tornam o estudo sobre a incidência das reações de hipersensibilidade perioperatória (RHP) um árduo desafio.

A ampla variabilidade geográfica pode se refletir em inúmeros fatores, tais como prática anestésica, preparo para diagnóstico de reações de hipersensibilidade, existência de centros de investigação, além da interação gene-ambiente²⁷.

Serão apresentados abaixo os diversos agentes implicados em reações de hipersensibilidade perioperatória sem ordem de frequência, visto não termos no Brasil, ainda, estudos dessa natureza.

Bloqueadores neuromusculares e sugamadex

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) são a causa mais comum de reações de hipersensibilidade perioperatória na França, Noruega e Bélgica, a segunda no Reino Unido, porém menos comum nos Estados Unidos, Suécia e Dinamarca²⁸. No Brasil, embora sem posterior confirmação diagnóstica por testes cutâneos ou *in vitro*, em resposta a um questionário elaborado por alergologistas sobre anafilaxia perioperatória, os bloqueadores neuromusculares foram apontados em 37,6% como os culpados pela reação observada pelos anesthesiologistas, ocupando o primeiro lugar dentre os agentes destacados³⁰.

As reações aos BNM podem ocorrer por mecanismos IgE mediados ou não. Estudos de relação estrutura-atividade têm estabelecido que o local de reconhecimento da IgE, para os bloqueadores neuromusculares, envolve grupos de amônio terciário e quaternário e moléculas adjacentes³⁰. Os grupos substituídos de amônio terciário e quaternário, também presentes em cosméticos, desinfetantes e alimentos poderiam explicar a sensibilização em pacientes que não referem exposição prévia aos bloqueadores neuromusculares³¹. A hipótese da folcodina, um antitussígeno que contém epítomos alergênicos que fariam reação cruzada com os BNM³², poderia explicar a reação à primeira exposição aos BNM³³.

Estudo prospectivo, do tipo caso-controle, iniciado na França em 2015 e previsto para durar 4 anos, (*ALLergie aux curares et exposition à la PHOlcodine* - ALPHO) poderá elucidar muitas questões²⁷. Os BNM também podem ativar os mastócitos, independentemente da presença de IgE, pela ativação do receptor de membrana MRGPRX2³⁴. A ocupação desse receptor MRGPRX2 por vários BNM poderia ser uma explicação alternativa para a sensibilidade cruzada entre os diferentes BNM⁹.

Pelo descrito acima, tanto pela relação de estrutura-atividade, como pela descoberta desse receptor, está fundamentada a necessidade de investigação sistemática de reatividade cruzada entre os BNM disponíveis, com o objetivo de oferecer uma alternativa segura em uma futura anestesia aos pacientes que sofreram reação de hipersensibilidade perioperatória³⁵.

É necessário ressaltar que, mesmo quando um agente (BNM) culpado é claramente identificado e outros BNM têm testes cutâneos negativos, estes são considerados opções habitualmente seguras, porém não é possível descartar totalmente uma nova reação³⁶.

Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata negativos aos BNM, seguidos por exposição sem reação de hipersensibilidade, devem ser registrados no prontuário³⁷.

O sugamadex, uma ciclodextrina modificada para, seletivamente, ligar-se aos bloqueadores neuro-musculares esteroidais, foi sugerida como possível tratamento para anafilaxia ao rocurônio. Estudos experimentais demonstraram, por meio da expressão do CD63, um marcador da ativação de basófilos, que a ativação não poderia ser bloqueada pelo sugamadex após ter sido iniciada³⁸. Outro estudo, utilizando um modelo cutâneo, também concluiu ser improvável a modificação da resposta clínica de uma reação alérgica já estabelecida³⁹. A análise retrospectiva de 13 casos de anafilaxia (por rocurônio e antibióticos) não demonstrou modificação do curso clínico pelo próprio sugamadex⁴⁰. Alie-se a esses estudos os casos de hipersensibilidade ao sugamadex⁴¹. **Até o momento a recomendação é que o sugamadex não tem papel no tratamento de anafilaxia**⁴².

Látex

A diminuição das reações ao látex de borracha natural da *Hevea brasiliensis* vem sendo observada

como resultado de várias ações, como identificação dos grupos de risco e uso de medidas preventivas, rotulação correta dos dispositivos médicos quanto a presença de látex⁴³, e uso de luvas sem pó⁴⁴.

Em grupos especiais de crianças submetidas a múltiplas cirurgias (com diagnósticos de espinha bífida, mielomeningocele, problemas urológicos), o látex ocupou o primeiro lugar como causa de anafilaxia perioperatória⁴⁵. Para esse grupo de pacientes de alto risco, é proposta a prevenção primária, ou seja, deve-se evitar a sensibilização precoce ao látex. Estão indicados, desde o nascimento, o uso de materiais/dispositivos médicos sem látex, e a realização de cirurgias em ambientes seguros quanto à presença de látex^{46,47}, sendo essas cirurgias realizadas como as primeiras do dia^{48,49}.

Apesar da importância do tema, a busca sobre medidas de prevenção primária traduzidas em modificação de rotinas no centro cirúrgico, pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, www.sbp.com.br) e o seu Departamento de Neonatologia, pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI, www.asbai.org.br) e pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA, www.sbahq.org) são inexistentes. A referência nacional encontrada sobre profilaxia primária foi a de Soares, com exclusão do látex desde o momento do nascimento⁵⁰.

No Brasil, foi emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, a Resolução da Diretoria Colegiada, RDC 37/2015, que trata da informação sobre o conteúdo de látex em produtos médicos⁵¹.

Reações ao látex tendem a ocorrer mais tardiamente na cirurgia, após significativo contato com mucosas^{53,49}. A avaliação de sensibilização ao látex, previamente à cirurgia, por alergologista está indicada para pacientes com história suspeita de reação de hipersensibilidade em anestesia anterior não investigada e pacientes com⁵²:

- manifestações de hipersensibilidade ao látex, independentemente das circunstâncias;
- pacientes pediátricos multioperados, principalmente aqueles com espinha bífida, mielomeningocele, em virtude da alta frequência de alergia ao látex;
- pacientes com história de manifestações clínicas à ingestão de abacate, banana, kiwi e outros, pela elevada frequência de reações cruzadas com látex⁵².

Opioides

Os opioides naturais (morfina e codeína) e os semi-sintéticos (folcodina, hidromorfona e diamorfina) são potentes liberadores de histamina por via direta, causando principalmente manifestações cutâneas, incluindo urticária, prurido e rubor⁵³. Altas doses de morfina usadas durante cirurgia cardíaca não causam broncoespasmo ou angioedema⁵⁴.

As reações com liberação direta de histamina são muito mais prevalentes que as IgE mediadas, sendo que as primeiras provavelmente resultam da ocupação dos receptores MRGPRX2⁹ do mastócito do que da ligação ao receptor μ ⁵⁵.

Os opioides semissintéticos da classe dos fenilpiperidenos (alfentanil, fentanil, remifentanil) não são liberadores de histamina, e também não parece haver sensibilidade cruzada entre eles e os derivados da morfina, difenilheptanos e fenantrênicos⁵⁶. A confirmação diagnóstica de reação a opioides é complexa devido às incertezas nos testes cutâneos, pelo potencial liberador de histamina por alguns desses agentes⁵⁷, e pela indisponibilidade de ensaios IgE específicos validados e confiáveis⁵⁸. Ainda assim, reações a esses agentes são excepcionalmente raras, considerando sua extensa utilização em anestesia²⁷.

Hipnóticos

As reações aos hipnóticos eram mais frequentes com o tiopental (cujo uso atualmente está em declínio) e com o propofol, quando este tinha em sua formulação o solubilizante Cremophor EL⁶⁰.

O propofol tem dois grupos isopropila, que atuam como determinantes antigênicos, além de apresentar, em sua formulação atual, solução lipídica com óleo de soja e lecitina de ovo⁶⁰. A lecitina da formulação do propofol é derivada da gema de ovo e altamente purificada, e os pacientes alérgicos ao ovo tendem a mostrar sensibilização e reagir à proteína da clara⁵⁴. O óleo de soja usado para a solução de propofol é refinado, sendo as proteínas alergênicas retiradas ao final do processo⁶⁰.

Para pacientes pediátricos, a referência de alerta sempre citada é a do caso de uma criança com anafilaxia ao ovo e que apresentou reação de urticária generalizada após uso de propofol, com teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo⁶¹. Estudo retrospectivo observacional de crianças com esofagite eosinofílica, fenótipo distinto não IgE mediado, não encontrou diferença da taxa de complicações relacionadas ao uso de propofol⁶².

A Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia recentemente deliberou que pacientes alérgicos ao ovo podem receber, com segurança, anestesia sem qualquer precaução, sendo essa orientação repetida em revisão recente⁴⁶. Etomidato, cetamina e os benzodiazepínicos raramente estão implicados; dentre os últimos, o midazolam é o agente mais frequente¹¹.

Anestésicos locais

Os anestésicos locais, apesar de largamente utilizados, raramente são causa de reações anafiláticas por qualquer mecanismo⁶³⁻⁶⁵. Apesar da raridade, podem ocorrer até como a substância não suspeita⁶⁶.

Diversas reações consideradas como de hipersensibilidade podem ter outra origem, tais como: reação vasovagal, sobredose acidental em via intravascular, sintomas pelo uso de vasopressores e reação a outras substâncias administradas concomitantemente (látex, antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, clorexidina, aditivos e preservativos)⁶⁷.

Segundo Kvisselgaard e cols.⁶⁵, conhecimentos adicionais de como reconhecer anafilaxia são necessários aos profissionais de saúde. Os autores chamam a atenção para o uso de adrenalina em casos de reação vasovagal. Estes episódios, muitas vezes são rotulados como anafilaxia, sem o ser⁶⁵.

A avaliação das reações suspeitas de hipersensibilidade aos anestésicos locais é realizada com testes cutâneos de leitura imediata (puntura e intradérmico), seguidos de testes de provocação por via subcutânea^{65,67,68}. Testar o agente suspeito é importante para estabelecer um diagnóstico definitivo⁶⁹ e, pelo menos uma alternativa^{37,67} com o objetivo de oferecer uma opção para uso futuro⁶⁷.

Os testes cutâneos e intradérmicos devem ser realizados com preparações sem vasoconstritores devido à grande possibilidade de resultado falso-negativo³⁷. A reatividade cruzada é mais comum entre os ésteres, e menos comum entre amidas ou amida-éster^{68,69}.

A anestesia obstétrica é uma situação especial para se testar a história de hipersensibilidade a anestésicos locais. Nessa circunstância deve-se realizar o teste no dia do parto, no centro obstétrico. O alergista realiza os testes cutâneos e, caso sejam negativos, o anestesiologista administra anestesia local com o anestésico a ser injetado via espinhal. Caso ocorra alguma reação, a equipe obstétrica estará pronta para realizar os procedimentos necessários⁶⁸.

O grupo de anestésicos locais do tipo éster (cloroprocaina, procaína, tetracaína) é considerado mais antigênico que o grupo amida (lidocaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína). Considera-se que o ácido paraminobenzoico, resultante do metabolismo dos ésteres, seja o responsável pela maior antigenicidade deste grupo²⁰.

Antissépticos, desinfetantes e agentes esterilizantes

a) Clorexidina

A clorexidina é um antisséptico amplamente utilizado no ambiente cirúrgico, desde o uso cutâneo, até como componente de gel de anestésicos locais, lubrificantes, compressas para curativos, soluções oftálmicas ou cateteres para inserção venosa central, previamente impregnados com a substância. Está presente no ambiente extra-hospitalar em enxaguantes bucais, dentifrícios, demaquilantes, curativos e soluções antissépticas de uso doméstico⁴³. O paciente pode ter feito uso desses produtos previamente, sem apresentar qualquer reação. No perioperatório as reações podem ocorrer abruptamente, como à inserção de cateter venoso central⁷⁰ ou em até 20-40 minutos após o início do procedimento⁷¹. A exposição é aumentada pela absorção através da superfície mucosa ou pele incisada. Os testes cutâneos têm se mostrado preditivos da sensibilidade alérgica e correlacionados com a dosagem da IgE específica⁷².

A clorexidina pode estar oculta em diversos produtos de uso perioperatório, e deve fazer parte da investigação dos casos de anafilaxia, inclusive naqueles em que não se dispõem de informes sobre os agentes utilizados^{37,71}.

b) Povidona

Presente também em sabonetes, soluções antissépticas oftálmicas, são raros os casos atribuídos a essa substância, mas casos documentados com testes cutâneos associados à dosagem de triptase foram publicados⁷³. Vale ressaltar que o antígeno principal identificado é a povidona, e não o iodo⁷⁴, e não há reação cruzada com meios de contraste iodados⁴⁹. Testes cutâneos são recomendados para o diagnóstico, e as diluições estão padronizadas^{28,37}.

c) Óxido de etileno

É um gás usado para esterilização de uma ampla gama de dispositivos médicos. É uma causa rara de

anafilaxia perioperatória⁷⁵, restrito principalmente a grupos de alto risco, como pacientes submetidos à diálise, aqueles com mielomeningocele e *shunts* ventriculoperitoniais⁷⁶⁻⁷⁸. Citado por ser um agente praticamente impossível de ser eliminado por completo,²⁸ porém recomenda-se medidas para minimizar a exposição⁷⁹.

O diagnóstico é feito apenas com IgE específica⁷⁷ e o pré-tratamento com omalizumabe tem sido relatado como efetivo^{80,81}.

d) Glutaraldeído e ortoftaldeído

Glutaraldeído e ortoftaldeído (OPA) são desinfetantes utilizados para reprocessamento de artigos odonto-médico-hospitalares sensíveis ao calor. Ao glutaraldeído têm sido atribuídas reações de hipersensibilidade tardia (dermatite de contato). Com o ortoftaldeído, reações de hipersensibilidade imediata durante cistoscopia e laringoscopia⁸²⁻⁸⁴.

A empresa fabricante do OPA, em virtude de inúmeras queixas de reações recebidas, contraindicou seu uso em pacientes com câncer, submetidos a cistoscopias de repetição⁸⁵.

Coloides

Coloides, ou expansores plasmáticos, normalmente são administrados a pacientes com hipotensão, dificultando o diagnóstico correto de reação de hipersensibilidade. Os sinais podem aparecer em até 20-30 minutos após o início da infusão⁸⁶.

As gelatinas são responsáveis pela maioria das reações, seguidas pelas dextranas⁴⁹. Devido ao alto risco de reações ao hidroxietilamido, o mesmo foi retirado de outros mercados e não tem sido incluído nos estudos citados em publicações mais recentes²⁷, embora ainda seja comercializado no Brasil. As reações às dextranas são IgG-mediadas devido à ativação do complemento⁸⁷.

Embora as gelatinas possam induzir reações por liberação inespecífica de histamina, as reações IgE-dependentes são conhecidas. As gelatinas podem desencadear reações também como agentes “ocultos” em produtos hemostáticos, derivados de gelatina bovina ou porcina, em crianças⁸⁸. Além da alergia à gelatina do composto proteico ósseo presente nas soluções para expansão plasmática ou nos agentes tópicos hemostáticos^{89,90}, há a alergia a alfa-gal (síndrome alfa-gal). É reconhecida como uma alergia IgE-mediada à carne vermelha, mais

especificamente envolvendo um oligossacarídeo presente em muitos alimentos de origem animal (mamíferos), como carne e gelatinas^{91,92}. Em resumo, pacientes com síndrome alfa-gal não devem receber coloides à base de gelatina, a não ser que apresentem testes cutâneos negativos⁴⁷.

Sangue e derivados

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer a um grupo heterogêneo de componentes do sangue, com variados graus de risco. A grande dificuldade em diagnosticar reações perioperatórias ao sangue e hemocomponentes é a ausência de testes cutâneos confirmatórios²⁷.

Reações urticariformes ocorrem em 0,5% de todas as transfusões de plasma fresco congelado. Como em todos os hemocomponentes, há sempre uma pequena porção de plasma, reações podem ocorrer também com hemácias e plaquetas⁴¹.

A divisão das reações em relacionadas ao receptor e ao doador pode contribuir para um melhor entendimento. Das reações relacionadas ao receptor, o melhor exemplo é a de pacientes (receptores) com deficiência de IgA, cujos anticorpos anti-IgA reagem ao antígeno do doador. A avaliação de níveis de IgA de pacientes (receptores) deve fazer parte da investigação de reações de hipersensibilidade em pacientes transfundidos⁹³.

Quando sangue e hemocomponentes foram administrados antes da reação de hipersensibilidade perioperatória, o banco de sangue deve ser notificado. A possibilidade de obtenção de provas positivas ao sangue e/ou hemocomponentes é limitada, e assim o paciente deve ser encaminhado para avaliação alergológica, sendo a reação ao sangue ou seus produtos, um diagnóstico de exclusão com testes alérgicos negativos⁷⁶.

Além de incompatibilidade ABO e hipovolemia, outras causas, como contaminação bacteriana do sangue e acúmulo de bradicinina, podem explicar choque durante a transfusão⁹⁴.

Com relação aos testes, esses devem incluir também a pesquisa por alérgenos ocultos, ou seja, substâncias administradas junto ao sangue, como azul de metileno ou agentes hemostáticos⁷⁸.

A discussão dos casos com alergologistas deve ser buscada para adequada investigação⁹⁵.

Contrastes radiológicos

Os diversos meios de contrastes iodados têm uma estrutura comum, um anel benzênico aromático sobre o qual são fixados os átomos de iodo, cuja sequência alergênica ainda não foi identificada, porém o iodo não está implicado^{74,96}.

O iodo é um bioelemento indispensável à vida, e não se constitui em uma “sequência antigênica”. Não corresponde a nenhuma entidade clínica documentada; portanto a expressão “alérgico a iodo” deve ser abandonada^{96,97}.

Para os peixes, a sequência alergênica identificada é a parvalbumina, proteína do tecido muscular, bem como as enolases e aldolases, enzimas da glicólise⁹⁸. A tropomiosina é considerado o maior pan-alérgeno para crustáceos, moluscos e artrópodes (por exemplo, o ácaro)^{99,100}.

Essas considerações são necessárias para afastar o conceito errôneo de reatividade cruzada entre contrastes iodados e peixes/frutos do mar^{47,74,97,101,102}. Raciocínio similar aplica-se à iodopovidona, onde o determinante alergênico é a povidona; e não há reatividade cruzada com frutos do mar^{47,97}.

Os contrastes iodados podem desencadear tanto reações IgE dependentes¹⁰³, quanto reações de hipersensibilidade tardia¹⁰⁴. A reatividade cruzada parece ser baixa, apesar da estrutura molecular semelhante. Realizam-se testes cutâneos após uma reação de hipersensibilidade para confirmar o agente suspeito e oferecer uma alternativa segura. Contrastes que resultem em testes cutâneos negativos têm sido usados com segurança em pacientes com reações prévias ao contraste¹⁰⁵.

A questão da pré-medicação permanece controversa. Embora seja recomendada em protocolos de alguns países, como os EUA, não o é na Europa. Reserva-se para pacientes que sofreram reações prévias graves, não mediadas por IgE, mastocitose¹⁰⁶. Outros preconizam-na de forma restrita aos pacientes com mastocitose e com urticária crônica, que precisem utilizar os contrastes cujos testes cutâneos tenham sido negativos¹⁰³. Em síntese, a pré-medicação não previne reações IgE mediadas, e sua eficácia para prevenir reações moderadas a graves, imediatas ou tardias, não foi comprovada. O que se faz fundamental é o conhecimento em reconhecer e tratar adequadamente uma anafilaxia por todos aqueles que administram contrastes¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

a) Contrastes paramagnéticos

Os contrastes usados em ressonância magnética, ou paramagnéticos, são em sua grande maioria complexos ou quelantes com gadolínio. Os sintomas descritos para as reações imediatas são muito semelhantes aos descritos para reações de contraste iodado. Até o momento não são conhecidos relatos de reações tardias, embora as mesmas não possam ser descartadas¹⁰⁸.

Os mecanismos fisiopatológicos não são bem estabelecidos. Sugere-se o envolvimento de IgE específica em alguns casos, baseados em testes cutâneos positivos, realizados em pacientes com anafilaxia a esses meios de contraste^{109,110}.

b) Corantes

Os corantes têm se tornado agentes frequentemente descritos como causa de reações de hipersensibilidade. Em estudo recente aparecem como quarta causa identificada no Reino Unido, atrás apenas de antibióticos, bloqueadores neuromusculares e clorexidina⁶⁴.

São três os corantes azuis comumente utilizados: azul patente V, isosulfan blue (estruturalmente relacionados) e o azul de metileno, cuja estrutura não é semelhante. Seu emprego é na pesquisa e mapeamento da drenagem linfática e identificação do nódulo sentinela, em cirurgias oncológicas de mama e melanomas²⁷.

Anafilaxia aos corantes manifesta-se mais tardiamente, em relação aos antígenos perioperatórios injetados intravenosamente, em função da lenta absorção pelos tecidos subcutâneo e linfático¹¹¹. Faz-se necessário destacar a interferência prolongada com a oximetria de pulso, causando uma falsa queda na leitura da oximetria²⁷ que pode ser aferida pela saturação arterial verificada com a realização de gasometria arterial^{112,113}.

A fluoresceína é um corante utilizado para angiografia de retina¹¹⁴ e em outros procedimentos, também com relatos de reações de hipersensibilidade¹¹⁵.

Outros agentes

a) Aprotinina

É um derivado bovino, inibidor de proteases séricas, com atividade anti-fibrinolítica. É usado por via intravenosa ou como componente de agentes

hemostáticos tópicos para reduzir sangramento em cirurgias ortopédicas e cardíacas¹¹⁶. A prevalência de reações por aprotinina em pacientes com exposição prévia é maior, razão pela qual a reexposição com intervalo inferior a 6 meses é considerada contraindicação relativa¹¹⁷.

No Brasil, o registro da aprotinina intravenosa venceu em 2016, e não foi renovado, até a publicação deste. Porém, a aprotinina faz parte de produtos como agentes hemostáticos tópicos e colas biológicas comercializados no Brasil.

b) Protamina

O sulfato de protamina é um polipeptídeo extremamente alcalino, utilizado na reversão dos efeitos anticoagulantes da heparina. Também é parte de um complexo com insulina, para retardar sua absorção e prolongar seu efeito farmacológico (NPH ou Neutra Protamina Hagedorn). Reações de hipersensibilidade, mediadas por IgG, IgE, ativação do complemento e liberação não específica de histamina têm sido relatadas¹¹⁸.

A protamina é produzida por tecnologia recombinante, embora inicialmente tenha sido isolada a partir do esperma de peixe, motivo pelo qual se supunha haver reatividade cruzada nos pacientes alérgicos a peixe. Não foram encontradas evidências para justificar essa hipótese¹¹⁹.

Também a exposição prévia à insulina NPH era considerado fator de risco para o uso de protamina. Embora a incidência de reações seja maior em pacientes diabéticos em uso de insulina NPH, a evidência de alergia IgE-mediada é muito baixa¹²⁰.

Três casos de alergia à protamina foram objeto de relato recente¹²¹. Entretanto, dois desses pacientes, recebendo insulina NPH, foram reexpostos à protamina sem intercorrências, evidenciando que outros mecanismos não-IgE podem estar envolvidos¹²².

Não há evidências, portanto, até o momento, para evitar o uso de protamina em pacientes com alergia a peixe e naqueles em uso de insulina NPH⁴⁷.

c) Ácido tranexâmico

É um antifibrinolítico ainda recomendado¹²³, porém raramente são descritas reações de hipersensibilidade, tanto para crianças e adolescentes¹²⁴, como para adultos. Proposta para testes cutâneos e de provocação são sugeridos¹²⁵.

d) *Hialuronidase*

É uma enzima, bovina ou ovina, que degrada o ácido hialurônico e pode ser usada como adjuvante em anestésicos locais para facilitar a penetração nos tecidos. Reações imediatas à hialuronidase têm sido descritas¹²⁶. Até mesmo reações tardias, com edema e compressão de estruturas nobres, podem ter consequências desastrosas como, por exemplo, em cirurgia oftalmológica^{127,128}. O diagnóstico diferencial com celulite orbital precoce deve ser feito nos casos de edema e hiperemia, sob pena de que compressão compartimental e perda visual ocorram, por retardo na elucidação¹²⁹.

Antecedentes como alergia à picada de vespas e abelhas (este por possível reação cruzada pela presença de hialuronidase no veneno das mesmas), e uso prévio de preenchimentos cosméticos com ácido hialurônico devem ser pesquisados, antes da decisão do uso de hialuronidase na realização de bloqueios regionais oculares¹³⁰.

Antígenos ocultos

Alguns agentes não fazem parte do rol de medicamentos, substâncias e dispositivos listados na ficha de anestesia ou descrição cirúrgica. Assim, passam despercebidos e são omitidos quando da investigação pós-crise. Um exemplo são os polietilenoglicóis (PEGs). Os PEGs e seus derivados são polímeros não iônicos do óxido de etileno, disponíveis comercialmente em ampla variação de pesos moleculares, sendo extenso também o seu emprego em produtos médicos farmacêuticos comuns, em medicamentos para câncer, gota e imunoterapias, cosméticos e alimentares¹³¹. A falta de padronização da nomenclatura e o baixo índice de alerta para hipersensibilidade de adjuvantes e excipientes podem torná-los ainda mais secretos, dificultando a investigação^{131,132}.

Alguns exemplos são listados a seguir, e alguns alertas são oferecidos no artigo de referência⁷⁸.

- Óxido de etileno (gás esterilizante), relacionado a reações em cirurgias de *shunts* ventrículo-peritoniais;
- Antibióticos em cimento ósseo e colírios;
- Manitol como adjuvante de alguns medicamentos intravenosos;
- Metilcelulose em lágrimas artificiais;
- Polietilenoglicol em gel, *spray* de anestésicos locais, em cimentos ósseos⁷⁸.

A cooperação entre alergologistas, anestesistas e todos os membros da equipe cirúrgica é essencial para pesquisar outras substâncias nem sempre evidenciadas em uma primeira análise.

Anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são muito utilizados também nos procedimentos cirúrgicos (pré, intra e pós-operatório). Estimativas europeias, por exemplo, apontam que a quase totalidade dos anesthesiologistas (99,1%) emprega essa classe de medicamento em algum momento perioperatório¹³⁴.

Na grande maioria dos casos de hipersensibilidade aos AINEs, incluindo as anafilaxias, o mecanismo responsável pelo quadro clínico não envolve participação imunológica. Nessas situações, o próprio mecanismo de ação do AINEs sobre a enzima ciclo-oxigenase (COX) – suas isoformas COX1, COX2 e COX3 – com consequente desvio do metabolismo do ácido aracônico para a via da lipo-oxigenase, ocasionando maior produção de leucotrienos e lipoxinas. Os leucotrienos são potentes vasodilatadores, aumentam a permeabilidade vascular, induzindo edema na mucosa nasal e brônquica, aumentam a secreção mucosa glandular e têm ação broncoconstritora, atuando na constrição da musculatura lisa brônquica. Além disso, ocorre também redução da síntese de prostaglandina (PG) E₂. A PGE₂ é vasodilatadora, broncodilatadora e estabiliza os mastócitos^{135,136}. Reações que envolvem esse mecanismo são consideradas não seletivas, uma vez que não são específicas para determinada estrutura molecular, mas sim relacionadas à potência com a qual o AINE inibe a COX-1. Dessa forma, o indivíduo reage a diversos AINEs (estruturalmente distintos), e quanto maior for a potência da droga em inibir a COX-1, maior será o risco e a gravidade da reação.

Já, nas situações em que existe envolvimento imunológico, as reações de caráter imediato, como a anafilaxia, têm na sua gênese o mecanismo de hipersensibilidade tipo I com a produção de IgE específica contra um único AINE ou contra AINEs de estrutura química semelhante. Estas reações são consideradas seletivas, já que o indivíduo tolera anti-inflamatórios de estrutura química diferente. Cerca de 24% das reações de hipersensibilidade a AINEs são seletivas¹³⁷. Derivados da pirazolona (dipirona, metamizol), diclofenaco e derivados do ácido propiônico

(ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno) têm sido os mais implicados nessas reações¹³⁸, pela história clínica, confirmação *in vivo*: testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos (TCHI) e testes *in vitro*: teste de ativação de basófilos.

Embora os AINEs sejam a principal causa de anafilaxia provocada por drogas em nosso meio, tanto entre adultos, quanto entre crianças,^{139,140} são considerados causa rara de anafilaxia perioperatória²⁷.

Na Espanha, estudo com duração de cinco anos evidenciou presença de IgE específica para dipirona (TCHI positivo) em 2 casos, ambos a reação ocorreu no tempo de recuperação anestésica¹⁴¹. Na Alemanha, investigação com testes cutâneos em 53 pacientes evidenciou 5 reações com mediação pelo IgE a metamizol, e 2 a fenilbutazona¹⁴². Dados do *6th National Audit Project* (NAP6) realizado em 356 hospitais da Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte¹⁴³ apontaram 1 caso de anafilaxia por ibuprofeno¹⁴⁴.

Na França, no período perioperatório, apenas 3 casos de hipersensibilidade a AINEs imunologicamente mediados foram identificados, em um estudo de abrangência nacional em um período de 8 anos²².

Apesar da pouca frequência das reações perioperatórias aos AINEs, nos casos de reação perioperatória prévia não investigada, sugere-se o uso de paracetamol e inibidores seletivos de COX-2⁵², compostos sabidamente pouco envolvidos nas reações de hipersensibilidade a AINEs, tanto por mecanismos imunológicos, quanto por não imunológicos.

Em pediatria, revisão de artigos originais que atendessem aos critérios uso de dipirona para dor e crianças até 17 anos de idade, identificou dois, de quatro estudos, cujo principal objetivo foi identificar efeitos colaterais ou reações adversas graves com o uso de dipirona¹⁴⁵. Além de prurido, edema, exantema e vômito, nenhum evento adverso grave foi mencionado. Concluiu-se que a probabilidade de reações adversas graves à dipirona (reações hemodinâmicas, anafiláticas ou respiratórias) é menor que 0,3%^{146,147}.

São de relevância as recomendações sumarizadas de publicações e recomendações de opiniões de especialistas¹⁴⁸:

- prevalência aumentada de reações de hipersensibilidade a AINEs (nas crianças) do que previamente relatado;
- a história natural dessas reações nas crianças ainda é desconhecida, requerendo reavaliações periódicas;

- o teste de provocação é o padrão-ouro; e
- os inibidores da COX2, embora ainda não aprovados, têm se mostrado úteis como alternativas¹⁴⁸.

Antibióticos

Antibióticos são utilizados em todos os períodos perioperatórios, seja para profilaxia ou tratamento de infecções. Estima-se que cerca de 15% de todos os antibióticos utilizados em hospitais são prescritos para profilaxia cirúrgica^{149,150}.

Causa bem conhecida e comum de anafilaxia perioperatória, reações a esta classe de medicamento aumentaram marcadamente em muitos países nas últimas décadas. É certo que os compostos antimicrobianos implicados nas anafilaxias perioperatórias variam na dependência do local de uso¹⁵¹. Contudo, as evidências apontam predomínio nítido do envolvimento dos betalactâmicos, particularmente das penicilinas e das cefalosporinas¹⁴¹. Nessas situações, existe participação do mecanismo de hipersensibilidade tipo I de Gell e Coombs com produção de IgE específica e consequente sensibilização ao anel betalactâmico ou às cadeias laterais do betalactâmico. Vale ressaltar que a sensibilização ao anel determina risco de reação a qualquer antibiótico do grupo, uma vez que todos betalactâmicos compartilham dessa estrutura. Já a sensibilização às cadeias laterais torna possível a ocorrência de reações por reatividade cruzada entre betalactâmicos com cadeias laterais semelhantes (p. ex. amoxicilina vs. cefadroxila)¹⁵². Nesse contexto, sabe-se, por exemplo, que a cefazolina – cefalosporina muito utilizada como profilaxia cirúrgica – possui cadeias laterais distintas de todos os demais betalactâmicos, de forma que pacientes com reação a este composto toleram os demais compostos do grupo¹⁵³.

As evidências demonstram, ainda, que podem existir diferenças no padrão de sensibilização a depender do grupo populacional analisado. Sabe-se, por exemplo, que a maioria dos pacientes com alergia a betalactâmicos nos EUA e na Europa são sensibilizados, respectivamente, ao anel betalactâmico e às cadeias laterais^{141,154-157}.

A rotulação espúria de alergia aos betalactâmicos, notadamente à penicilina, é uma questão que merece ser comentada.

Alergia à penicilina é relatada em aproximadamente 10% da população, e em 20% dos pacientes

internados. Porém, em pelo menos 90% deles, esse rótulo poderia ser retirado, por história detalhada ou por avaliação em clínica de alergia¹⁵⁸.

Em crianças, alergia a antibióticos é relatada em 5 a 10% dos casos, porém, verifica-se que destas, aproximadamente 90% receberam um rótulo inadequado¹⁵⁹.

As implicações desse diagnóstico incorreto são o uso de antibióticos alternativos, ocasionando altas taxas de infecção no sítio operatório, resistência bacteriana, infecção hospitalar, prolongamento da internação hospitalar e altos custos^{158,160-162}. Evidencia-se a premente necessidade por estudos com o objetivo de remover essa rotulação inadequada, minimizando as consequências daí advindas^{158,163,164}.

Existem também relatos de reações perioperatórias à vancomicina e às quinolonas, porém a confirmação de seu papel como agente etiológico – mediante testes cutâneos para pesquisa de IgE específica – é bastante prejudicada, uma vez que tais compostos, degranuladores diretos dos mastócitos, podem liberar histamina, independentemente da produção de IgE específica¹⁶⁵.

Como investigar?

No centro cirúrgico

Depois de estabelecido o diagnóstico clínico e tomadas as medidas terapêuticas, sem aguardar resultados de exames laboratoriais, que serão úteis para confirmar o diagnóstico de hipersensibilidade imediata.

As mais recentes recomendações sugerem a obtenção da primeira amostra **em até 1 hora após o início da reação**, como também a coleta de uma segunda amostra entre 2-4 horas após a primeira⁴². Caso não seja possível obter as duas amostras, uma única amostra obtida dentro de 1-4 horas é adequado^{28,52,64}. A amostra de base para comparação deverá ser coletada 24 horas após a reação, ou mais tardiamente, no momento da realização dos testes cutâneos^{28,52,64}.

Para a interpretação dos resultados foi recentemente validado o algoritmo que, além de ser de consenso internacional, é também o mais efetivo. Em seus cálculos, os níveis da triptase, após a reação, devem ser maiores que $[(1,2 \times \text{triptase basal}) + 2] \mu\text{g.L}^{-1}$, podendo assim discriminar, no cenário perioperatório, entre evento anafilático e não anafilático^{166,167}.

Amostras *post-mortem* podem ser utilizadas decorrente da alta estabilidade da triptase¹⁶⁸.

Vale ressaltar que a dosagem de triptase é, no momento, o único exame a ser coletado durante a crise, para posterior quantificação. A histamina tem meia-vida fugaz, declinando rapidamente a valores normais, não fazendo parte da rotina. Sua utilização é restrita a poucos centros especializados⁵².

No consultório do Alergologista

A investigação de uma reação perioperatória tem como objetivos: identificar o agente causal, fornecer alternativas seguras e garantir anestesia futura segura, mesmo quando nenhum culpado for identificado. Essa investigação requer abordagem sistemática e idealmente deve ser um esforço de equipe, combinando a perícia de alergologistas/imunologistas em conjunto com anesthesiologistas com experiência em investigação de alergia anestésica. O anesthesiologista entende o cenário perioperatório e os diversos diagnósticos diferenciais, tem maior facilidade para interpretar a ficha anestésica e pode ajudar a identificar possíveis culpados, mesmo os não documentados na ficha. Já o alergologista/imunologista tem o conhecimento dos testes disponíveis e de suas limitações²⁸. Idealmente todos os pacientes que apresentam reações imediatas deveriam ser referenciados a alergistas ambulatorialmente para investigação, tanto as reações exclusivamente cutâneas (Grau I), quanto as mais graves (Graus II a IV)^{28,42,169}.

No Brasil, é incomum pacientes procurarem o alergologista espontaneamente, sem terem sido referenciados, o que pode acarretar dificuldade na abordagem e maior demora na obtenção do diagnóstico.

Para o alergologista, a anamnese minuciosa sobre o evento é ferramenta fundamental. Todas as exposições, até 2 horas antes do início da reação²⁸, podem ser relevantes, e a documentação completa, incluindo cronogramas, é essencial. Essa documentação deve incluir a ficha anestésica, todos os prontuários (pré-operatório, sala cirúrgica e recuperação pós-anestésica), anotações do anestesista, detalhes de qualquer exposição cirúrgica ou outras exposições perioperatórias (desinfetantes, *spray*/géis anestésicos locais, corantes, cimentos) e detalhes de todos os procedimentos (cateteres venosos e urinários, *stents*). Não é recomendado planejar investigações com base em informações apenas em uma carta de referência²⁸.

No elenco dos produtos que devem ser investigados estão látex e antissépticos (principalmente a clorexidina), porém frequentemente não estão registrados nos prontuários. Outras substâncias menos comumente associadas a reações são os anestésicos locais e óxido de etileno, devendo também serem incluídos na lista para investigação. Ressalte-se que para o óxido de etileno a IgE específica é o diagnóstico atualmente disponível⁷⁷.

Dessa forma, todos os agentes presentes no pré, intra e pós-operatório imediato devem ser investigados^{27,28,49}.

Por outro lado, não há indicação de testar agentes cujos grupos farmacológicos não foram usados (exemplo: não se deve testar etomidato em pacientes sedados com propofol e/ou midazolam)²⁸.

Outro dado relevante é verificar o uso subsequente das substâncias utilizadas no perioperatório. Medicamentos usados na ocasião da reação índice, e que em nova exposição não acarretaram nova reação, não necessitam ser testados. Porém, vale salientar que substâncias que foram mantidas ou reutilizadas pouco tempo após a recuperação da reação ainda devem ser consideradas para investigação, pois o paciente pode estar em período refratário ou sob efeito de medicamentos que mascarem uma nova reação, como anti-histamínicos ou corticosteroides²⁸.

Nos casos de pacientes que não conseguem acesso ao prontuário/ficha anestésica, em geral por reações prévias muito remotas (acima de 10 anos), recomenda-se a investigação de látex, clorexidina, óxido de etileno, propofol, fentanil, remifentanil e um BNM para uso seguro em futura anestesia^{28,52}. Sugere-se também investigar cefazolina, midazolam e incluir a succinilcolina como opção de BNM. A cefazolina é o antibiótico mais usado no período perioperatório, e, embora pareça não apresentar reatividade cruzada com outras cefalosporinas e betalactâmicos, ainda não se permite liberá-la para uso seguro sem investigação completa negativa (testes cutâneos seguidos de provocação)¹⁷⁰. O midazolam, embora descrito como causa muito rara de reações perioperatórias^{27,28,52}, é causa frequente de testes cutâneos positivos em uma casuística brasileira¹¹, o que pode sugerir perfil diferente de sensibilização para essa população.

Por fim, a succinilcolina ou suxametônio é o BNM mais frequentemente encontrado em kits de emergência para sequência rápida de intubação orotraqueal

nos hospitais públicos e privados do país e, portanto, o conhecimento de sua tolerância permite uso futuro em maior segurança.

Definidos os agentes a serem investigados na primeira consulta com o alergista, devem ser programados os testes cutâneos em ambiente hospitalar, e exames laboratoriais iniciais podem ajudar a elucidar o agente e até a evitar testes *in vivo* desnecessários. Uma questão ainda controversa é dos tempos ideal e limite para a investigação. Embora a positividade dos testes *in vitro* e cutâneos tenha a tendência de reduzir com o tempo, não há um tempo máximo limite para a solicitação, uma vez que um resultado positivo deve ser valorizado^{27,28,37,49,169}. Já o “tempo ideal” não é conhecido. Sugere-se aguardar um mínimo de 4 a 6 semanas após o evento, mas evitando mais do que 4 meses de intervalo. Por outro lado, as diretrizes britânicas sugerem a possibilidade de se investigar logo após o evento, embora não se possa excluir a possibilidade de algum resultado falso-negativo nesse período^{37,52,169,171,172}.

Para a realização dos testes cutâneos, idealmente anti-histamínicos devem ser suspensos no mínimo 5 dias antes do procedimento. Altas doses de corticoide sistêmico e drogas com ação anti-histamínica (antidepressivos e antipsicóticos) podem influenciar nos resultados³⁷, mas só devem ser suspensos se os médicos prescritores considerarem seguro. Até o momento não há evidência de benefício de se suspender inibidores da enzima conversora de angiotensina ou betabloqueadores que pode aumentar o risco cardiovascular. Portanto não devem ser suspensos como rotina²⁸.

Dessa forma, ao fazer o agendamento dos testes cutâneos, o médico já deve ajustar as medicações de uso oral de acordo com o dia do procedimento e solicitar as provas *in vitro*, de modo que possam ser checadas antes das provas *in vivo* agendadas.

a) Provas *in vitro*

Os testes *in vitro* incluem principalmente as dosagens séricas de triptase, de IgE específica (sIgE), e o teste de ativação de basófilos (BAT).

Os testes *in vitro* podem acrescentar acurácia aliada à segurança, na investigação de reações de hipersensibilidade. Porém, não são realizados isoladamente, fazem parte de um algoritmo diagnóstico, sendo avaliados de acordo com outros testes

adicionais. Embora existam vários testes *in vitro*, em sua maioria estão disponíveis apenas em centros de pesquisa, e não na rotina clínica¹⁷³.

Triptase sérica

A triptase sérica é o melhor biomarcador que comprova a desgranulação dos mastócitos, tanto por mecanismo IgE, como não-IgE mediado. Como é disponível apenas em poucos centros, raramente se tem o resultado imediato da amostra colhido na fase aguda de uma reação perioperatória. Idealmente, recomenda-se coletar duas amostras na fase aguda e, após 24 horas da reação, amostra para o valor basal²⁸. Recentemente publicado, estudo nacional britânico NAP6 mostrou que a coleta imediatamente após a estabilização do paciente aumenta a acurácia da detecção de aumento significativo². Considera-se aumento significativo a elevação da triptase quando acima de 2 µg/L + 1,2x triptase basal (em µg/L)^{166,167}.

Mesmo quando não se obtém a amostra da fase aguda, a dosagem isolada da triptase basal é útil como triagem para casos de doenças de ativação mastocitária, como a mastocitose²⁸.

IgE sérica específica (sIgE)

A dosagem sIgE é medida complementar importante para documentar uma reação de hipersensibilidade imediata, aliada a outros testes, e não isoladamente.

O resultado positivo de IgE específica a determinado agente confirma a sensibilização àquele agente, mas não necessariamente “alergia”. A disponibilidade desse exame é restrita a poucos agentes, e seu valor preditivo não é absoluto. Para muitos agentes, os ensaios não foram ainda adequadamente validados, por número inadequado de pacientes acuradamente fenotipados e expostos, ou indivíduos controle provocados¹⁷⁴.

Estão disponíveis ensaios de sIgE principalmente para bloqueadores neuromusculares, antibióticos betalactâmicos, látex, clorexidina e óxido de etileno, nem todos presentes no mercado brasileiro.

Nos casos de necessidade de reintervenção precoce (cirurgias em menos de 4 semanas após o episódio suspeito), a positividade do teste alertará para o agente culpado. Entretanto, em caso negativo, o exame deverá ser repetido após 1-2 meses¹⁷⁵.

Teste de ativação de basófilos (BAT)

O BAT fundamenta-se na análise, por citometria de fluxo, de marcadores de ativação e desgranulação presentes na superfície da membrana de basófilos¹⁷⁵. Tem sido comparado a testes *in vivo*, demonstrando alta acurácia diagnóstica para os casos de reações de hipersensibilidade perioperatórias¹⁷⁶.

O BAT potencialmente pode ser realizado com qualquer droga, entre as quais BNM, antibióticos, látex, opioides e opiáceos¹⁷⁵.

Para a validação do BAT, para diagnóstico das reações de perioperatórias suspeitas de hipersensibilidade, ainda são necessários grandes estudos, com controles padronizados e harmonização dos diagnósticos entre Estados Unidos, Europa e demais regiões do mundo¹⁷³. No Brasil, a exemplo de muitos países, o BAT ainda não está presente na rotina clínica.

b) Provas in vivo

Os testes *in vivo* com medicamentos incluem os testes cutâneos e de provocação. Os testes cutâneos permitem confirmar o mecanismo IgE-mediado, e os testes de provocação são considerados o padrão-ouro no diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos^{177,178}. Contudo, no contexto das reações perioperatórias, as indicações e contra-indicações dessas provas são peculiares e devem ser ponderadas cautelosamente.

Testes cutâneos

Os testes cutâneos realizados na investigação das reações imediatas perioperatórias são os testes de punctura ou *prick test* (SPT) e os testes intradérmicos (ID), ambos de leitura imediata (15 a 20 min), para documentar mecanismo IgE-mediado. Recomenda-se que os testes sejam realizados por alergistas experientes nesse procedimento^{35,52,177}.

Apesar dos esforços para padronizar as concentrações usadas para o teste cutâneo, as concentrações não irritativas de alguns medicamentos, por exemplo, como opioides e BNM, ainda são motivo de debate. Até o momento, utilizamos as diluições sugeridas pela academia europeia, que estão resumidas na Tabela 1¹⁷⁸.

Os SPT sempre devem ser realizados primeiro, geralmente na superfície volar do antebraço, com controles negativo (salina ou diluente) e positivo (histamina). Os resultados são lidos após 15 a 20 minutos, e uma pápula ≥ 3 mm em relação ao controle negativo

é considerada positiva. Quando o SPT é negativo ou inconclusivo, o ID é realizado, preferencialmente também no antebraço.

A técnica e interpretação do ID de leitura imediata (15 a 20 min) também ainda é assunto de debate. As diretrizes internacionais de 2011 sugeriam a administração de um volume entre 0,02 e 0,05 mL, atingindo uma pápula inicial de até 4 mm de diâ-

metro, a ser demarcada com caneta de ponta fina. Deveria ser considerado ID positivo quando a pápula final tivesse no mínimo o dobro da pápula inicial⁵². Porém, segundo as diretrizes europeias publicadas mais recentemente, deve-se aplicar a injeção de um volume fixo de 0,02 mL, atingindo uma pápula inicial de 3 a 5 mm, e ocorrendo um acréscimo de ≥ 3 mm em comparação com a pápula inicial, o

Tabela 1

Concentrações não irritativas sugeridas para realização de testes cutâneos com medicamentos na investigação das reações perioperatórias^{28,180}

Droga	Teste de punctura	Teste intradérmico
Cefalosporinas	20 mg/mL	20 mg/mL (Cefepime 2 mg/mL)
Tiopental	25 mg/mL	2,5 mg/mL
Propofol	10 mg/mL	1 mg/mL
Cetamina	10 mg/mL	1 mg/mL
Etomidato	2 mg/mL	0,2 mg/mL
Midazolam	5 mg/mL	0,05 mg/mL
Fentanil	0,05 mg/mL	0,005 mg/mL
Alfentanil	0,5 mg/mL	0,05 mg/mL
Sufentanil	0,005 mg/mL	0,0005 mg/mL
Remifentanil	0,05 mg/mL	0,005 mg/mL
Morfina	1 mg/mL	0,01 mg/mL
Atracúrio	1 mg/mL	0,01 mg/mL
Cisatracúrio	2 mg/mL	0,02 mg/mL
Mivacúrio	0,2 mg/mL	0,002 mg/mL
Rocurônio	10 mg/mL	0,05 mg/mL
Vecurônio	4 mg/mL	0,4 mg/mL
Pancurônio	2 mg/mL	0,2 mg/mL
Suxametônio	10 mg/mL	0,1 mg/mL
Pirazolonas	0,1 a 2 mg/mL	0,1 a 2 mg/mL
Outros AINEs	0,1 mg/mL	0,1 mg/mL
Anestésicos locais	Puro	1/10
Azul patente	25 mg/mL	0,25 mg/mL
Azul de metileno	10 mg/mL	0,01 mg/mL
Clorexidine	5 mg/mL	0,002 mg/mL (solução estéril, incolor, sem álcool)
Povidona	100 mg/mL	Não deve ser realizado

teste é considerado positivo. Controle negativo, com salina, também está indicado. Os resultados devem ser lidos após 20 minutos, e se ocorrer um aumento no diâmetro da pápula de ≥ 3 mm em comparação com a inicial, o teste é considerado positivo²⁸. As diretrizes espanholas de 2018 também sugerem um acréscimo ≥ 3 mm em comparação com a pápula inicial para considerar-se um ID positivo, ou seja, não seria necessário dobrar a pápula inicial. Contudo, esse manuscrito não deixa claro qual diâmetro máximo inicial seria aceitável⁴⁹. O teste intradérmico também é, preferencialmente, realizado na superfície volar do antebraço, assim como os de punctura. São utilizadas obrigatoriamente substâncias líquidas estéreis, que são injetadas na pele em volumes de 0,02 a 0,03 mL, de modo a formar uma pápula inicial de 3 a 5 mm de diâmetro. Deve ser considerado positivo o teste em que a pápula fina tenha, no mínimo, 3 mm a mais do que a inicial. Em casos de dúvida, o teste pode ser repetido no membro contralateral³⁵.

É importante salientar que existe um risco, embora muito baixo, de reação sistêmica, até anafilática, com a realização de teste ID. Assim, aliado ao fato de que apenas medicações na sua apresentação parenteral podem ser utilizadas, recomendamos a realização apenas em ambiente hospitalar, sob supervisão de alergista experiente no procedimento e no manejo de reações graves¹⁷⁷.

Quanto aos agentes a serem escolhidos para testes cutâneos, além daqueles presentes na ocasião da reação, em casos de o teste cutâneo ser positivo com um BNM, é indicado incluir todos os BNM disponíveis para investigação de reatividade cruzada^{28,37,49}. Situação semelhante ocorre quando a investigação é positiva para cefazolina. Sugere-se realizar investigação de outros betalactâmicos pelo potencial teórico de reatividade cruzada (penicilina ou ampicilina e outra cefalosporina intravenosa).

Quanto ao látex, agente muito importante de sensibilização no Brasil, o teste cutâneo deve ser restrito ao SPT, sem realização do ID, mas quando disponível deve ser realizado com extrato comercial e na forma “prick-to-prick” com luva de látex. Se SPT for negativo, em ambiente controlado, é possível se realizar o teste do uso (*use test*), que embora seja um teste de contato de leitura imediata, acaba por ser uma provocação com látex¹⁷⁹.

Testes de provocação com drogas (TPD)

Os TPD são considerados o padrão-ouro na investigação das reações de hipersensibilidade imediata

a drogas^{178,181,182}. Contudo, nas reações anafiláticas perioperatórias, o uso é limitado pelos fortes efeitos farmacológicos de drogas perioperatórias, por exemplo, depressão respiratória, paralisia e anestesia²⁸. A princípio, as indicações e contra-indicações para a realização dos TPD em pacientes com hipersensibilidade a medicamento, em geral, podem ser seguidas, ou seja, podem ser realizados quando os testes cutâneos são duvidosos ou negativos, para excluir a sensibilização ao medicamento culpado ou testar uma alternativa segura^{78,181,182}. Além disso, drogas cuja maioria das reações costumam não ser IgE-mediadas, como AINEs e opioides, o TPD pode ser o único teste confiável²⁸.

A anafilaxia é uma contraindicação relativa à realização dos TPD, que acabam sendo mais utilizados para encontro de alternativa terapêutica segura, e não para confirmação diagnóstica¹⁸³. Isso ocorre pela maior possibilidade de o TPD induzir nova anafilaxia. Assim, o TPD nas anafilaxias intraoperatórias se mostra um procedimento de alto risco e, portanto, só deve ser realizado em centros estruturados e com alergistas bastante experientes nesses procedimentos. Além disso, o TPD em dose total não pode ser realizado devido às ações farmacológicas potentes de muitos dos medicamentos, notadamente BNM e hipnóticos^{51,184}. Em alguns países da Europa, os TPD com anestésicos gerais, como BNM, opioides fortes e sedativos vêm sendo realizados em ambientes controlados, com anestesiistas presentes, como centro cirúrgico, sala de recuperação anestésica e unidades de terapia intensiva^{49,185,186}.

No Brasil, até o momento, não há relatos de TPD com tais drogas, uma vez que não são realizados por questões de segurança e pela não disponibilidade, na grande maioria dos centros, de ambientes tão bem controlados. Portanto, até o momento, sugere-se que os TPD nas reações perioperatórias fique restrito ao látex (*use test* ou teste do uso), anestésicos locais, antibióticos, AINEs e outros (antieméticos, inibidores de bomba de prótons, morfina e opioides fracos, etc.).

Em relação aos betalactâmicos, faz-se necessário ressaltar a questão da cefazolina, o antibiótico mais utilizado em nosso meio para profilaxia de sítio cirúrgico em cirurgias limpas. Além disso, dados recentes sugerem que essa medicação tenha pouca ou nenhuma reatividade cruzada com outros antibióticos da mesma classe¹⁷⁰. Assim, em casos de anafilaxia intraoperatória, em que os testes cutâneos não permitiram uma confirmação do agente causador,

a investigação com provocação com betalactâmicos se faz necessária. Contudo, a opção entre provocar com a própria cefazolina ou com outra cefalosporina deve ser realizada após ponderação adequada da relação risco-benefício. O TPD com a droga suspeita (cefazolina), se negativo, permite o uso seguro futuro de toda a classe. Caso o TPD seja positivo, numa outra ocasião deve-se fazer outra provocação com cefalosporina alternativa a fim de evitar exclusão desnecessária de toda a classe. Por outro lado, se a equipe optar por não fazer provocação com a cefazolina, mas diretamente com alternativa, o TPD negativo indicará tolerância às demais cefalosporinas, mas no relatório final, a cefazolina deve permanecer descrita como suspeita ou investigação inconclusiva e o uso futuro não poderá ser considerado seguro. Por outro lado, caso a investigação com testes cutâneos de todos os agentes tenha sido conclusiva (exemplo: positivo para rocurônio, mas já com opções seguras de BNM) e o ID com cefazolina 20 mg/mL tenha sido negativo, a provocação com a própria cefazolina é provavelmente mais segura (agente provável foi o rocurônio) e assertiva.

Avaliação pré-operatória – indicações

Não há fundamentação científica para submeter a população em geral a testes diagnósticos aos medicamentos e substâncias a serem utilizados em anestesia (testes de *screening*)^{28,37,187}. Tais testes, com o objetivo de prevenir reações de hipersensibilidade, constituem-se em medida improvável para reduzir a incidência desses episódios^{169,188}.

Para a ocorrência de anafilaxia, além das substâncias desencadeantes, outros elementos também contribuem (como cofatores amplificadores)¹⁸⁹, e nem todos esses fatores poderão estar presentes nos testes prévios, o que poderia explicar as discrepâncias. Além disso, o conhecimento ainda é insuficiente sobre os valores preditivos, positivos e negativos, dos testes para a população em geral⁵².

No entanto, existem situações em que avaliação pode ser necessária e está indicada:⁵³

- a. pacientes que sofreram reações de hipersensibilidade em cirurgia prévia;
- b. pacientes que sofreram reação a medicamentos que podem ser utilizados na cirurgia;
- c. pacientes com história de alergia ao látex;
- d. pacientes com história de reação a alimentos que têm reação cruzada com látex, como banana, abacate, kiwi, mandioca, etc.;

- e. pacientes pediátricos submetidos a numerosas cirurgias, principalmente aqueles com espinha bífida ou mielomeningocele, em virtude da alta frequência de alergia ao látex.

Nos últimos três itens (c, d, e), a investigação é conduzida unicamente para o látex⁴⁸.

A avaliação correta nas situações indicadas pode aumentar a segurança em cirurgias subsequentes. Em estudo norteamericano no período de 10 anos (2003-2012), 73 pacientes que sofreram reação anafilática foram encaminhados para avaliação alergológica. Treze pacientes tiveram confirmado mecanismo mediado por IgE, 43 dos 73 pacientes tiveram que ser submetidos a nova cirurgia. Em 45 destes, o procedimento ocorreu sem incidentes, seguindo-se a orientação baseada na avaliação. Dois pacientes que apresentaram recorrência de reação sofriam de doença mastocitária¹⁹⁰.

Em outro estudo retrospectivo britânico¹⁹¹ (70 pacientes, avaliados entre 2002-2015), 67 deles foram submetidos novamente a anestesia sem intercorrências. Dos três que apresentaram novos episódios, em dois a causa apontada foi a omissão de dados referentes às substâncias utilizadas. Essas não eram anestésicos, e sim desinfetante e solução coloidal, e o terceiro paciente foi diagnosticado com mastocitose sistêmica, posteriormente confirmada por biópsia¹⁹².

Enfatize-se a relevância de uma adequada avaliação dos pacientes com condições pré-existent, tais como mastocitose, angioedema por bradicinina, entre outras⁴³.

Situações especiais

Angioedema por bradicinina

Além do angioedema mediado por histamina, desencadeado, frequentemente por antibióticos, bloqueadores neuromusculares, opioides, látex e agentes de radiocontraste, existem as reações por ação da bradicinina. Embora as reações por bradicinina sejam mais raras, elas também se manifestam por angioedema, geralmente localizado, particularmente, em extremidades, face e vias aéreas, podendo evoluir para insuficiência respiratória, semelhante aos quadros de anafilaxia, mas que não respondem à adrenalina.

O edema bradicinérgico pode ocorrer por deficiência ou alteração funcional do inibidor de C1 esterase, de causa tanto hereditária (AEH), quanto

adquirida (AEA), além dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina. O angioedema pode comprometer as vias aéreas durante o período perioperatório, afetando até dois terços dos pacientes com AEH e AEA, podendo levar à morte entre 15% e 33% dos casos^{193,194}.

A profilaxia, neste caso, considerada de curto prazo, é sempre indicada nos procedimentos cirúrgicos ou anestésicos, particularmente os que envolvam a região cervicofacial, como amigdalectomia, extração dentária, cirurgia facial, ou que necessitem intubação traqueal. Além disso, procedimentos como endoscopia e broncoscopia devem ser realizados em centro cirúrgico, e também necessitam profilaxia de curto prazo¹⁹⁵.

Até o momento, não existem estudos controlados de avaliação da eficácia dos diferentes medicamentos utilizados na profilaxia de curto prazo no AEH e AEA. Portanto, as recomendações atuais são baseadas na opinião de especialistas e em estudos pequenos não controlados¹⁹⁶.

Os agentes mais indicados na profilaxia de curto prazo são os concentrados do Inibidor de C1 esterase, de uso IV, devendo ser usado 1 a 6 horas antes do procedimento. Atualmente, no Brasil o único inibidor de C1 esterase liberado pela ANVISA é o Berinert®, utilizado na dose de 20 U/kg¹⁹⁷. Além disso, pode ser necessário repetir a dose no caso de cirurgias mais complexas e duradouras, e no caso de grande perda sanguínea. Também, deve-se considerar a administração de plasma fresco congelado, cerca de 1 a 6 horas antes do procedimento, na dose de 10 mL/kg (2-4 unidades para um adulto), quando não estiver disponível o inibidor de C1 esterase¹⁹⁸. Porém, em alguns casos pode ocorrer piora do quadro do angioedema, uma vez que o plasma oferece substrato do complemento.

Além disso, uma alternativa é a utilização do danazol, na dose de 10 mg/kg/dia (máximo 600 mg/dia, dividido em 200 mg 3x ao dia) por 5-7 dias antes do procedimento, devendo-se manter por mais 3-5 dias após o procedimento, e podendo ser usado concomitante ao inibidor de C1 esterase¹⁹⁹. De eficácia menos documentada em relação aos três agentes anteriores, os antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, só devem ser utilizados se os medicamentos anteriores não estiverem disponíveis. O ácido tranexâmico deve ser usado na dose de 25 mg/kg/dia (máximo 3-6 g/dia), dividida em 2 a 3 vezes ao dia, 5 dias antes e mantido por 2-5 dias

após o procedimento¹⁹⁷. Em situações em que o risco é considerado mínimo, e houver acesso ao Icatibanto (inibidor do receptor de bradicinina) ou inibidor de C1 esterase, medicamentos indicados na crise, pode-se omitir a profilaxia de curto prazo.

No caso do angioedema adquirido tipo I e II, a prevenção e tratamento são baseados no angioedema hereditário²⁰⁰. Porém, pacientes com angioedema adquirido podem ser resistentes aos andrógenos atenuados, e se beneficiarem dos agentes antifibrinolíticos. Da mesma forma, na crise aguda, parece haver maior resistência ao tratamento com inibidor do C1 esterase e melhor resposta ao inibidor do receptor de bradicinina no angioedema adquirido²⁰¹.

Os pacientes deverão permanecer sob observação por 36 horas, e devem ter fácil acesso à medicação, em caso de crise²⁰².

Mastocitose

A mastocitose é uma doença clonal caracterizada pela proliferação e acúmulo de mastócitos em diferentes tecidos, preferencialmente na pele e medula óssea²⁰³. O excesso de mastócitos acumulados, bem como a maior capacidade de degranulação, pode levar a aumento da frequência e gravidade de reações de hipersensibilidade imediata, podendo ocorrer anafilaxia em 22% a 49% dos adultos com mastocitose²⁰⁴. A literatura sobre anestesia em pacientes com mastocitose é muito limitada, não havendo estudos observando a incidência de reações durante a anestesia geral nesses pacientes²⁰⁵. Têm sido descritos casos de anafilaxia fatal, particularmente após picadas de himenópteros, porém ocasionalmente podem ocorrer após ingestão de drogas como anti-inflamatórios não esteroidais, opioides e drogas no perioperatório²⁰⁶.

No entanto, não há evidências, até o momento, de maior prevalência de reações IgE ou não IgE mediadas a drogas em pacientes com mastocitose que na população em geral^{205,207}.

No caso de anestesia, vários outros fatores que fazem parte dos cuidados gerais do paciente, tais como posicionamento adequado na mesa cirúrgica (evitando pressão indevida), temperatura da sala (perigo de hipotermia), controle da ansiedade, devem ser valorizados e não apenas a escolha das drogas, papel que parece ser superestimado em algumas situações^{43,207}.

Mantém-se a recomendação de cautela, não obstante, aos BNM do grupo dos benzilisoquinólicos, pela sua capacidade de histaminoliberção⁴³. Sugere-se também a substituição de morfina, pela mesma razão, por fentanil e similares²⁰⁸.

Em relação ao pré-tratamento, embora não haja uma avaliação para essa medida,²⁰⁹ muitos centros recomendam o uso de anti-histamínicos e corticosteroides sistêmicos antes de procedimentos e/ou cirurgias,^{205,207} visto não haver recomendações em contrário⁴³. Portanto, indica-se no dia da cirurgia pré-tratamento com anti-histamínico intramuscular, 1 hora antes da cirurgia, prednisona 50 mg, 13h, 7h e 1h antes da cirurgia, além de benzodiazepínicos para reduzir ansiedade e sintomas psicológicos²⁰⁸.

As medicações para estabilização dos mastócitos também deverão ser mantidas até a cirurgia^{43,207}. Em caso de reação perioperatória suspeita de hipersensibilidade, a escala modificada de Ring e Messner para caracterização do quadro é igualmente utilizada, e o tratamento realizado de acordo com a clínica e os protocolos existentes²⁰⁷. O documento ENDA/EAACI²⁰⁵ conclui sobre a ausência de evidências de maior risco de anafilaxia por betalactâmicos nos pacientes com mastocitose. Além disso, sugere, também, que pacientes que toleram anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) não precisam descontinuar o seu uso, por não existir estudos que comprovem risco de anafilaxia aumentada por AINEs nesses pacientes²⁰⁵. Parturientes e crianças estão presentes em séries que relatam procedimentos sem intercorrências em pacientes com mastocitose^{211,212}.

Deficiência de IgA

Pacientes com deficiência de IgA correm risco de reações anafiláticas após serem transfundidos com sangue, plasma ou receberem imunoglobulina IV, uma vez que podem desenvolver anticorpos anti-IgA, e, portanto, desenvolverem reação quando receberem produtos com IgA. Recentemente, estudo que avaliou 229 reações alérgicas ou anafiláticas graves relatadas na hemovigilância dos EUA e Canadá entre 2003 e 2012, mostrou que apenas três (1,3%) dos pacientes com deficiência de IgA,

apresentavam anti-IgA. Mesmo sendo raras as reações anafiláticas associadas aos anticorpos anti-IgA, há a possibilidade dessas reações ocorrerem após transfusões com produtos derivados do sangue, devendo-se, portanto, tentar identificar a presença desses anticorpos previamente à administração de hemoderivados²¹².

Considerações finais

Das recomendações advindas do NAP6⁶⁴, é importante destacar a que aponta a presença de um anestesista responsável por anafilaxia perioperatória em cada departamento de anestesia, e a este profissional devem ser oferecidas horas e condições para a realização do trabalho.

É recomendável um canal de comunicação adequado entre esse profissional e a clínica local de alergologia, com a troca de e-mails e telefone de contato.

Deve-se tentar estabelecer redes locais, regionais, nacionais e internacionais de centros para investigação de anafilaxia perioperatória, com a proposta de aumentar a capacidade de conduzir grandes estudos, compartilhar experiências e oferecer um atendimento de melhor qualidade a esses pacientes complexos²⁸.

Por fim, é desejável que haja em cada regional da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia um especialista responsável pelo tema anafilaxia perioperatória.

A combinação dos efeitos dos anestésicos, o procedimento cirúrgico a diagnósticos diferenciais dificultam a avaliação dos eventos perioperatórios. É imprescindível a interação multidisciplinar para prosseguir na investigação diagnóstica e descoberta do agente causador da reação, orientação do paciente para que sejam evitados o banimento inadequado de agentes úteis, bem como a exposição a agentes nocivos não identificados.

Esse trabalho conjunto traduz-se na segurança dos pacientes em futuros procedimentos.

ANEXO

Orientações ao paciente alérgico ao látex (Hipersensibilidade Tipo I)

Para Dispositivos médicos consultar RDC ANVISA 37/2015.

Cuidados pré-operatórios

Atenção: Não há pré-medicação efetiva para prevenir reações alérgicas do Tipo I, apenas a exclusão do antígeno (látex).

1. Afixar aviso na capa do prontuário e no quarto da paciente: **paciente alérgico ao látex / risco de choque anafilático**.
2. Internar preferencialmente em quarto sem outros pacientes.
3. Cuidados com aeroalérgenos (pó de luva de látex) desde a internação, pois há liberação de aeroalérgenos ao descalçar luvas.
4. Não usar luvas de látex na Unidade de Internação nos cuidados com o paciente (banho, troca de curativos, soros, etc.).
5. Cuidados gerais: com equipos de soro; luvas de procedimentos (usar nitrila, neoprene ou vinil); esparadrapo; retirar medicamentos com tampa de borracha; esfigmomanômetro, se não for látex-free, usar compressa envolvendo braço do paciente; oxímetro de pulso com dedo de luva látex-free e eletrodo para cardiocópia- látex-free.

Cuidados em sala cirúrgica

1. Marcar a primeira cirurgia da manhã (menor exposição a aeroalérgenos).
2. Circulantes NÃO podem usar luvas de látex nem para tarefas que não incluam toque no paciente; calçar/descalçar luvas de látex também é nocivo, pois libera pó.
3. Luvas cirúrgicas não podem ser hipoalergênicas ou de baixa proteína, têm que ser de material ISENTO de látex. Os mais utilizados são nitrila ou neoprene.
4. Aparelho de Anestesia - circuito interno/ balões/ traqueias/ máscaras/ tubos traqueais: conferir/ utilizar aqueles sem látex.
5. Sonda vesical somente se for de silicone, não pode ser látex siliconado.
6. Drenos cirúrgicos se não houver sem látex, substituir por sonda de aspiração traqueal ou outro sintético.
7. **Atenção drogas injetáveis:** retirar tampa de borracha do frasco.
8. Material específico, para cada especialidade cirúrgica, deverá ser listado e conferido quanto à presença de látex antes do início do procedimento.

Cuidados ao retornar para a unidade de internação

1. Manter paciente em quarto individual.
2. Deixar orientação por escrito com assinatura de Enfermeiro(a) chefe declarando estar ciente do caso.
3. Avisar sobre cuidados na troca ou exame de curativo. Não usar luvas comuns para quaisquer ações com paciente.
4. **Atenção** com equipos, frascos de medicamentos, monitorização de sinais vitais.

Cuidados em outros procedimentos

1. **Ultrassonografia transvaginal:** avisar ao radiologista para utilizar preservativo ou luva sem látex (nitrila ou neoprene).
2. **Endoscopia:** realizar preferencialmente como primeiro procedimento da manhã. O ambiente apresentará menor conteúdo de aeroalérgenos originados pelo uso de luvas de procedimento com látex.

Verificar conteúdo de látex em equipamentos/materiais. RDC 37/2015.

Cuidados em tratamento odontológico

1. Preferencialmente primeiro procedimento do dia: ambiente com menor conteúdo de aeroalérgenos originados pelo pó de luvas de procedimentos.
2. Usar luvas sem látex (nitrila ou neoprene).
3. Campos e outros materiais: verificar presença de látex no rótulo.

Cuidados em exposição extra-hospitalar

Chamar atenção para contato com:

- cola do *mega-hair* (caso fatal descrito em literatura);
- piscina de bolinha;
- chupetas e mamadeiras;
- balões de festa;
- luvas domésticas.

Importante: portar adesivo de identificação de “Alérgico ao látex” no RG e CINH.

Referências

1. Moneret-Vautrin DA, Mertes PM. Anaphylaxis to general anesthetics. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:180-9.
2. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121(1):159-71.
3. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S161-81.
4. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Martin-Serrano A, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of Drug-induced anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017;8:614.
5. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:335-48.
6. Finkelman FD, Rothenberg ME, Brandt EB, Morris SC, Strait RT. Molecular mechanisms of anaphylaxis: Lessons from studies with murine models. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:409-57.
7. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OO, Brynskov J, Ainsworth MA. Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6:108-11.
8. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315-24.
9. Navines-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Lafuente A, Munoz-Cano R, Martin M, Gastaminza G. MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Report*. 2018;8:11628.
10. Munõz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017;8:1193.
11. Galvão VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(8):452.
12. Rocha JF. Cómo hacer frente a una reacción alérgica en el perioperatorio: del rash a la anafilaxia. *Rev Med Aeronaut*. 2013;36:S288-90.

13. Soetens FM. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2004;55:229-37.
14. Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative anaphylaxis: diagnosis, evaluation, and management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):321-34.
15. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL. Perioperative anaphylaxis: what should be known? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:21.
16. McAleer PT, McNicol L, Rose MA. Perioperative anaphylaxis: progress, prevention and pholcodine policy. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(2):147-50.
17. Worm M. Epidemiology of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:12-21.
18. Freundlich RE, Duggal NM, Housey M, Tremper TT, Engoren MC, Kheterpal S. Intraoperative medications associated with hemodynamically significant anaphylaxis. *J Clin Anesth*. 2016;35:415-23.
19. Escolano F, Valero A, Huguet J, Baxarias P, de Molina M, Castro A, et al. Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7). *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2002;49(6):286-93.
20. Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, et al. Perioperative Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009;29:429-51.
21. Freeman SG, Love NJ, Misbah SA, Pollard RC. Impact of national guidelines on reporting anaphylaxis during anaesthesia – an outcome audit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(10):1287-92.
22. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglé E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128: 366-73.
23. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy*. 2014;69:1582-7.
24. Hox V, Desai A, Bandara G, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:729-36.
25. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008;358:28-35.
26. Turner P, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boy RJ. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1169-78.
27. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, Rose M, Sabato V, Takazawa T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):e16-e28.
28. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019;74(10):1872-84.
29. Garro LS, Aun MV, Soares IS, Ribeiro MR, Motta AA, Kalil JA, et al. Specific questionnaire detects a high incidence of intra-operative hypersensitivity reactions. *Clinics*. 2018;113:1202-12.
30. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature*. 1983;306:262-4.
31. Baldo BA, Fisher MM. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39:325-44.
32. Florvaag E, Johansson SGO. The pholcodine case. Cough medicines, IgE-sensitization and anaphylaxis: a devious connection. *World Allergy Organ J*. 2012;5(7):73-8.
33. Antunes J, Kochuyt AM, Ceuppens JI. Perioperative allergic reactions: experience in a Flemish referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42:348-54.
34. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed pathomechanism: IgE-mediated, pharmacological adverse reaction or "innate hypersensitivity"? *Int J Mol Sci*. 2017;18:1223.
35. Chiriac AM, Tacquard C, Fadhel BN, Pellerin C, Malinovsky JM, Mertes PM, et al. Safety of subsequent general anesthesia in patient allergic to neuromuscular blocking agents: value of allergy skin testing. *Br J Anaesth*. 2018;120:1437-40.
36. Fraser BA, Smart JA. Anaphylaxis to cisatracurium following negative skin testing. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:816-9.
37. Sclaro RJ, Crilly HM, Maycock EJ, McAleers PT, Nicholls KA, Rose MA, et al. The Australian and New Zealand anaesthetic allergy group perioperative anaphylaxis investigation guidelines. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(5):543-55.
38. Leysen J, Bridts CH, De Clerk LS, Ebo DG. Rocuronium--induced anaphylaxis is probably not mitigated by sugammadex: evidence from an in vitro experiment. *Anaesthesia*. 2011;66:526-7.
39. Clarke RC, Sadleir PH, Platt PR. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model. *Anaesthesia*. 2012;67:266-73.
40. Platt PR, Clarke RC, Jonson GH, Sadleir PH. Efficacy of sugammadex in rocuronium-induced or antibiotic-induced anaphylaxis. A case-control study. *Anaesthesia*. 2015;70:1264-7.
41. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014;69:1251-7.
42. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, Mertes PM, Voltolini S, Clarke R, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):e50-e64.
43. Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2134-42.
44. Blaabjerg MS, Andersen KE, Bindeslev-Jensen C, Mortz CG. Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. *Contact Dermatitis*. 2015;73:21-8.
45. Cremer R, Lorbacher M, Hering F, Engelskirchen R. Natural rubber latex sensitization and allergy in patients with spina bífida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg*. 2007;17:194-8.
46. Michavila Gomez AV, Belver Gonzalez MT, Alvarez NC, Giner Muñoz MT, Hernando Sastre V, Porto Arceo JA, et al. Perioperative anaphylactic reactions: Review and procedure protocol in paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):203-14.
47. Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, Mertes PM, Sabato V, Volcheck GW, et al. Anaesthetic management of patients with pre-existing conditions: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):e65-81.
48. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Société Française d'Allergologie. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30(3):212-22.
49. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Immunol*. 2018;28(4):216-32.
50. Soares ISC. Sensibilização ao látex em pacientes com mielomeningocele na Urologia do HC-FMUSP: prevalência e fatores associados [tese]. São Paulo; Faculdade de Medicina USP; 2016 doi:10.11606/T.5.2016.tde-20052016-102431.
51. Silva Jr JB. Resolução RDC nº 37, de 26 de agosto de 2015. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Diretoria Colegiada. Dispõe sobre a padronização de frases de declaração de conteúdo de látex de borracha natural em rótulos de dispositivos médicos. *Diário Oficial da União*. Edição 164, Seção 1, Página 46.
52. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terehehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 update guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):442-53.
53. Baldo BA, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40:216-35.
54. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg*. 2003;97:1381-95.

55. Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. Opioid-induced mast cell activation and vascular response: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anesth Analg*. 2004;98:364-70.
56. Ebo DG, Fischer MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy*. 2007;62:471-87.
57. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1014-20.
58. Van Gasse AL, Hagendorens MM, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. IgE to poppy seed and morphine are not useful tools to diagnose opiate allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;3:396-9.
59. Baker MTN, Aguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*. 2005;103:860-76.
60. Asseroj LL, Mosbech H, Kroigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy and peanuts. *Br J Anaesth*. 2016;116(1):77-82.
61. Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg*. 2011;113:140-4.
62. Mehta P, Sundaram SS, Furuta GT, Pan Z, Atkins D, Markowitz S. Propofol use in pediatric patients with food allergy and eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:546-9.
63. Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petipain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiology survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61:290-9.
64. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Lucas DN, Thomas M, Kemp H, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121:172-88.
65. Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of Immediate-type to local anesthetic is overestimated-results from 5 years of provocation testing in a Danish allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1217-23.
66. Kvisselgaard AD, Melchior BB, Kroigaard M, Garvey LH. Lidocaine as a rare and hidden allergen in the perioperative setting: a case report. *Anesth Analg Pract*. 2019;12(11):430-2.
67. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediate allergy to local anaesthetic: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):903-11.
68. Malinovsky JM, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P. Allergy to local anesthetics: Reality or myth? *Presse Med*. 2016;45(9):753-7.
69. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014;34:525-46.
70. Rose MA, Garcez T, Savic S, Garvey LH. Chlorhexidine allergy in the perioperative setting: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):e95-e103.
71. Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B. Anaphylactic reactions in anaesthetized patients - four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:1290-4.
72. Opstrup MS, Malling HJ, Kroigaard M, Mosbech H, Skov PS, Poulsen LK, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy - a large single - centre evaluation. *Allergy*. 2014;69(10):1390-6.
73. Palobart C, Cros J, Orsel I, Nathan N. Choc anaphylactique à la povidone iodée. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28:168-70.
74. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Allergie aux médicaments et aliments iodés: la sequence allergénique n'est pas l'iode. *Presse Med*. 2015;44(11):1136-45.
75. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:361-8.
76. Garvey LH. Practical aspects of perioperative anaphylaxis. *Trends Anaesth Crit Care*. 2013;3:320-6.
77. Opstrup MS, Mosbech H, Garvey LH. Allergic sensitization to ethylene oxide in patients with suspected allergic reactions during surgery and anesthesia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(3):69-70.
78. Garvey LH. Old, new and hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016;22(45):6814-24.
79. Bache S, Petersen JT, Garvey LH. Anaphylaxis to ethylene oxide - a rare and overlooked phenomenon? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:1279-82.
80. Listyo A, Hofmaeier KS, Bandschapp O, Erb T, Hasler CC, Bircher AJ. Severe anaphylactic shock due to ethylene oxide in a patient with myelomeningocele: successful exposure prevention and pretreatment with omalizumab. *Anesth Analg Case Rep*. 2014;2:3-6.
81. Hamad A, Iweala OI, Henderson C, Madan S, Stouffer III GA, Commings SP, et al. Recurrent anaphylaxis during cardiac catheterization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):2148-50.
82. Sokol WN. Nine episodes of anaphylaxis following cystoscopy caused by Cidex OPA (Ortho phthaldehyde) high level disinfectant in 4 patients after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:392-7.
83. Atiyeh K, Chitkara A, Achlatis S, Branski RC, Amin MR. Allergic reaction to orthophthaldehyde following flexible laryngoscope. *Laryngoscope*. 2015;125:2349-52.
84. Larrauri BJ, Torre MG, Malbran E, Juri MC, Fernández-Romero DS, Malbran A. Anafilaxias y reacciones alérgicas durante cirurgías y procedimientos médicos. *Medicina (Buenos Aires)*. 2017;77:382-7.
85. Cooper DE, White AA, Werkema AN, Auge BK. Anaphylaxis following cystoscopy with equipment sterilized with Cidex OPA (orthophthaldehyde): a review of two cases. *J Endourol*. 2008;22:2181-4.
86. Laxenaire MC, Mertes PM, Goupe d'Etudes des Réactions Anaphylacoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of two-year survey in France. *Br J Anaesth*. 2001;87:549-58.
87. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to clloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1994;13:301-10.
88. Agarwal NS, Spalding C, Nassef M. Life threatening intraoperative anaphylaxis to gelatin in Floseal during pediatric spinal surgery. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:110-1.
89. Shah G, Scadding G, Nguyen-Lu N, Wigmore T, Chenzbraun A, Wechalekar K, et al. Peri-operative cardiac arrest with ST elevation secondary to gelofusin anaphylaxis-Kounis syndrome in the anaesthetic room. *Int J Cardiol*. 2013;164:e22-6.
90. Spencer HT, Hsu JT, McDonald DR, Karlin LL. Intraoperative anaphylaxis to gelatina in topical hemostatic agents during anterior spinal fusion: a case report. *Spine J*. 2012;12:e1-6.
91. Uytendaele A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Anaphylaxis to sccynylated gelatin in a patient with a meat allergy: galactose- α (1,3)-galactose (alfa-gal) as antigenic determinant. *J Clin Anesth*. 2014;26:574-6.
92. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat Allergy and allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:107-12.
93. Tacquard C, Boudjedir K, Carlier M, Muller JY, Gornis P, Mertes PM. Hypersensitivity transfusion reactions due to IgA deficiency are rare according to French hemovigilance data. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:884-5.
94. Squire JE. Risks of transfusion. *South Med J*. 2011;104:762-9.
95. Tinagat H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reaction. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol*. 2012;159(2):143-53.
96. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Laroche D, Clément O. Allergie immédiate aux produits de contraste iodés et prévention des réactions. *Rev Med Interne*. 2009;30:872-81.
97. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells M, Hepner DL. Anesthesia in the patient with multiple drug allergies: are all allergies the same? *Curr Opin Anesthesiol*. 2011;24:320-5.

98. Kuhen A, Hilger C, Lehnert-Weber C, Codreanu-Morel F, Morisset M, Metz-Favre C, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:811-22.
99. Lopata AL, O'Hehir RE, Leherer SB. Shellfish allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:850-8.
100. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, et al. Seafood allergy: a comprehensive review of fish and shellfish allergy. *Mol Immunol*. 2018;100:28-57.
101. Huang SW. Seafood and Iodine: An Analysis of a Medical Myth. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26(6):468-9.
102. Beaty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radioccontrast media: are physicians propagating a myth? *J Med*. 2008;121(2):158.e1-4.
103. Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Skin testing for suspected iodinated contrast media hypersensitivity. *J Allergy Immunol Pract*. 2018;6:1246-54.
104. Torres MJ, Gomez F, Doña I, Rosado A, Mayorga C, Garcia I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity to iodinated contrast media. *Allergy*. 2012;67:929-35.
105. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, Boloch-Morot E, Cercueil JP, Metget L, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *Eur J Radiol*. 2011;77:495-501.
106. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, Cernadas J, Greenberger PA, et al. Controversies in drug allergy: radiographic contrast media. *J Allergy Clin Pract*. 2019;7:60-4.
107. Bartlett MJ, Bynevelt M. Acute contrast reaction management by radiologists: a local audit. *Australas Radiol*. 2003;47:363-7.
108. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabánas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):144-55.
109. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic contrast media-gadolinium chelates. *Br J Radiol*. 2006;79:386-71.
110. Schiavino D, Murzilli F, Del Ninno M, Buonomo A, Roncallo C, Pollastrini E, et al. Demonstration of an IgE-mediated immunological pathogenesis of a severe adverse reaction to gadopentato dimeglumine. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13:140-2.
111. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre, Bonnet-Boyer MC, Benhajjoub A, Lavaud F, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:348-52.
112. Ishiyama T, Kotoda M, Asano N, Ikimoto K, Mitisui K, Sato H. Blue dye on peripheral and cerebral oxyhemoglobin saturations. *Anaesthesia*. 2015;70:429-33.
113. Batti MACSB, Mendes A, Pinheiro JT, Frode TS. Reação alérgica ao azul patente. *Rev Bras Anest*. 2004;54:180.
114. Xu K, Tzankowa V, Li C, Sharma S. Intravenous fluorescein angiography- associated adverse reactions. *Can J Ophthalmol*. 2016;51(5):321-5.
115. Lee T, Sanderson D, Doyle P, Buchsbaum G. Anaphylactic Shock After Intravenous Fluorescein Administration for Intraoperative Cystoscopy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(4):727-9.
116. Levy JH, Adkinson NF. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg*. 2008;106:392-403.
117. Dietrich W, Ebell A, Busley R, Boulesteix AL. Aprotinin and anaphylaxis: analysis of 12.403 exposures to aprotinin in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1144-50.
118. Nybo M, Madsen JS. Serious anaphylactica reactions due to protamine sulfate: a systematic literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;103:192-6.
119. Greenberger PA, Patterson R, Tobin MC, Liotta JL, Roberts M. Lack of cross-reactivity between IgE to salmon and protamine sulfate. *Am J Med Sci*. 1989;298:104-8.
120. Levy JH, Scwieger IM, Zaidan JR, Faraj BA, Weintraub WS. Evaluation of patients at risk for protamine reactions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98:200-4.
121. Valchanov K, Falter F, George S, Burt C, Roscoe A, Ng C, et al. Three cases of anaphylaxis to protamine: management of anticoagulation reversal. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):482-6.
122. Levy JH, Bartz RR. Protamine, is something fishy about it? The spectre of anaphylaxis continus. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:487-8.
123. Marinho S, Kemp H, Cook TM, Farmer L, Farooque S, Lucas DN, et al. Cross-sectional study of perioperative drug and allergen exposure in UK practice in 2016: the 6th National Audit Project (NAP6) Allergen Survey. *Br J Anaesth*. 2018;121(1):146-58.
124. Chiem J, Ivanova I, Parker A, Krengel W 3rd, Jimenez N. Anaphylactic reaction to tranexamic acid in an adolescent undergoing posterior spinal fusion. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(7):774-5.
125. Li PH, Trigg C, Rutkowski R, Rutkowski K. Anaphylaxis to tranexamic acid - a rare reaction to a common drug. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):839-41.
126. Lee HK, Choi EJ, Lee PB, Nahm FS. Anaphylactic shock caused by the epidurally-administered hyaluronidase. *Korean J Pain*. 2011;24:221-5.
127. Raichura ND, Alam MS, Jaichandran VV, Mistry S, Mukherjee B. Hyaluronidase allergy mimicking orbital cellulitis. *Orbit*. 2018;37(2):149-53.
128. Alcubierre R, Sanchez-Dalmau BF, Mousavi K. Compressive optic neuropathy secondary to an allergic reaction to hyaluronidase. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2019 Sep;94(9):441-4.
129. Halliday L, Sia PI, Durkin S, Selva D. Atypical case of hyaluronidase allergy with orbital compartment syndrome and visual loss. *Clin Exp Ophthalmology*. 2018;46(5):563-4.
130. Tan P, Malhotra R. Hyaluronic acid fillers and hyaluronidase use in regional eye blocks. *Anaesthesia*. 2016;71:988-9.
131. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:907-22.
132. Cerdá VJ, Pacheco RR, Witek JD, de la Calle FMM, Fernández MLS. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols in unrelated products: when standardization in the nomenclature of the components of drugs, cosmetics and food become necessary. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:9.
133. Farber MK, Angelo TE, Castells M, Tsen LC. Anesthetic management of patient with an allergy to propylene glycol and parabens. *Anesth Analgesia*. 2010;110(3):839-42.
134. Witschi L, Reist L, Stammschulte T, Erlenwein J, Becke K, Stamer U. Perioperative Anwendung von Metamizol und anderen Nichtopioidanalgetika bei Kindern Perioperative use of metamizole and other nonopioid analgesics in children. *Anaesthesist*. 2019;68(3):152-60.
135. Varalda DB, Motta AA. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory. *Rev Bras Alerg e Immunopatol*. 2009;32:27-34.
136. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):507-24.
137. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1):86-95.
138. Wöhrli S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int*. 2018;27(4):114-21.
139. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):414-20.

140. Ensina LF, Bastos PGA, de Lacerda AE, de Araujo CA, Camelo-Nunes I, Solé D. Comments on Balp et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(6):669-70.
141. Lobera TI, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):350-6.
142. Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. General anaesthesia-induced anaphylaxis: Impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):125-32.
143. Kemp HI, Cook TM, Thomas M, Harper NJN. UK anaesthetists' perspectives and experiences of severe perioperative anaphylaxis: NAP6 baseline survey. *Br J Anaesth*. 2017;119(1):132-9.
144. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121(1):159-71.
145. Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France seventh epidemiologic survey. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23:1133-43.
146. Fieler M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkühler K, Messroghli L, et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: a prospective, multicentre, observational, post authorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:839-43.
147. De Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez C, Andel A, Scoones GP, Huygen FJPM, et al. The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(12):1193-201.
148. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA position paper: diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):469-80.
149. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antibacterial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1496-504.
150. Robert J, Péan Y, Varon E, Bru JP, Bedos JP, Bertrand X, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(4):1020-6.
151. Garvey LH, Hunter JM. Changing culprits in perioperative anaphylaxis. *Br J Anaesth*. 2018;121(1):114-7.
152. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery and life-threatening allergic reactions: from the Report and findings of the 6th National Audit Project, Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth*. 2018 Jul;121(1):159-71.
153. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, et al. The 3 Cs of Antibiotic Allergy – Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1532-42.
154. Romano A, Warrington R. Antibiotic Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):489-506.
155. Gonzalez-Estrada A, Pien LC, Zell K, Wang XF, Lang DM. Antibiotics are an important identifiable cause of perioperative anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):101-105.e1.
156. Kuhlen JL, Camargo CA, Balekian DS, Blumenthal KG, Guyer A, Morris T, et al. Antibiotics Are the Most Commonly Identified Cause of Perioperative Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):697-704.
157. Savic LC, Garcez T, Hopkins PM, Harper NJN, Savic S. Teicoplanin allergy - An emerging problem in the anaesthetic allergy clinic. *Br J Anaesth*. 2015;115(4):595-600.
158. Penicillin Allergy in Antibiotic Resistance Workgroup. Penicillin allergy testing should be performed routinely in patients with self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):333-4.
159. Lucas M, Arnold A, Sommerfield A, Trevenen M, Braconnier L, Schilling A, et al. Antibiotic allergy labels in children are associated with adverse clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):975-82.
160. Macy E, Contreras R. Healthcare utilization and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:790-6.
161. Vorobeichik L, Weber EA, Tarshis J. Misconceptions surrounding penicillin allergy: implications for Anesthesiologists. *Anesth Analg*. 2018;127:642-9.
162. Har D, Solensky R. Penicillin and beta-lactam hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):643-66.
163. Savic LC, Khan DA, Kopac P, Clarke RC, Cooke PJ, Dewachter P, et al. Management of a surgical patient with a label of penicillin allergy: narrative review and consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):e82-e94.
164. Moussa Y, Shuster J, Matte G, Sullivan A, Goldstein RH, Cunningham D, et al. De-labeling of β -lactam allergy reduces intraoperative time and optimizes choice in antibiotic prophylaxis. *Surgery*. 2018 May 8. pii: S0039-6060(18)30127-2.
165. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Pharmacol*. 2011;71(5):647-58.
166. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: an observational study. *Allergy*. 2019;74:1157-65.
167. Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, Melchior C, Mohamed O, Ekbote A, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: a perioperative perspective. *Allergy*. 2017;72:2031-4.
168. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinowsky JM, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology*. 2014;121:272-9.
169. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:15-31.
170. Uyttebroek AP, Decuyper II, Bridts CH, Romano A, Hagendorens MM, Ebo DG, et al. Cefazolin Hypersensitivity: Toward Optimized Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1232-6.
171. Opstrup MS, Poulsen LK, Malling HJ, Jensen BM, Garvey LH. Dynamics of specific IgE in chlorhexidine allergic patients with and without accidental re-exposure. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1090-8.
172. Soetens F, Rose M, Fisher M. Timing of skin testing after a suspected anaphylactic reaction during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:1042-6.
173. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, Pichler WJ, Sabato V, Park MA, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):56-65.
174. Decuyper II, Mangodt EA, Van Gasse AL, Claesen K, Uyttebroek A, Faber M, et al. In vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity Anno 2017: Potentials and Limitations. *Drugs R D*. 2017;17(2):265-78.
175. Takazawa T, Sabato V, Ebo DG. In vitro diagnostic tests for perioperative hypersensitivity, a narrative review: potential, limitations, and perspectives. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):e117-e125.
176. Ebo DG, Faber M, Elst J, Van Gasse AL, Bridts CH, Mertens C, et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity during anesthesia: a review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1176-84.
177. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, Menezes UP, Queiroz GRS, Rodrigues AT, et al. Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(4):390-8.
178. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, Menezes UP, Queiroz GRS, Rodrigues AT, et al. Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte II: testes de provocação. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(1):7-12.

179. Sá AB, Garro LS, Fernandes FR, Rizzo MCV, Sandrin LNA, Ensina LF, et al. Recomendações para o diagnóstico de alergia ao látex. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2012;35(5):183-9.
180. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68(6):702-12.
181. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003;58:854-63.
182. Kroigaard M, Garvey LH, Menné T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth.* 2005;95(4):486-71.
183. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2017;37:629-41.
184. Garvey LH, Ebo DG, Kroigaard M, Savic S, Clarke R, Cooke P, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *Br J Anaesth.* 2019;123(1):e126-e134.
185. Melchior BLB, Kroigaard M, Garvey LH. Intravenous provocation with Neuromuscular Blocking Agents in the investigation of perioperative anaphylaxis – preliminary findings from the Danish Anaesthesia Allergy Centre (DAAC). *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(suppl 56):318.
186. van Cuilenborg VR, Hermanides J, Bos EME, Hollmann MW, Kooij FO, Terreehorst I. Awake intravenous provocation with small doses of neuromuscular blocking agent in patients with suspected allergy: experiences from the Dutch Perioperative Allergy Centre. *Br J Anaesth.* 2019;123(1):e153-e155.
187. Laxenaire MC. Management of the allergic patient. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002;21(6):93-6.
188. Fischer MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anesthetic drugs. *Drug Saf.* 2004;27(6):393-410.
189. Simmons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Org J.* 2015;8(1):32.
190. Guyer AC, Saff RR, Conroy M, Blumenthal KG, Camargo CA, Long AA, et al. Comprehensive Allergy Evaluation Is Useful in the Subsequent Care of Patients with Drug Hypersensitivity Reactions During Anesthesia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:94-100.
191. Miller J, Clough SB, Pollard RC, Misbah SA. Outcome of repeat anaesthesia after investigation for perioperative anaphylaxis. *Br J Anaesth.* 2018;120(6):1195-201.
192. Miller J, Misbah SA. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1884.
193. Szema A, Paz G, Merriam L, Stellaccio F, Jen J. Modern preoperative and intraoperative management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:338-42.
194. Levy J, Freiburger D, Roback J. Hereditary angioedema: current and emerging treatment options. *Anesth Analg.* 2010;110:127-80.
195. Aygoren-Pursun E, Martinez-Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - the natural history. *Allergy.* 2013;68:1034-9.
196. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012;67:147-57.
197. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfuhrer Z, Temesszentandrási G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. *Allergy.* 2012;67:1586-93.
198. Galan HL, Reedy MB, Starr J, Knight AB. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 1996;41:541-4.
199. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ESG, Hofstra JJ, Dallinga-Thie GM, Meijers JCM, et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2008;30(12):2314-23.
200. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Dumestre C, Pernollet M, Bonerandi JJ, et al. Acquired angioneurotic edema. Clinical and biological characteristics in 9 patients. *Presse Med.* 2000;29:640-4.
201. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(4):274-81.
202. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva R, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(1):23-48.
203. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res.* 2001;25(7):603-25.
204. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy.* 2008;63:226-32.
205. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilo MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70(7):755-63.
206. Ahmad N, Evans P, Lloyd-Thomas AR. Anesthesia in children with mastocytosis – a case based review. *Pediatr Anesth.* 2009;19:97-107.
207. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology.* 2014;120(3):753-9.
208. Escribano L, de Gonzalez Olano D, de La Hoz Caballer B, Esteban Lopez I, Sanchez Fernandez I. Mastocytosis: guias para su diagnostico y tratamiento In: Pelaez Hernandez A, Davila-Gonzalez IJ, eds. *Tratado de Alergología.* 1ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 1241-62.
209. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, Kluin-Nelemans HC, Oude Elberink HNG, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Oct;119(4):304-9.
210. Ciach K, Niedozytko M, Abacjew-Chmylko A, Pabin I, Adamski P, Leszczynska K, et al. Pregnancy and Delivery in Patients with Mastocytosis Treated at the Polish Center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *PLoS One.* 2016;11(1):e0146924.
211. Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezada Z. Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg.* 2008;107(2):422-7.
212. Sandler SG, Eder AF, Goldman M, Winters JL. The entity of immunoglobulin A-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based. *Transfusion.* 2015;55:199-204.

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

Correspondência:
Dirceu Solé
E-mail: dirceu.sole@unifesp.br

Alérgenos do gato nas alergias respiratórias: situação atual e novas perspectivas

Cat allergens in respiratory allergy: current status and new perspectives

Gustavo Falbo Wandalsen¹, Flavio Sano², Dirceu Solé¹

RESUMO

O gato é uma das principais fontes de alérgenos intradomiciliares. Evidências mostram que o contato com o gato em residências no Brasil é frequente, e está aumentando. No nosso meio, dados sobre a prevalência de sensibilização ao gato são escassos. Entre os oito alérgenos já identificados do gato, Fel d 1 é o principal, e responde por 60 a 90% de toda a reatividade IgE mediada ao animal. Fel d 1 é uma uteroglobulina sintetizada pelas glândulas salivares e sebáceas dos gatos, espalhada e aderida ao pelo do animal pelo hábito de se lamber. O diagnóstico de alergia ao gato é feito pela história de sintomas após exposição e pela presença de IgE específica. Medidas para redução do contato com os alérgenos dos gatos são difíceis de se implementar, principalmente se envolverem a remoção do animal, e não garantem benefício clínico. O tratamento farmacológico é feito com corticosteroides tópicos e sintomáticos. Imunoterapia subcutânea e sublingual têm demonstrado melhora dos sintomas nasais, oculares e brônquicos. Recentemente, foi desenvolvida uma ração para gatos suplementada com anticorpos neutralizantes IgY anti-Fel d 1 extraídos da gema do ovo de galinhas. Estudo com a ração suplementada observou redução significativa nos níveis de Fel d 1 ativo no pelo dos gatos a partir da terceira semana, e redução média de 47% ao final de 10 semanas. Estudos complementares ainda são necessários para documentar a ação dessa ração nos sintomas respiratórios de pacientes alérgicos, mas inquestionavelmente abre-se uma nova perspectiva para o manejo da alergia a gato.

Descritores: Alergia e imunologia, gatos, rinite alérgica.

ABSTRACT

Cats are a main source of indoor allergens. In Brazil, human contact with cats at home is frequent and has been increasing. In our country, data on the prevalence of cat sensitization are scarce. Among the eight cat allergens already identified, Fel d 1 is the most common one, accounting for 60% to 90% of all IgE reactivity to the animal. Fel d 1 is a uteroglobulin synthesized by the salivary and sebaceous glands of cats, which is then spread by grooming and adheres to the animal's fur. The diagnosis of cat allergy is based on history of symptoms after exposure and presence of specific IgE. Measures to reduce contact with cat allergens are difficult to implement, especially if they involve removing the animal, and do not ensure clinical benefit. Pharmacological treatment relies on topical corticosteroids and symptomatic drugs. Subcutaneous and sublingual immunotherapy has been shown to improve nasal, ocular and bronchial symptoms. Recently, cat food supplemented with neutralizing IgY anti-Fel d 1 antibodies extracted from chicken egg yolk has been developed. A study of the supplemented diet observed a significant reduction in the levels of active Fel d 1 in cat fur after three weeks and an average reduction of 47% at the end of 10 weeks. Additional studies are still needed to document the action of this diet on the respiratory symptoms of allergic patients, but it undoubtedly provides a new perspective for the management of cat allergy.

Keywords: Allergy and immunology, cats, allergic rhinitis.

Introdução

A alergia a animais de pelo (cão e gato) é universal e tem aumentado nos últimos tempos. Em países industrializados a alergia a gato é apontada como a alergia de origem animal mais comum, e afeta aproxi-

madamente 1 em cada 5 adultos em todo o mundo¹. Apesar disso, no Brasil ainda a sensibilização ao cão é a predominante^{2,3}. O convívio cada vez mais frequente e intenso com esses animais em residên-

1. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Nipo-Brasileiro, Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 29/02/2020, aceito em: 10/03/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):61-71.

cias, associado à exposição a níveis significativos de alérgenos dos mesmos em áreas onde nenhum animal está presente (casas, escolas, creches, locais de trabalho) tem contribuído para o aumento na frequência de alergias a esses animais^{1,4}.

Dados recentes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística apontam que 44,3% dos domicílios brasileiros têm pelo menos um cachorro, e que 17,7% ou 11,5 milhões de unidades têm pelo menos um gato, sobretudo nas regiões Norte (22,7%) e Nordeste (23,6%)^{2,3}. Segundo outro documento, a população de gatos em domicílios brasileiros foi estimada em 22,1 milhões, o que representa aproximadamente 1,9 gato por domicílio⁵.

Além dos donos dos animais e seus familiares, os profissionais envolvidos no cuidado e na pesquisa com esses animais são um grupo de risco, e podem representar até um terço dos pacientes sensibilizados, com perdas de dias de trabalho e mesmo asma profissional^{1,4,6}.

Epidemiologia da sensibilização a gato

A prevalência de sensibilização a animais de estimação, sobretudo mamíferos com pelo, tem sido cada vez maior e variável segundo o local de estudo. Vários fatores podem justificar essa variabilidade de resultados: local do estudo, carga genética e tipo de população estudada (alérgica, não alérgica), idade, carga de exposição, tempo de exposição aos animais, método de aferição da sensibilização (testes cutâneos, IgE sérica específica), entre outros.

Estudo alemão com adultos saudáveis observou que 7,0% deles estavam sensibilizados a gato⁷. Por outro lado, estudo europeu em adultos com suspeita de alergia a inalantes documentou ser a prevalência de sensibilização a gatos em 26%⁸.

Nos Estados Unidos, em crianças maiores de 6 anos a frequência de sensibilização a gato revelou ser 12,1%⁹. Em crianças e adolescentes alemães a taxa de sensibilização foi 8,1%, e avaliando-se com relação à faixa etária, a sensibilização a gato variou de 5,7% entre as crianças, e 17,2% entre os adolescentes¹⁰.

No Brasil esses dados são escassos, e na sua maioria foram obtidos a partir de amostras populacionais pequenas e/ou de pacientes com suspeita de doença alérgica. Empregando-se os testes cutâneos de leitura imediata com extrato de epitélio de gato para o diagnóstico em crianças e adolescentes, obteve-se taxas entre 3,2% e 28,7%¹¹⁻¹⁴. Em adultos

com suspeita de doença alérgica, a prevalência de sensibilização ao gato observada variou entre 20% e 26,2%^{15,16}.

Empregando-se a pesquisa de IgE específica ao Fel d 1, alérgeno principal do gato, em pacientes com doenças alérgicas e controles não alérgicos menores de 12 anos de vida, documentou-se ser a prevalência de sensibilização 12,3% entre os alérgicos, e 8,1% entre os controles¹⁷. Passados 12 anos, o mesmo protocolo foi realizado, e houve incremento para 29,9% e 15,3%, respectivamente¹⁸. A mudança de hábitos quanto à posse de gatos pode ser a explicação para esse aumento.

Alérgenos do gato (Fel d 1 e outros)

A Organização Mundial da Saúde e o Subcomitê de Nomenclatura de Alérgenos da União Internacional de Sociedades de Imunologia identificaram e registraram oito alérgenos derivados de gatos (*Felis domesticus*)^{19,20} (Tabela 1). Esses alérgenos são identificados pela denominação Fel d seguida pelo número 1 a 8, de acordo com a ordem da sua identificação. Os alérgenos principais do gato são Fel d 1 e Fel d 4, embora o significado clínico do Fel d 4 seja desconhecido^{4,21}.

O Fel d 1 é uma uteroglobulina e responde por 60% a 90% de toda a reatividade IgE mediada ao pelo do gato²². Os demais alérgenos são apresentados na Tabela 1. Embora a monossensibilização por Fel d 1 seja comum, indivíduos sensibilizados a Fel d 2 (albumina sérica) e Fel d 4 (lipocalina) são usualmente sensibilizados ao Fel d 1^{21,23}. A presença de alérgenos tipo lipocalina (Fel d 4 e Fel d 7; *Cannis familiares*: Can f 1, Can f 2, Can f 4 e Can f 6; *Equus caballus*, Equ c 1 e Equ c 2) e albumina (Fel d 2, Can f 3 e Equ c 3) em outros animais mamíferos é a justificativa para a presença de reação cruzada entre eles^{21,23}.

Independentemente da raça, idade, comprimento do pelo, peso corporal, viver dentro ou fora de casa, não há gato livre de alérgeno ou hipoalergênico, uma vez que todos produzem Fel d 1^{4,19,25}. Todos os gatos produzem quantidades significativas de Fel d 1, principalmente pelas glândulas salivares e sebáceas, urina de machos e, em menor quantidade, pelas glândulas lacrimais e anais^{19,26,27}.

A produção de Fel d 1 é variável de animal para animal, assim como para o mesmo animal no decorrer do tempo²⁸. Gatos machos produzem três a cinco vezes menos Fel d 1 após castração e, se tratados com

testosterona, voltam a atingir níveis pré-castração, reforçando a possibilidade de influência da testosterona sobre a produção de Fel d 1^{19,29}.

Desconhece-se a função biológica do Fel d 1, entretanto, cogita-se a de feromônio/sinalização química^{19,30}. A descamação da pele do *Felis domesticus* elimina partículas de 2 a 5 µm de diâmetro que contém o alérgeno Fel d 1, que permanece longo período em suspensão, principalmente em ambientes mal ventilados, mantendo sua potência alergênica por mais de 20 semanas, mesmo após a remoção do animal^{6,31,32}. O Fel d 1 é transferido passivamente às roupas, pela aderência das partículas que o contém, e assim pode ser transferido a locais em que o animal não esteja presente, por donos dos mesmos^{19,33}. Por conta disso é um alérgeno ubíquo, documentado em residências sem gatos, veículos particulares, trans-

porte público e edifícios públicos em níveis ($\geq 8 \mu\text{g}$ Fel d 1 por grama de poeira) que excedem o valor limite associado à sensibilização^{6,19,32-36}. Estudos que quantificaram os níveis de Fel d 1 em escolas mostraram que apesar de detectáveis, em geral, são baixos e podem não induzir sintomas³⁷⁻³⁹.

Papel dos alérgenos do gato na asma e rinite

Estudos epidemiológicos têm mostrado que a presença de alérgenos de animais em ambientes internos tem sido associada a aumento de risco de desenvolvimento de sintomas alérgicos. A exposição a 8 µg por grama de poeira ou mais de Fel d 1 tem sido identificada como fator de risco para sensibilização ao gato⁴⁰, bem como capaz de provocar a exacerbação de sintomas alérgicos em indivíduos sensibilizados⁴¹⁻⁴².

Tabela 1

Frequência de sensibilização humana a alérgenos derivados de animais de pelo^{4,19}

Alérgeno	Nome bioquímico	Fonte	Frequência de sensibilização	Reatividade cruzada	Glicolisação
Fel d 1	Uteroglobina	Saliva	60%-100%	Resposta elevada ao Fel d 1 entre crianças com asma	Sim
Fel d 2	Albumina sérica	Soro, pelo, urina	14%-54%	Risco alto de reação cruzada com outras albuminas séricas: Can f 3, Equ c 3	Não
Fel d 3	Cistatina	Pelo	10%		Sim ^a
Fel d 4	Lipocalina	Saliva	63%	Risco moderado de reação cruzada com Can f 6 e Equ c 1	Sim ^a
Fel d 5	Immunoglobulina A	Soro, saliva	38%		Sim
Fel d 6	Immunoglobulina M	Soro, saliva	Desconhecido		Sim
Fel d 7	Lipocalina proteína glândula de Ebner	Saliva	38%	Risco alto de reação cruzada com Can f 1	Sim
Fel d 8	Proteína laterina símile	Saliva	19%		Não ^a

^a Presença ou ausência de glicolisação deduzida por análise de sequência, não por evidência experimental.

Can f = *Canis familiaris*, Equ c = *Equus caballus*.

O momento em que ocorre essa exposição parece ser crítico para a indução de sensibilização e o desenvolvimento de doença alérgica. Admite-se que se a exposição ao gato/cão ocorrer durante o primeiro ano de vida, aliada a outros fatores de risco genéticos e ambientais, poderá haver diminuição do risco de desenvolver doença alérgica ou mesmo asma alérgica⁴³⁻⁴⁵. Se a exposição ocorrer após o primeiro ano de idade, o risco de sensibilização e desenvolvimento de uma doença alérgica parece estar aumentado⁴⁴⁻⁴⁸.

Estudos epidemiológicos têm documentado relação positiva entre exposição a gato e desenvolvimento de asma⁴⁹⁻⁵¹, bem como asma grave⁵². Por outro lado, a presença de sensibilização ao gato tem sido associada de modo mais efetivo ao desenvolvimento de alergia o gato (asma, rinite, conjuntivite).

Coorte de nascimento avaliou a sensibilização ao Fel d 1 (testes cutâneos e determinação de níveis séricos de IgE específica) durante a infância e o aparecimento de alergia a gato aos 16 anos de idade. A sensibilização ao Fel d 1 e a polissensibilização a três ou mais alérgenos do gato, além do Fel d 1, foi o melhor preditor para o desenvolvimento de alergia ao gato na adolescência e à reatividade cruzada com os alérgenos do cão⁵³. Estudo com adultos brasileiros e chilenos revelou associação significativa entre sensibilização a gato e frequência de asma e rinoconjuntivite. O risco relativo de desenvolver asma e rinoconjuntivite foi, em média, seis vezes mais elevados quando comparados à sensibilização aos ácaros do pó doméstico⁵⁴. A sensibilização ao alérgeno maior do gato, o Fel d 1, é marcador específico de alergia ao gato, pois é o componente mais prevalente em indivíduos mono e polissensibilizados^{1,4,23}, e os pacientes quando a ele expostos podem apresentar sintomas de rinite, asma e/ou conjuntivite^{1,4}.

É comum que pacientes sensibilizados a alérgenos de gato sejam sensibilizados a outros animais, como cão, cavalo, cobaia, entre outros^{1,4,23}. Comenta-se que 75% dos indivíduos sensibilizados a um animal de estimação têm 14 vezes mais chances de serem sensibilizados a outros alérgenos, sobretudo de outros animais²⁸. A possibilidade de reatividade cruzada entre alérgenos de cães e gatos torna o diagnóstico resolvido por componentes como essencial²¹. Com relação aos padrões de reatividade cruzada mais significativos entre cães, gatos e outros mamíferos, pode-se afirmar que:

- algumas lipocalinas têm até 60% de identidade na sequência de aminoácidos, o que explica a reatividade cruzada entre eles, por exemplo Can f 6 (cão), Equ 1 (cavalo), Fel d 4 (gato), Ory c 4 (coelho), Mus m 1 (camundongo) e Rat n 1 (rato)^{55,56};
- Imunoglobulina E sérica específica (sIgE) ao Fel d 1 está presente em 95% dos pacientes que são alérgicos a gatos, assim como em outras famílias de felinos, tais com tigres, jaguares, pumas e leões⁹;
- sIgE ao Can f 6 está presente em 38% dos pacientes sensibilizados a cães, entretanto, aparece em 60% dos pacientes sensibilizados a ambos cães e gatos e pode ser relacionado a sua identidade com o Fel d 4²²;
- embora tenham grande similaridade estrutural, o Can f 2 e Equ c 1 não mostram reatividade cruzada²²;
- a sequência de amino-ácidos do Can f 6 e do Equ c 1 têm 57% de identidade²²;
- Can f 1 tem reatividade cruzada com a lipocalina da lágrima humana²²;
- Can f 5 tem homologia parcial com o antígeno prostático específico (PSA) por pertencer à família da calecreína⁵⁵. Especula-se que a sensibilização prévia ao Can f 5 possa estar associada à maior propensão de manifestar reações alérgicas ao fluido seminal humano⁵⁶.

Frequentemente alérgicos a gato mostram-se sensibilizados a cães e outros animais. A homologia e/ou similaridade estrutural dos diferentes alérgenos de cães e gatos (albuminas e lipocalinas) explicam a reatividade cruzada entre eles e com outros mamíferos. Eles também explicam parcialmente a presença de sensibilização simultânea a cães, gatos e outros mamíferos mesmo na ausência de exposição a esses animais. O Fel d 1 não esboça reatividade cruzada com alérgenos de outros animais, assim quando presente, a cossensibilização é mais provável. Pacientes polissensibilizados a gato têm níveis mais elevados de IgE e sintomas mais frequentemente que os monossensibilizados^{23,53}. Asma atual e sintomas de asma após contato com gato estão associados a cossensibilização ao Fel d 1 e Fel d 4⁵⁷.

Os indivíduos sensibilizados a gato mostram grau elevado de heterogeneidade segundo o grupo de sensibilização. Cada um deles (monossensibilizado,

sensibilizado ao Fel d 1, polissensibilizados) está associado a risco substancial de asma, rinite e associação asma e rinite sem haver, no entanto, aumento das exacerbações por asma, valores previstos de VEF₁, idas à emergência, ou uso regular de esteroides^{58,59}. Crianças com asma grave tinham níveis elevados de IgE ao cão, gato e cavalo. O emprego do diagnóstico molecular para pacientes com asma grave e sensibilizados a cão, gato e cavalo possibilitou revelar a polissensibilização a vários componentes alergênicos entre esses pacientes⁶⁰.

Diagnóstico da alergia ao gato

Pacientes alérgicos ao gato com manifestações clinicamente relevantes geralmente apresentam reações de hipersensibilidade, reprodutíveis, à exposição aos antígenos do gato, em concentrações toleráveis pela maioria dos indivíduos não alérgicos^{4,6}.

Faz parte do diagnóstico a obtenção de uma boa história clínica relacionada à exposição e suspeita da sensibilização. A sensibilização alérgica é identificada pela presença de IgE específica, que pode ser investigada pelo teste cutâneo de leitura imediata (TCHI) com os alérgenos específicos, ou pela detecção de IgE sérica específica^{4,6}. Mesmo sendo positivos qualquer um dos exames, o diagnóstico de alergia só será confirmado se houver manifestações clínicas alérgicas quando o paciente for exposto ao animal.

Os extratos utilizados na realização dos TCHI para o diagnóstico da alergia ao gato são extraídos de diversas fontes naturais, como pelos, saliva, urina e/ou epitélio e contêm quantidade variada de proteínas, alergênicas ou não^{61,62}. A utilização de extratos padronizados é recomendada para aumentar a comparabilidade e consistência entre os alérgenos fornecidos por diversos fabricantes^{61,62}. O teste é barato, simples e rápido de ser realizado, e deve ser utilizado como teste inicial.

A determinação dos níveis séricos de IgE específica é recomendada particularmente quando os sintomas do paciente e o resultado do TCHI são contraditórios, especialmente antes de se iniciar imunoterapia alérgeno específica^{8,9}. No caso dos gatos, a determinação da IgE específica é um teste altamente sensível, mas existe a probabilidade de resultados falso-positivos; desta forma, se torna um método com menor acurácia do que os TCHI^{8,9,19,20}.

A aquisição do diagnóstico molecular na última década tem facilitado o manejo de pacientes alérgi-

cos de maneira geral. Nele são utilizados alérgenos purificados ou recombinantes, além de componentes da proteína fonte^{63,64}. A purificação e caracterização do componente proteico Fel d 1 do gato ocorreu em 1973, por Ohman et al.⁶⁵. Esta descoberta propiciou a mensuração de anticorpos classe específica e a realização do diagnóstico laboratorial sérico da sensibilização ao gato¹.

O diagnóstico molecular possui vantagens claras sobre a utilização de extratos totais, especialmente em indivíduos polissensibilizados, sendo capaz de distinguir sensibilização específica real de uma sensibilização devida à reatividade cruzada⁶⁴. É de grande valia na recomendação de se evitar um alérgeno específico e na determinação de uma imunoterapia mais exata. Sua mensuração pode ser útil na predição de sintomas clínicos e sua gravidade^{60,66}. É a proteína dominante e determinante na detecção da alergenidade, e cerca de 96% dos pacientes com sintomas clínicos relacionados aos gatos reagem a ela⁶⁷.

Existem partículas maiores (> 9 µm) e menores (< 4,7 µm) que podem ser carregadas pelo ar. Entretanto, as partículas menores podem ficar em suspensão por alguns dias³⁸, sendo capazes de atingir brônquios de pequenos calibres e induzir asma^{21,27}.

Cerca de 93% dos indivíduos que manifestam sintomas à exposição ao gato têm teste cutâneo positivo³¹. A correlação entre os sintomas clínicos e o teste alérgico positivo mostra sensibilidade, especificidade e acurácia de 0,9 para todos os índices⁶⁸.

A concordância entre o TCHI e a dosagem de IgE sérica específica foi de 94% pelo Phadebas RAST³⁴, e de 91% quando realizado pelo Pharmacia CAP System⁶⁹.

Os testes de provocação brônquica, nasal e ocular não são utilizados na prática clínica, sendo realizados apenas em pesquisas. Esses testes avaliam clinicamente a reatividade aos alérgenos nos órgãos específicos, à semelhança de uma exposição natural⁶⁶.

Mais recentes, testes de provocação nasal em indivíduos com teste cutâneo negativo e IgE específica indetectável, identificaram a produção de IgE específica no nariz, sugerindo que esses indivíduos poderiam estar apresentando a indução da rinite alérgica local⁷⁰.

Abordagem terapêutica da alergia ao gato

Medidas de como evitar o contato com os alérgenos dos gatos incluem: remover o animal da resi-

dência^{25,27,71}, banhá-lo regularmente^{25,72}, mantê-lo fora do quarto^{27,73,74}, uso de purificadores de ar com filtro HEPA⁷⁵, uso regular de aspiradores de pó de alta eficiência²⁷, uso de capas de colchões e travesseiros^{27,76}, remoção de almofadas ou outros itens que podem servir de reservatórios²⁷, uso de alvejantes e ácido tânico⁷⁷, uso de fluxo laminar de temperatura controlada durante o período noturno⁷⁸, aplicações de loções tópicas nos pelos dos animais e a combinação de várias destas medidas²⁷.

Apesar da remoção do animal da residência ser a medida mais comumente recomendada, ela geralmente é muito difícil de ser aceita pelos pacientes. Desta forma, as medidas e tentativas de diminuir a quantidade de alérgenos do ambiente, embora algumas vezes pouco eficazes, se tornam as mais praticadas. Estas medidas devem ser recomendadas conjuntamente e mantidas ao longo do tempo, apesar de não garantirem benefício clínico ou diminuição da evolução da doença. Convém lembrar que os alérgenos são bastante estáveis e podem persistir no ambiente por até 6 meses^{21,22,64}.

Fel d 1 tem sido encontrado em escolas e lares onde não existem gatos⁹. Os alérgenos dos gatos podem ser transportados das casas onde esses animais habitam a espaços públicos onde eles não existam, sobretudo por populações em que estes *pets* sejam mais comuns⁷⁴. A abrangência do contato indireto é significativa, uma vez que a prevalência da alergia a gatos em pacientes que nunca tiveram gato em suas residências seja em torno de 34%⁷⁹. Casas com gatos podem apresentar altas concentrações de antígenos do gato, mesmo se o animal não estiver presente o tempo todo e os pacientes podem desenvolver sintomas mesmo na ausência dos animais⁷⁹. Exposições por um tempo prolongado aos alérgenos em uma dose relativamente pequena podem levar a alterações na saúde respiratória dos indivíduos atópicos, mesmo sem provocar sintomas perceptivos⁸⁰.

O tratamento sintomático com anti-histamínicos e a utilização tópica de corticosteroides são utilizados quando os sintomas ainda persistem, apesar das tentativas de se evitar o contato com os alérgenos do animal⁶.

A imunoterapia subcutânea (SCIT) e a sublingual (SLIT) com os antígenos do gato consistem na introdução lenta e gradual de doses crescentes de alérgenos por um tempo de 3 a 5 anos. Estão associadas a mudanças na função das células T sugerindo uma transição do perfil fenotípico T helper

2 (Th2) para perfil T helper 1 (Th1) e indução de células T regulatórias⁸¹.

A SCIT com extratos de gato tem demonstrado melhora estatisticamente significativa nos sintomas oculares, nasais e brônquicos em indivíduos com rinoconjuntivite e asma ao gato após 12 meses de tratamento⁸²⁻⁸⁴, bem como aumento significativo, dose dependente, da IgG total e IgG4; e redução da resposta no TCHI^{88,85,86}. Estudos em crianças demonstraram resultados semelhantes^{82,87}.

SLIT com extratos de gato tem demonstrado melhora dos sintomas nasais, oculares e brônquicos em adultos, após 12 meses de tratamento⁸⁸.

Os chamados animais “hipoalergênicos” com menos pelos ou menor produção de Fel d 1 têm sido citados²⁵. Entretanto, estas alterações nos fenótipos dos gatos não garantem a eliminação de antígenos menores presentes na saliva, e que participam do desencadeamento de sintomas clínicos²⁷.

Não existem evidências científicas que suportem a indicação da opção de gatos hipoalergênicos, uma vez que não foram encontradas evidências significantes no nível de alérgenos encontrados nos ambientes frequentados por gatos hipoalergênicos ou não^{25,27,72}.

Novas perspectivas na abordagem da alergia ao gato

A presença de um animal doméstico no domicílio pode se associar a vários benefícios psicológicos e de saúde, incluindo a redução da pressão arterial, da sensação de solidão, melhoria no controle da depressão e maior facilidade na manutenção/perda de peso⁸⁹. Famílias que possuem um animal doméstico, como o gato, usualmente desenvolvem um forte vínculo emocional com o animal, e a sua remoção do domicílio em função da alergia muitas vezes é difícil e traumática para a família⁹⁰.

Diversas tentativas de diminuir a alergenidade dos gatos ou de neutralizar seus alérgenos já foram feitas visando a melhor coexistência de pessoas alérgicas com seus gatos, e incluem mudanças na composição da dieta e a própria imunização dos gatos ao Fel d 1⁹⁰. Entre essas tentativas, se destaca a iniciativa de desenvolver anticorpos neutralizantes capazes de bloquear os epítomos do Fel d 1 e impossibilitar sua ligação com a IgE e o subsequente desencadeamento de sintomas alérgicos⁹¹.

Fel d 1 é uma proteína tetramérica com características conformacionais específicas, sendo composta por dois heterodímeros, cada um com duas cadeias distintas (Figura 1A)⁹⁰. Essa conformação do Fel d 1 é importante para a alergenicidade da proteína que possui pelo menos três epítomos conhecidos e explica, pelo menos em parte, o motivo do maior sucesso dos anticorpos neutralizantes policlonais do que dos monoclonais⁹⁰.

Recentemente foram desenvolvidos anticorpos neutralizantes para Fel d 1 na galinha (Figura 1B)⁹¹. Esses anticorpos da classe IgY (equivalente da IgG dos mamíferos nas aves) são naturalmente encontrados no soro e na gema do ovo de galinhas expostas ao alérgeno, e podem ser estimulados com a exposição do animal ao alérgeno⁹¹. Assim, grandes quantidades de anticorpos IgY anti-Fel d 1 podem ser retirados da gema do ovo, purificados e adicionados à ração do gato⁹¹. Na medicina veterinária, anticorpos originados do ovo da galinha são considerados seguros e eficazes para administração oral a animais domésticos⁹¹.

No gato, as maiores concentrações de Fel d 1 são encontradas na saliva, produzidas pelas glândulas salivares. Pelo hábito do gato de se lamber, esse alérgeno é espalhado e aderido ao pelo do animal⁹¹.

Em um ensaio inicial, ração com adição de anticorpo IgY anti-Fel d 1 foi dada a seis gatos por seis semanas. Saliva dos gatos foram coletadas quatro vezes ao dia (pós-alimentação) e cinco vezes por semana, antes (2 semanas) e durante a administração da ração suplementada⁹¹. Foi observada redução significativa

das concentrações de Fel d 1 imunologicamente ativo a partir da segunda semana de alimentação com a ração suplementada com anticorpos neutralizantes, com redução média de 30%⁹¹. Em seguida, os autores alimentaram 20 gatos por quatro semanas com ração suplementada (11 gatos) ou com ração controle (9 gatos). Observou-se redução significativa nos níveis de Fel d 1 ativos na saliva a partir da terceira semana de alimentação suplementada, com redução média de 24%. Dos 11 gatos alimentados com a ração teste, 9 apresentaram diminuição de pelo menos 20% nos níveis de Fel d 1 ativos⁹¹.

Estudo posterior do mesmo grupo avaliou os níveis de Fel d 1 ativo no pelo de 105 gatos alimentados por 10 semanas com ração contendo IgY anti-Fel d 1⁹². Redução significativa nos níveis de Fel d 1 ativo foi encontrada a partir da terceira semana. Ao final das 10 semanas houve redução média de 47% (variação de 33% a 71%), conforme mostrado na Tabela 2. Gatos com maiores níveis de Fel d 1 apresentaram as maiores reduções nos níveis de Fel d 1 ativo⁹². Do total, 86% dos gatos apresentaram diminuição dos níveis de Fel d 1 ativo de pelo menos 30%, e metade dos gatos tiveram redução de pelo menos 50%. Não houve diferenças no peso dos gatos com a ração teste, e não foram observados problemas de saúde associados a ela⁹².

Em relação à saúde dos gatos, não foram observados efeitos adversos em parâmetros clínicos e em testes laboratoriais (incluindo possíveis efeitos mutagênicos) em gatos alimentados com ração suplementada com IgY anti-Fel d 1 por 26 semanas⁹³.

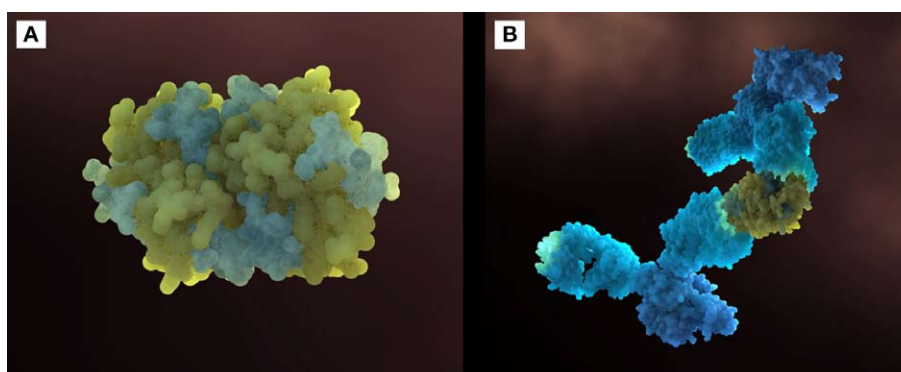


Figura 1
Configuração tridimensional da proteína de Fel d 1 (A) e estrutura formada por Fel d 1 após ligação com dois anticorpos IgY anti-Fel d 1 (B). Fonte: Purina Institute

Tabela 2

Níveis médios de Fel d 1 ativo nos gatos durante alimentação com ração contendo IgY anti-Fel d 1

Semana de estudo	Peso dos animais (kg)		Fel d 1 ativo (µg/g pelo)	
	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão
Basal	3,74	0,04	222,01	12,81
1 ^a	3,78	0,06	186,24	25,67
2 ^a	3,77	0,06	195,38	20,49
3 ^a	3,78	0,06	107,59*	11,44
4 ^a	3,78	0,06	145,12*	20,47
5 ^a	3,77	0,06	143,80*	17,64
6 ^a	3,77	0,06	90,79*	9,86
7 ^a	3,76	0,07	79,42*	6,91
8 ^a	3,74	0,07	133,51*	16,83
9 ^a	3,75	0,07	73,33*	12,15
10 ^a	3,74	0,07	133,38*	16,56

Adaptado de Satyaraj et al.⁹².

* p < 0,01 em relação ao basal.

Ainda não são disponíveis estudos robustos sobre os efeitos da redução dos níveis de Fel d 1 com a ração suplementada com IgY anti-Fel d 1 sobre a saúde de pacientes alérgicos ao gato. Estudo apresentado no último congresso da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI, 2019) avaliou a resposta de 15 pacientes alérgicos ao gato após provocação com cobertores de gatos alimentados com ração controle ou ração suplementada com IgY anti-Fel d 1 em câmaras de desencadeamento⁹⁴. Em comparação ao desencadeamento inicial (realizado para documentar a alergia ao gato), foi observada redução no escore total de sintomas nasais e no escore de alguns sintomas oculares após provocação com cobertores de gatos alimentados com ração suplementada⁹⁴.

Especula-se que não seria necessário a eliminação total dos níveis de Fel d 1 no domicílio para melhora dos sintomas dos pacientes alérgicos ao gato, mas sim a redução dos seus níveis abaixo de um limiar capaz de induzir resposta clínica⁹⁰. Estudos complementares ainda são necessários para documentar de forma consistente a ação dessa ração no controle dos sintomas respiratórios de pacientes alérgicos, mas inquestionavelmente abre-se uma nova perspectiva para o manejo da alergia a gato.

Referências

1. Satyaraj E, Wedner HJ, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: a transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy*. 2019;74(sup 107):5-17.
2. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. 2013. Animais de estimação. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>. Acessado em: outubro/2019.
3. População de animais de estimação no Brasil. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-tematicas/insumos-agropecuarios/anos-anteriores/ibge-populacao-de-animais-de-estimacao-no-brasil-2013-abinpet-79.pdf>. Acessado em: outubro/2019.
4. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolín-Amerigo D, González-Mancebo E, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018;73(6):1206-22.
5. Levantamento posterior entre 2013 e 2018 aponta aumento de 8,2% no número de Gatos em lares brasileiros (gatos podem superar cães com animais de estimação no Brasil. Disponível em: <https://tribunadejundiai.com.br/mais/mundo-pet/gatos-podem-superar-caes-como-animais-de-estimacao-no-brasil-diz-estudo/>. Acessado em: outubro/2019.
6. Chan SK, Leung D. Dog and cat allergies: current state of diagnostic approaches and challenges. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10:97-105.
7. Haftenberger M, Laußmann D, Ellert U, Kalcklösch M, Langen U, Schlaud M, et al. Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food allergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56:687-97.
8. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindselev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009;64:1498-506.

9. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J, et al. Allergy to furry animals: new insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:616-25.
10. Schmitz R, Ellert U, Kalklosch M, Dahm S, Thamm M. Patterns of sensitization to inhalant and food allergens – findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162:263-70.
11. Rizzo MCFV, Solé D, Rizzo A, Holanda MA, Rios JB, Wandalsen NF, et al. Atopic disease in Brazilian children - etiologic multicentric study. *J Pediatr (Rio J)*. 1995;71(1):31-5.
12. Pastorino AC, Kuschner FC, Arruda LK, Casagrande RR, de Souza RG, Dias GA, et al. Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(1):9-16.
13. Sarinho EC, Mariano J, Sarinho SW, Medeiros D, Rizzo JA, Almerinda RS, et al. Sensitisation to aeroallergens among asthmatic and non-asthmatic adolescents living in a poor region in the Northeast of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(5):239-43.
14. Baldaçara RP, Fernandes M de F, Baldaçara L, Aun WT, Mello JF, Pires MC. Prevalence of allergen sensitization, most important allergens and factors associated with atopy in children. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(5):301-8.
15. Galvão CES, Graudenz GS, Kalil J, Castro FFM. Sensitization to cat allergen and its association with respiratory allergies: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(5):488-90.
16. Maniglia SF, Tsuru FM, Santos VC, Ueda DM. Sensitization Profile to Allergens in Patients Using Multi-Test II. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014;18:391-7.
17. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V, et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. *Allergy Project-PROAL. J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):203-10.
18. Aranda CS, Cocco RR, Pierotti FF, Mallozi MC, Franco JM, Porto A, et al. Increased sensitization to several allergens over a 12-year period in Brazilian children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):321-4.
19. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, Michaud E, Fauquert JL, Caillaud D, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(1):14.
20. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature: Fel d 1. Disponível em: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=319>. Acessado em: outubro/2019.
21. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(Suppl 23):1-250.
22. Nilsson OB, van Hage M, Gronlund H. Mammalian-derived respiratory allergens - implications for diagnosis and therapy of individuals allergic to furry animals. *Methods*. 2014;66:86-95.
23. Suzuki S, Nwaru BI, Ekerljung L, Sjölander S, Mincheva R, Rönmark EP, et al. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:495-505.
24. Käck U, Asarnej A, Grönlund H, Borres MP, van Hage M, Lilja G, et al. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(4):1113-20.
25. Butt A, Rashid D, Lockey RF. Do hypoallergenic cats and dogs exist? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:74-6.
26. Platts-Mills T, Vervloet D, Thomas W, Aalberse R, Chapman M. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:S2-S24.
27. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, Phipatanakul W, Matsui E, Barnes C, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter—furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:223.e11-15.
28. Bastien BC, Gardner C, Satyaraj E. Influence of time and phenotype on salivary Fel d 1 in domestic short hair cats. *J Feline Med Surg*. 2019;21(10):867-74.
29. Morris DO. Human allergy to environmental pet danders: a public health perspective. *Vet Derm*. 2010;21:441-9.
30. Jalil-Colome J, de Andrade AD, Birnbaum J, Casanova D, Mège JL, Lanteaume A, et al. Sex difference in Fel d 1 allergen production. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:165-8.
31. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(4):730-4.
32. Kelly SM, Karsh J, Marcelo J, Boeckh D, Stepner N, Santone B, et al. Fel d 1 and Fel d 4 levels in cat fur, saliva and urine. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1990-2.
33. Zahradnik E, Raulf M. Respiratory allergens from furred mammals: environmental and occupational exposure. *Vet Sci*. 2017;4:38.
34. Grant T, Rule AM, Koehler K, Wood RA, Matsui EC. Sampling devices for indoor allergen exposure: pros and cons. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19:9.
35. Sander I, Lotz A, Neumann HD, Czibor C, Flagge A, Zahradnik E, et al. Indoor allergen levels in settled airborne dust are higher in day-care centers than at home. *Allergy*. 2018;73(6):1263-75.
36. Esty B, Phipatanakul W. School exposure and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(5):482-7.
37. Rullo VE, Rizzo MC, Arruda LK, Solé D, Naspitz CK. Daycare centers and schools as sources of exposure to mites, cockroach, and endotoxin in the city of São Paulo, Brazil. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(4):582-8.
38. Permaul P, Hoffman E, Fu C, Sheehan W, Baxi S, Gaffin J, et al. Allergens in urban schools and homes of children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(6):543-9.
39. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglund N, Renström A, Hedrén M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:694-8.
40. Tranter DC. Indoor allergens in settled school dust: a review of findings and significant factors. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(2):126-36.
41. Gelber LE, Seltzer LH, Bouzoukis JK, Pollart SM, Chapman MD, Platts-Mills TA. Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(3):573-8.
42. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(4):449-56.
43. Almqvist C, Garden F, Kemp AS, Quiang L, Crisafulli D, Tovey ER, et al. Effects of early cat or dog ownership on sensitisation and asthma in a high-risk cohort without disease-related modification of exposure. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(2):171-8.
44. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, Hosking CS, Abramson MJ, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:176484.
45. Collin SM, Granell R, Westgarth C, Murray J, Paul E, Sterne JA, et al. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:200-10.
46. Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(2):128-35.
47. Park YB, Mo EK, Lee JY, Kim JH, Kim CH, Hyun IG, et al. Association between pet ownership and the sensitization to pet allergens in adults with various allergic diseases. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5:295-300.

48. Pyrhonen K, Nayha S, Laara E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:247-55.
49. Schafer T, Stieger B, Polzius R, Krauspe A. Associations between cat keeping, allergen exposure, allergic sensitization and atopic diseases: results from the Children of Lubeck Allergy and Environment Study (KLAUS). *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(4):353-7.
50. Moncayo AL, Vaca M, Oviedo G, Erazo S, Qinzó I, Fiaccone RL, et al. Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador. *Thorax.* 2010;65(5):409-16.
51. Freitas MS, Monteiro JCS, Camelo-Nunes IC, Solé D. Prevalence of Asthma Symptoms and Associated Factors in Schoolchildren from Brazilian Amazon Islands. *J Asthma.* 2012;49(6):600-5.
52. Gent JF, Belanger K, Triche EW, Bracken MB, Beckett WS, Leaderer BP. Association of pediatric asthma severity with exposure to common household dust allergens. *Environ Res.* 2009;109(6):768-74.
53. Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):813-21.
54. Rona RJ, Vargas C, Vianna EO, Bustos P, Bettiol H, Amigo H, et al. Impact of specific sensitization on asthma and rhinitis in young Brazilian and Chilean adults. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(11):1778-86.
55. Hentges F, Leonard C, Arumugam K, Hilger C. Immune responses to inhalant Mammalian allergens. *Front Immunol.* 2014;5:234.
56. Nilsson OB, Binnmyr J, Zoltowska A, Saarne T, van Hage M, Gronlund H. Characterization of the dog lipocalin allergen Can f 6: the role in cross-reactivity with cat and horse. *Allergy.* 2012;67:751-7.
57. Basagana M, Bartolome B, Pastor C, Torres F, Alonso R, Vivanco F, et al. Allergy to human seminal fluid: cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:233-9.
58. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, Mattsson L, Borres MP, Ronmark E. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):557-63.
59. Nwaru BI, Suzuki S, Ekerljung L, Sjölander S, Mincheva R, Rönmark EP, et al. Furry animal allergen component sensitization and clinical outcomes in adult asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1230-8.
60. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, Borres MP, Gronlund H, Hedlin G. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):187-92.
61. Martinez A, Martinez J, Sanz ML, Bartolom. B, Palacios R. Dander is the best epithelial source for dog allergenic extract preparations. *Allergy.* 1994;49:664-7.
62. Curin M, Reininger R, Swoboda I, Focke M, Valenta R, Spitzauer S. Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154:258-63.
63. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy.* 1999;29:896-904.
64. Liccardi G, Bilo MB, Manzi F, Piccolo A, Di Maro E, Salzillo A. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47:163-7.
65. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, Hosking CS, Abramson MJ, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:176484.
66. Scadding GW, Eifan A, Penagos M, Dumitru A, Switzer A, McMahon O, et al. Local and systemic effects of cat allergen nasal provocation. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:613-23.
67. Perfetti L, Hebert J, Lapalme Y, Ghezzi H, Gautrin D, Malo JL. Changes in IgE-mediated allergy to ubiquitous inhalants after removal from or diminution of exposure to the agent causing occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:66-73.
68. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86:766-74.
69. Gleeson M, Cripps AW, Hensley MJ, Wlodarczyk JH, Henry RL, Clancy RL. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy.* 1996;26:697-702.
70. Rondón C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1460-7.
71. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD002989.
72. Vredegoor DW, Willemse T, Chapman MD, Heederik DJ, Krop EJ. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenic. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:904-9.
73. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herman EJ, Ferdinands JM, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med.* 2011;41:S5-32.
74. Custovic A, Green R, Fletcher A, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:94-8.
75. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:115-20.
76. Krouse HJ. Environmental controls and avoidance measures. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4 Suppl 2:S32-34.
77. Barnes CS, Kennedy K, Johnson L, Forrest E, Gard L, Pacheco F, et al. Use of dilute sodium hypochlorite spray and home cleaning to reduce indoor allergen levels and improve asthma health parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:551-2.
78. Hodson T, Custovic A, Simpson A, Chapman M, Woodcock A, Green R. Washing the dog reduces dog allergen levels, but the dog needs to be washed twice a week. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:581-5.
79. Ichikawa K, Iwasaki E, Baba M, Chapman MD. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:754-61.
80. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d 1. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:361-7.
81. Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol Int.* 2013;62:403-13.
82. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrönd K, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77:478-87.
83. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:860-7.
84. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:556-66.

85. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:155-61.
86. Nanda A, O'Connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1339-44.
87. Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J, Ingemann L, Kristensen T, Ostergaard PA. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy*. 1989;44:330-5.
88. Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Fernandez-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double-blind placebo controlled study. *Allergy*. 2007;62:810-17.
89. Human-Animal bond research initiative. The pet effect 2018. [site na Internet]. Disponível em: <https://habri.org/the-pet-effect>. Acessado em: novembro/2019.
90. Satyaraj E, Wedner H, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: a transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy*. 2019;74 (Suppl 107):5-17.
91. Satyaraj E, Li Q, Sun P, Sherrill S. Anti-fel d1 immunoglobulin Y antibody-containing egg ingredient lowers allergen levels in cat saliva. *J Fel Med Surg*. 2019;1-7.
92. Satyaraj E, Gardner C, Filipi I, Cramer K, Sherrill M. Reduction of active Fel d1 from cats using an antiFel d1 egg IgY antibody. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7:68-73.
93. Matulka R, Thompson L, Corley D. Multi-level safety studies of anti Fel d 1 IgY ingredient in cat food. *Front Vet Sci*. 2020;6:477.
94. Wedner H, Satyaraj E, Gardner C. Pilot study to determine the effect of feeding cat food made with egg product containing anti-Fel d 1 antibodies to cats on human allergy symptoms (Abstract TP1327). *Allergy*. 2019;74 (Suppl 106):690.

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

Correspondência:
Gustavo Falbo Wandalsen
E-mail: gfwandalsen@uol.com.br

Imunoterapia no câncer - inibidores do *checkpoint* imunológico

Immunotherapy and immune checkpoint inhibitors in cancer

Ataualpa Pereira dos Reis¹, José Augusto Nogueira Machado¹

RESUMO

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão atual do tratamento de alguns tipos de câncer com imunoterapia e inibidores do *checkpoint* imunológico. As fontes de dados incluíram artigos originais, revisões e publicações indexados nos bancos de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO e publicações *online* nos últimos 20 anos. Os *checkpoints* imunológicos normalmente impedem o organismo de montar uma resposta imune contra células normais. Alguns tipos de câncer podem adquirir estes *checkpoints* de tal forma que estas células tumorais não são reconhecidas pelo sistema imune, e isto impede que ele seja ativado. A inibição dos *checkpoints* imunológicos pode melhorar a sobrevida de pacientes com malignidades avançadas. Isto inclui melanoma maligno, carcinoma renal, linfoma e câncer pulmonar de células não pequenas. Uma extraordinária quantidade de investigações pré-clínicas e clínicas estão explorando o potencial terapêutico das moléculas coestimulatórias positivas e negativas. Aqui, nós revisamos o estado atual do nosso conhecimento dos mecanismos co-estimulatórios da célula T e a inibição dos *checkpoints*, primariamente do CTLA-4 e do PD-1.

Descritores: Imunoterapia ativa, imunomodulação, neoplasias.

ABSTRACT

This paper aims to review current treatment of some types of cancer with immunotherapy and immune checkpoint inhibitors. Data sources included original articles, reviews and related texts published over the past 20 years in PubMed, MEDLINE, LILACS and SciELO databases and other online publications. Immune checkpoints normally prevent the body from developing an immune response against healthy cells. Some types of cancer may acquire these checkpoints so that the tumor cells are not recognized by the immune system, preventing it from being activated. Immune checkpoint inhibitors may improve the survival of some patients with advanced malignant tumors, including malignant melanoma, renal cell carcinoma, lymphoma and non-small cell lung cancer. An extraordinary amount of preclinical and clinical investigation is exploring the therapeutic potential of negative and positive costimulatory molecules. Herein, we review the current status of our understanding of T-cell costimulatory mechanisms and checkpoint inhibitors, primarily of CTLA-4 and PD-1.

Keywords: Active immunotherapy, immunomodulation, neoplasms.

Introdução

Terapia bloqueadora dos *checkpoints* imunológicos está atualmente aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos USA e pela Agência ANVISA do Brasil para tratamento de uma série de tipos de tumores (Tabela 1). Desde a aprovação pela FDA em 2011 para o uso do ipilimumabe (anti-CTLA-4) no tratamento do melanoma metastático, outras terapias para o bloqueio dos *checkpoints*, todas tendo como

alvo o PD-1/PD-L1, foram aprovadas para o tratamento de uma série de tipos de tumores. Também uma combinação de terapia com ipilimumabe e nivolumabe (anti-PD-1) foi aprovada para o tratamento do melanoma avançado e com efeitos superiores quando comparadas com ambas as monoterapias. Contudo, muitos aspectos da ativação de células T e os mecanismos de bloqueio dos *checkpoints* devem

1. Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, Imunobiologia - Belo Horizonte, MG, Brasil.

Submetido em: 10/02/2020, aceito em: 17/02/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):72-7.

ainda avançar muito. Neste trabalho revisamos como as moléculas coestimuladoras negativas CTLA-4 e PD-1 atenuam a ativação imune celular e também os mecanismos de ação dos anti-PD-1 e anti-CTLA-4 no contexto da imunidade antitumoral e efetivamente combiná-las com outras terapias quimioterapêuticas ou imunoterapêuticas.

Terapia bloqueadora dos *checkpoints* imunológicos remove os sinais inibitórios da ativação de células T, que possibilitam as células tumorais superarem os mecanismos reguladores do sistema imune¹⁻³. Estes mecanismos reguladores mantêm as respostas imunes dentro de um desejável nível fisiológico e protegem o hospedeiro de autoimunidade. Tolerância

imunológica é alcançada através de múltiplos e distintos mecanismos, e que podem ser definidos como centrais e periféricos. Tolerância central é mediada por deleção clonal de clones altamente reativos durante a seleção negativa pelo timo. Tolerância periférica é exercida através de uma variedade de mecanismos, incluindo células T reguladoras (Treg), anergia das células T, sinais tolerogênicos extrínsecos às células e deleção clonal periférica. O sistema imune exerce uma forte pressão seletiva contra a progressão do tumor, que inclui resposta imune inata e adaptativa. Através destas respostas, diversas células efetoras, tais como as células *natural killer* e citocinas das células T são ativadas contra as células tumorais.

Tabela 1

Inibidores de *checkpoint* imunológico aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA)

Tipo de tumor	Agente terapêutico	Ano de aprovação
Melanoma	Ipilimumabe	2011
Melanoma	Nivolumabe	2014
Melanoma	Pembrolizumabe	2014
Câncer pulmonar de não pequenas células	Nivolumabe	2015
Câncer pulmonar de não pequenas células	Pembrolizumabe	2015
Melanoma (BRAF tipo selvagem)	Ipilimumabe + nivolumabe	2015
Melanoma (adjuvante)	Ipilimumabe	2015
Carcinoma renal	Nivolumabe	2015
Linfoma de Hodgkin	Nivolumabe	2016
Carcinoma de vias urinárias	Atezolizumabe	2016
Carcinoma de cabeça e pescoço	Nivolumabe	2016
Carcinoma de cabeça e pescoço	Pembrolizumabe	2016
Melanoma (qualquer tipo BRAF)	Ipilimumabe + nivolumabe	2016
Câncer pulmonar de não pequenas células	Atezolizumabe	2016
Linfoma de Hodgkin	Pembrolizumabe	2017
Carcinoma de células Merkel	Avelumabe	2017
Carcinoma de vias urinárias	Avelumabe	2017
Carcinoma de vias urinárias	Durvalumabe	2017
Carcinoma de vias urinárias	Nivolumabe	2017
Carcinoma de vias urinárias	Pembrolizumabe	2017
MSI-alta ou MMR-deficiente de tumores sólidos ou de qualquer histologia	Pembrolizumabe	2017
MSI-alta, MMR-deficiente de câncer metastático colorretal	Nivolumabe	2017
Melanoma infantil	Ipilimumabe	2017
Carcinoma hepatocelular	Nivolumabe	2017
Carcinoma gástrico e gastroesofágico	Pembrolizumabe	2017
Câncer pulmonar de não pequenas células	Durvalumabe	2018
Carcinoma renal	Ipilimumabe + nivolumabe	2018

Ipilimumab é um anticorpo anti-CTLA-4. Nivolumabe e pembrolizumabe são anticorpos anti-PD-1.

MSI = instabilidade microsatélite, MMR = reparo de incompatibilidade do DNA.

Existe aqui a produção de IL-12 e interferon-gama que matam as células tumorais via mecanismo citotóxico, tais como pelas perforinas, apoptose induzida pela TNF e por espécies reativas de oxigênio⁴⁻⁷. Por outro lado, existem os sinais inibitórios da ativação de células T, e vamos aqui discutir primariamente o que se sabe sobre estes mecanismos reguladores inibitórios CTL-4, PD-1 e PDL-1 e as implicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais dirigidos para estes sinais inibitórios.

Inibidores de *checkpoint* imunológico

Em condições normais, os *checkpoints* imunológicos funcionam como sinais negativos para regular respostas inflamatórias que se seguem à ativação das células T. O *checkpoint* imunológico CTLA-4 foi pela primeira vez caracterizado por Brunet et al. em 1980⁸. Em seguida foi demonstrado que o CTLA-4 na célula T competitivamente se liga ao B7 (CD80) das células apresentadoras de antígenos, interferindo nas interações com o CD28, desta maneira interferindo na coestimulação da fase inicial da ativação das células T. Subsequentemente, o bloqueio do CTLA-4 com anticorpos demonstrou rejeição do tumor, e emergiu como prova de conceito da inibição dos *checkpoints* imunológicos⁹. Outro *checkpoint* imunológico, o PD-1, foi clonado em 1992¹⁰, com a subsequente caracterização do seu ligante, o PDL-1¹¹⁻¹⁴. Este ligante PDL-1 está expresso na superfície de múltiplos tecidos tumorais, incluindo rins e pulmões, sendo importantes na função normal do sistema imune. Inibidores do PD-1 impedem o acoplamento deste ligante com o seu receptor, permitindo que o sistema imune reconheça as células tumorais.

Muitos tumores atualmente são conhecidos por utilizar este mecanismo para evitar o ataque das células T e sua morte celular, e anticorpos inibidores dirigidos contra a interação do PD-1 e seus ligantes demonstraram resposta antitumoral¹⁵ (Figura 1).

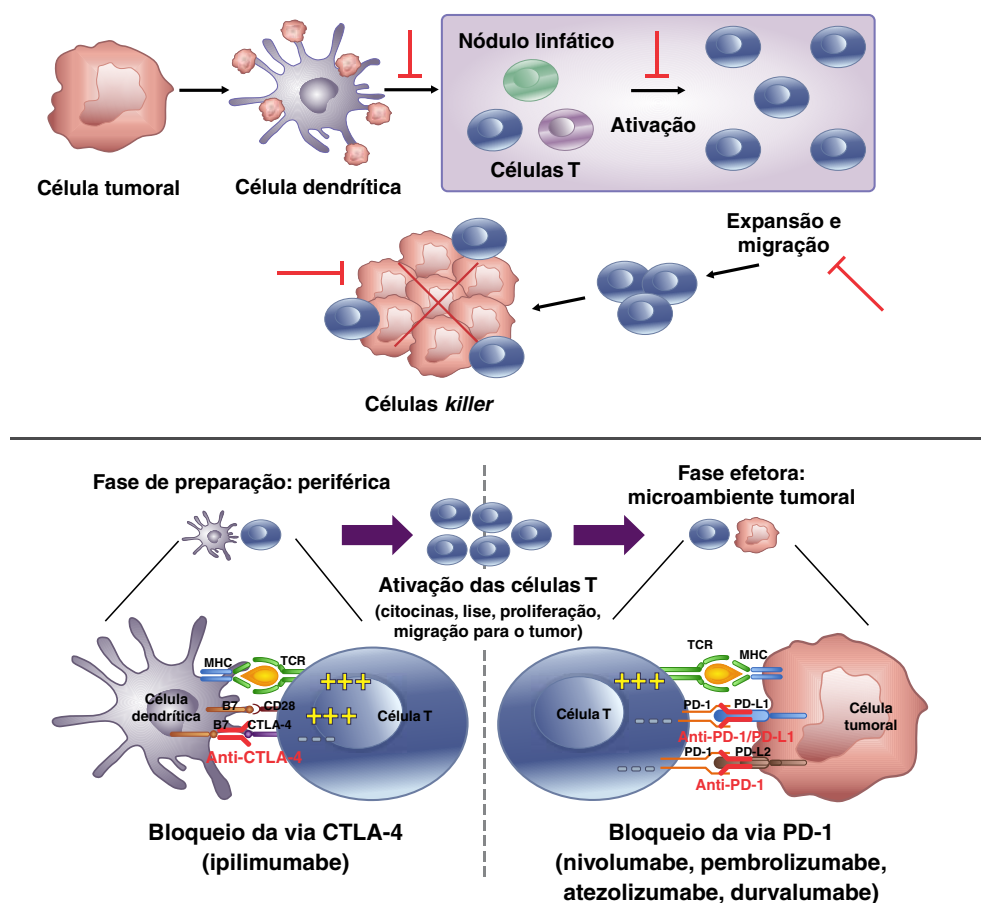
Melanoma

Ipilimumabe foi o primeiro inibidor de *checkpoint* imunológico a mostrar benefícios em melanoma avançado. Mais recentemente, outros estudos duplo-cego controlados e randomizados mostraram que os inibidores do PD-1, nivolumabe e pembrolizumabe, são mais eficientes¹⁶⁻¹⁸. Nestes trabalhos o inibidor de PD-1, nivolumabe, e o pembrolizumabe, como monoterapia, tiveram melhores efeitos inibidores

do que os inibidores do CTLA-4, ipilimumabe, para pacientes com melanoma avançado. A combinação de nivolumabe e pembrolizumabe alcançou também resultado positivo, mas sem um significado estatístico para detectar uma diferença entre terapia combinada e monoterapia. Existem dois grupos que se beneficiaram mais com a terapia combinada do que com a monoterapia: pacientes com a mutação BRAF do melanoma, e pacientes com metástases cranianas. Infelizmente, este melhor resultado mostrou também aumento de toxicidade. Pacientes com estado funcional baixo ou comorbidades significantes podem não serem elegíveis para a terapia combinada.

Câncer de pulmão de não pequenas células

Desde há poucos anos, uma vez que os benefícios do tratamento com os inibidores do PD-1 e do PDL-1 foram demonstrados, três terapias com estes inibidores foram aprovadas pela FDA como segunda linha de tratamento. Estas aprovações incluíram o nivolumabe, pembrolizumabe e atezolizumabe, todos aprovados com base em estudos de fase III, em que demonstraram melhores resultados quando comparados ao uso do antineoplásico docetaxel neste tipo de neoplasia. De um modo geral, não existem grandes diferenças de eficácia e segurança entre estas três terapias para declarar uma escolha de melhor terapia que outra, e nenhum estudo comparativo foi realizado. Talvez haja duas distinções entre as três terapias que possa levar a uma escolha de uso: a expressão de PDL-1 poderia indicar o uso de nivolumabe e atezolizumabe em pacientes já previamente tratados em câncer avançado, independentemente da quantidade de PDL-1, enquanto o pembrolizumabe poderia ser usado em pacientes com PDL-1 > 1%. O esquema de administração do atezolizumabe e do pembrolizumabe é para uso a cada três semanas, enquanto o nivolumabe é para cada duas semanas, baseados em *guidelines*, embora a FDA tenha recomendado recentemente o esquema a cada 4 semanas para o nivolumabe. O tratamento para pacientes com história de autoimunidade deve ser considerado com cuidado e com avaliação de risco/benefício. Devido ao risco de rejeição, nos pacientes transplantados com órgão sólido estas terapias com inibidores do PD-1 e PDL-1 devem ser evitadas¹⁹⁻²¹. Câncer pulmonar de pequenas células é um subtipo de câncer pulmonar altamente letal, e que tem poucos avanços terapêuticos, a despeito de inúmeros esforços. A imunoterapia neste tipo de câncer tem obtido modesto resultado.

**Figura 1**

Resposta antitumoral por linfócitos T e Inibidores de *checkpoint* imunológico CTLA-4 e PD-1

Adaptado de Wolchok JD et al.⁴²

Linfoma

Vários estudos demonstram que os inibidores de PD-1, nivolumabe e pembrolizumabe, são efetivos no tratamento de linfomas refratários ou com recaída. O uso destes inibidores resulta em resposta parcial e mesmo completa e está evoluindo para ser indicação primária no tratamento destes linfomas. Estudos de terapia combinada para a inibição de PD-1 com terapia por imunomodulação estão em andamento e também na procura de biomarcadores²²⁻³¹.

Carcinoma renal

Recentemente houve uma dramática expansão no tratamento para pacientes portadores de carcinoma renal avançado, incluindo drogas que tinham como

alvo o fator de crescimento do endotélio vascular (as vias metabólicas mTOR). Com o advento dos inibidores dos *checkpoints* imunológicos, especificamente com os anti PD-1 e anti CTLA-4, o panorama do tratamento evoluiu muito a ponto de alterá-lo. Sete estudos deste tipo foram identificados numa revisão sistemática da literatura. Nivolumabe foi superior em eficácia e segurança em comparação com everolimus (um inibidor da via metabólica mTOR). Em terapia combinada, foi verificada uma maior eficácia, mas aumentaram os efeitos colaterais em termos de segurança. Outros inibidores dos *checkpoints*, incluindo o ipilimumabe em combinação com outros agentes e também o atezolizumabe (anti PDL-1), estão em vários estágios de tratamento³²⁻³⁵.

Câncer de cabeça e pescoço

Câncer de cabeça e pescoço engloba neoplasias que crescem nos seios paranasais, cavidade nasal, cavidade oral, faringe e laringe. Desde 2016 a FDA aprovou o uso dos anti PD-1 pembrolizumabe e nivolumabe no tratamento destes tipos de tumores, desenhando uma nova era no tratamento desta população de indivíduos que historicamente têm 50% de recorrência, a despeito de várias modalidades agressivas de tratamento, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e inibição do receptor de fator de crescimento epidérmico³⁶. O uso dos inibidores do *checkpoints* imunológicos nestes tumores têm demonstrado melhoras duradouras em pacientes com a doença avançada ou metastática, e em uso de pembrolizumabe ou nivolumabe, como monoterapia ou terapia combinada, ou, ainda, como terapias combinadas com quimio ou radioterapias³⁷⁻³⁹.

Efeitos adversos

O uso dos inibidores dos *checkpoints* imunológicos na prática clínica traz um espectro de novas toxicidades. Em adição às reações que possam ocorrer com a infusão, pode haver reação adversa imunológica que pode afetar muitos órgãos. Isto inclui pneumonites, hepatites, nefrites, colites e endocrinopatias. O desafio para os profissionais da saúde é reconhecer estas toxicidades mais prontamente possível, e agir rapidamente. Em geral, estas reações relacionadas ao sistema imune ocorrem entre duas semanas e três meses do início da terapia. No entanto, estas reações podem ocorrer até um ano após a descontinuação da terapia. As reações tóxicas mais comuns são letargia, *rash* cutâneo com prurido, intoxicação hepática, diarreia, colite, hipofisite. Exames bioquímicos e radiológicos devem ser realizados na hipótese destas reações. Embora não exista um protocolo de rotina para investigar estas reações, parece bastante razoável que os pacientes utilizando terapia de antagonistas dos *checkpoints* devam realizar hemograma, provas de função renal e hepática, bem como as tiroideas a cada 2 ou 4 semanas. Na incidência destas toxicidades, está indicado a redução ou cessação da terapia. Se os sintomas são brandos ou moderados, o tratamento pode ser suspenso temporariamente, até que os sintomas sejam resolvidos. Adicionalmente, um curso rápido de prednisona oral (0,5 mg/kg/dia) pode ser administrado, geralmente por uma semana. Em casos de intoxicação grave a imunoterapia deve ser descontinuada, e deve ser utilizada a metilpred-

nisolona IV (1-2 mg/kg/dia). Uma vez debelada a toxicidade, deve-se gradualmente retirar o corticoide. Em casos raros, quando a prednisona não resolve, pode se usar imunoglobulina intravenosa, infliximabe ou plasmaferese^{40,41}.

Duração do tratamento

Existe pouca evidência científica do total de duração do tratamento com as terapias com *checkpoints* imunológicos. É possível que muitos pacientes estejam sendo tratados por mais tempo do que o necessário. Alguns pacientes que descontinuaram o tratamento mais cedo devido a toxicidade alcançaram o mesmo benefício do que aqueles que completaram o tempo de terapia planejado. Existe uma escassez de ensaios com alta qualidade, e, portanto, a duração do tratamento é deixada a julgamento dos oncologistas que estão acompanhando os pacientes⁴¹.

Conclusão

Nos últimos anos, inibidores do *checkpoint* imunológico vêm se tornando uma importante ferramenta para o tratamento de certos tumores, tais como melanoma e câncer de pulmão de pequenas células, e com aumento da sobrevida destes pacientes. Contudo, somente uma proporção, 30% dos pacientes, são respondedores a este tipo de tratamento e, portanto, uma boa parte deles têm ainda um mau prognóstico. Existem vários tipos de ensaios em andamento que tentam combinações imunoterapêuticas e procuram identificar biomarcadores preditivos que possam selecionar respondedores de não respondedores. Procuramos, nesta revisão, entender as funções da célula T, as moléculas coestimulatórias e os mecanismos pelos quais podemos antagonizar o bloqueio destas moléculas. Focamos principalmente no bloqueio do *checkpoint* imunológico da CTLA-4 e da PD-1. A imunoterapia está levando o tratamento do câncer para uma nova era. Este excitante tipo de tratamento tem criado a esperança de aumentar o tempo de vida dos pacientes portadores de câncer para alguns meses, e até mesmo conseguir uma vitória contra o câncer.

Referências

1. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015;348:56-61.
2. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27:450-61.

3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-6.
4. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Ann Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
5. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol*. 2018;29:84-91.
6. Sharma P, Hu LS, Wargo JA, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*. 2017;168:707-23.
7. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018;359:1350-5.
8. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily-CTLA-4. *Nature*. 1987;328:267-70.
9. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*. 1995;182:459-65.
10. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271:1734-6.
11. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11:3887-95.
12. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion [published correction appears in *Nat Med*. 2002;8:1039]. *Nat Med*. 2002;8:793-800.
13. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000;192:1027-34.
14. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999;5:1365-9.
15. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:207-12.
16. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-32.
17. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824-35.
18. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1345-56.
19. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Originally published in 2018 – *Ann Oncol*. 2018;29 (suppl 4):iv192-iv237.
20. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-35.
21. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-39.
22. Chen B, Chapuy B, Ouyang J, Sun H, Roemer M, Xu M. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res*. 2013;19:3462-73.
23. Galanina N, Kline J, Bishop MR. Emerging role of checkpoint blockade therapy in lymphoma. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2017;8:81-90.
24. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2016;17(9):1283-94.
25. Armand P, Zinzani P, Collins GP, Cohen JB, Halwani A, Carlo-Stella C, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) after treatment with nivolumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128:3502.
26. Ansell S, Gutierrez ME, Shipp MA, Gladstone D, Moskowitz A, Borello I, et al. A phase 1 study of nivolumab in combination with ipilimumab for relapsed or refractory hematologic malignancies. *Blood*. 2016;128(22):183.
27. Falchi L, Sawas A, Deng C, Amengual JE, Lichtenstein E, Khan K, et al. PD-1 Blockade after epigenetic therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: higher-than-expected rate of complete responses. *Blood*. 2016;128(22):2999.
28. Armand P, Shipp M, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla P, et al. Pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: long-term efficacy from the phase 1b Keynote-013 study. *Blood*. 2016;128(22):1108.
29. Moskowitz CH, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Nathalie A, Radford JA, et al. Pembrolizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: primary end point analysis of the phase 2 Keynote-087 study. *Blood*. 2016;128:1107.
30. Kwong YL, Lopes D, Khong P L. Low-dose pembrolizumab induced remission in patients with refractory classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2017;176(1):131-2.
31. Villasboas J C, Ansell S M, Witzig T E. Targeting the PD-1 pathway in patients with relapsed classic Hodgkin lymphoma following allogeneic stem cell transplant is safe and effective. *Oncotarget*. 2016;7(11):13260-4.
32. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Saby S, Hammers HJ, Sandhya Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-13.
33. Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1484-94.
34. Luyo MA, Carril-Ajuria LA, Schutz FB, Castellano DA, De Velasco GA. Double Immune Checkpoint Blockade in Renal Cell Carcinoma. *Kidney Cancer*. 2019;3:163-70.
35. Lyu C, Li W, Liu S, Gao S, Zhang H, Hao L, et al. Systematic review on the efficacy and safety of immune checkpoint inhibition in renal cell carcinoma. *Future Oncol*. 2018 Sep;14(21):2207-21.
36. Argriss A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008;17;371(9625):1695-709.
37. Forster MD, Devlin MJ. Immune checkpoint inhibition in head and neck cancer. *Front Oncol*. 2018;8:310.
38. Wang H, Mustafa A, Liu S, Liu J, Lv D, Yang H. Immune checkpoint inhibitor toxicity in head and neck cancer: from identification to management. *Front Pharmacol*. 2019;10:1254.
39. Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtneiss B, Gillison ML, Harrington KJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunotherapy Cancer*. 2019;7:1-31.
40. Haanen JBAG, Carbonne F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:119-42.
41. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Sileni VC, Gonzales R, Rutkowski P, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with Nivolumab and Ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized Phase II and III Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:3807-14.
42. Wolchok JD, Kluger HM, Callahan MK, Postow MA, Gordon RA, Segal NW, et al. Safety and clinical activity of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in combination with ipilimumab in patients (pts) with advanced melanoma (MEL). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):9012.

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

Correspondência:
Ataualpa Pereira dos Reis
E-mail: ataualpapreis@gmail.com

Entendendo a alergia ocular

Understanding eye allergy

**Cristine Secco Rosário¹, Cristina Alves Cardozo¹, Herberto Jose Chong-Neto¹,
Débora Carla Chong-Silva¹, Carlos Antônio Riedi¹, Nelson Augusto Rosario-Filho¹**

RESUMO

A associação entre sintomas de asma, rinoconjuntivite (RCA) e conjuntivite alérgica (CA) é frequente, e sintomas oculares podem afetar 75% dos pacientes com rinite, e 20% dos asmáticos. Embora asma e RCA sejam comumente associadas, a prevalência desta em crianças e os fatores de risco para seu desenvolvimento têm sido estudados com menor frequência. A CA é um espectro de condições clínicas que varia de formas agudas a formas crônicas e graves. A CA é frequentemente subdiagnosticada em pacientes com RA e asma, pois os sintomas são pouco valorizados. O desenvolvimento de RCA depende de fatores genéticos e ambientais, e estudos indicam que sexo, história familiar de atopia, sensibilização precoce, alergia alimentar e dermatite atópica são fatores de risco. Existem seis formas clínicas de alergia ocular: conjuntivite alérgica sazonal, conjuntivite alérgica perene, ceratoconjuntivite vernal, conjuntivite papilar gigante, ceratoconjuntivite atópica e blefarconjuntivite de contato. As diferentes formas clínicas envolvem diferentes mecanismos imunológicos, principalmente reações de hipersensibilidade Tipo 1 e Tipo 4. Os principais sintomas são prurido ocular, hiperemia conjuntival, secreção ocular e lacrimejamento, sendo o prurido o sintoma cardinal. A avaliação do especialista em alergia é importante para a identificação de possíveis agentes desencadeantes, e do oftalmologista para avaliar possíveis complicações. A maioria dos pacientes com alergia ocular inicia o tratamento com automedicação, geralmente com colírios não específicos. Anti-histamínicos são os principais medicamentos utilizados. Corticoides tópicos são reservados para casos graves. Imunomoduladores podem beneficiar esses pacientes, bem como imunoterapia. Imunobiológicos têm sido estudados para casos refratários.

Descritores: Conjuntivite alérgica, prurido, rinite alérgica.

ABSTRACT

Association between asthma, allergic rhinoconjunctivitis (ARC) and allergic conjunctivitis (AC) is frequent, and ocular symptoms may affect 75% of patients with rhinitis and 20% of those with asthma. Although asthma and ARC are commonly associated, the prevalence of eye allergy in children and the risk factors for its development are not well established. AC is a spectrum of clinical conditions ranging from acute to severe chronic cases. It is frequently underdiagnosed in patients with asthma and rhinitis because symptoms are underestimated. ARC development depends on genetic and environmental factors, and studies indicate that sex, family history of atopy, early sensitization, food allergy and atopic dermatitis are risk factors. There are six clinical forms of eye allergy: seasonal allergic conjunctivitis, perennial allergic conjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis, giant papillary conjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and contact blepharoconjunctivitis. Different clinical aspects involve different immunologic mechanisms, especially type 1 and type 4 hypersensitivity reactions. The most common symptoms are itchy eyes, conjunctival hyperemia, ocular discharge and watering. The evaluation of an allergy specialist is important to identify possible triggering factors, and an ophthalmologist is able to evaluate possible complications. Most patients with eye allergy start treatment with self-medication, generally non-specific eye drops. Anti-histamines are the most commonly used medications. Topical corticosteroids are reserved for severe cases. Immunomodulators may benefit such patients, as well as immunotherapy. Biologics are being studied for refractory cases.

Keywords: Allergic conjunctivitis, pruritus, allergic rhinitis.

1. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica - Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 13/03/2020, aceito em: 17/03/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):78-84.

Introdução

A associação entre sintomas de asma, rinoconjuntivite (RCA) e conjuntivite alérgica (CA) é frequente, e sintomas oculares tais como prurido, lacrimação e hiperemia podem afetar 75% dos pacientes com rinite, e 20% dos asmáticos¹. Embora asma e RCA sejam comumente associadas, a prevalência desta em crianças e os fatores de risco para seu desenvolvimento têm sido estudados com menor frequência.

O consenso *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) definiu conjuntivite alérgica como comorbidade de asma e rinite alérgica². A maior parte das informações disponíveis sobre conjuntivite alérgica está contida nos estudos sobre rinoconjuntivite alérgica.

A RCA afeta aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo, principalmente em países desenvolvidos. Embora a gravidade dos sintomas de RCA não seja muito grande, eles encontram-se entre as 10 razões mais frequentes de procura aos serviços de atenção primária, com prevalência cada vez maior^{3,4}.

A CA é um espectro de condições clínicas que varia de formas agudas a formas crônicas e graves⁵.

Epidemiologia

Existe carência de dados internacionais sobre a prevalência de alergia ocular como entidade independente da rinite alérgica. A prevalência de sintomas de rinite alérgica é amplamente conhecida pelos numerosos estudos realizados na área. Uma vez que grande parte dos pacientes apresenta sintomas oculares associados, muitos dos dados referentes à epidemiologia das alergias oculares são provenientes de estudos em rinite alérgica⁶. Diferentes termos utilizados, tais como rinoconjuntivite e febre do feno, dificultam a avaliação de dados epidemiológicos com relação aos sintomas oculares.

Nos Estados Unidos, estima-se que a alergia ocular (AO) afete 15-20% da população geral^{7,8}. Acredita-se que sintomas oculares ocorram em 30-70% dos pacientes com rinite alérgica (RA)⁹, sendo que são mais comumente desencadeados por alérgenos intra do que extradomiciliares¹⁰. Pacientes com RA sintomática apresentam sintomas oculares na maioria dos dias¹¹.

A CA é frequentemente subdiagnosticada em pacientes com RA e asma, pois os sintomas são pouco valorizados⁸. Um estudo transversal utilizou

um protocolo padronizado para asma que incluía sintomas de alergia cutânea e respiratória e revisão de outros sintomas. O diagnóstico de conjuntivite foi registrado pelo médico assistente em 16% de 1.549 asmáticos (idade média de 4,3 anos). No entanto, 618 (44%) tiveram pelo menos um sintoma ocular que sugeria AO¹².

A frequência de sintomas oculares em meninas é maior do que em meninos. Fatores genéticos, hormonais e uso de cosméticos estão sendo investigados como possíveis causas. Geraldini et al. relataram que todos os sintomas de alergia ocular pesquisados foram significativamente mais prevalentes em adolescentes do sexo feminino, incluindo prurido ocular, lacrimação, sensibilidade à luz e sensação de areia nos olhos¹. As meninas apresentam mais sintomas nasculares, porém, menores taxas de sensibilização do que os meninos¹³. Outros estudos mais recentes mostram uma tendência à mudança na prevalência dos sintomas de RCA e CA em relação ao sexo, sendo que na infância são mais frequentes em meninos e, após a puberdade, nas meninas^{14,15}.

Etiologia

O desenvolvimento de RCA depende de fatores genéticos e ambientais, e estudos recentes têm indicado que o sexo, história familiar de atopia, sensibilização precoce, alergia alimentar e dermatite atópica são fatores de risco para tal¹⁶.

A inflamação alérgica da conjuntiva pode estar presente em muitas doenças. O termo “alergia ocular” é utilizado para se referir às doenças que cursam com inflamação conjuntival mediada por mecanismo de hipersensibilidade, enquanto o termo “conjuntivite alérgica” é empregado para se referir às duas formas mais comuns de alergia ocular, conjuntivite alérgica sazonal (CAS) e perene (CAP), causadas pela exposição da superfície ocular à alérgenos ambientais induzindo, em indivíduos previamente sensibilizados, processo inflamatório alérgico¹⁷. Entretanto, muitas vezes os termos “alergia ocular” e “conjuntivite alérgica”, são utilizados como sinônimos.

Existem seis formas clínicas bem definidas de alergia ocular: conjuntivite alérgica sazonal (CAS), conjuntivite alérgica perene (CAP), ceratoconjuntivite vernal (CCV), conjuntivite papilar gigante (CPG), ceratoconjuntivite atópica (CCA) e blefarconjuntivite de contato (BCC)¹⁸.

O olho é constituído de quatro camadas comumente envolvidas nas reações imunológicas: (1) a porção anterior é composta pelo filme lacrimal e conjuntiva que formam juntos a primeira barreira protetora contra aeroalérgenos, substâncias químicas e agentes infecciosos; (2) a esclera, principalmente acometida em doenças do tecido conectivo; (3) o trato uveal, ricamente vascularizado, é o sítio de produção do humor aquoso, predominantemente envolvido em reações inflamatórias associadas à deposição de complexos imunes; e (4) a retina, que é funcionalmente uma extensão do sistema nervoso central¹⁷.

As pálpebras são responsáveis pela proteção, umidificação e limpeza da superfície ocular. A conjuntiva é composta de fina camada mucosa, que se estende do limbo até a margem das pálpebras. É o tecido com maior reatividade imunológica da parte externa do olho, e pode sofrer hiperplasia linfóide em resposta a vários estímulos¹⁹. Anatomicamente, a conjuntiva é dividida em três partes: (1) a conjuntiva bulbar, que cobre a porção anterior da esclera; (2) a conjuntiva palpebral, que reveste a superfície interna das pálpebras e; (3) o espaço delimitado pela conjuntiva bulbar e palpebral, denominado fórnix ou saco conjuntival. Histologicamente a conjuntiva apresenta duas camadas: uma camada epitelial e a substância própria. Células inflamatórias como mastócitos, eosinófilos e basófilos, normalmente não são encontradas no epitélio ocular, e sim na substância própria. Em formas crônicas de conjuntivite alérgica os mastócitos podem migrar para a camada epitelial, a qual passa a ter extensa capacidade pró-inflamatória, com produção de várias citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e 10 (IL-10) e moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1)²⁰.

A secreção de lágrimas tem início aproximadamente 2 a 4 semanas após o nascimento. A conjuntiva é banhada com uma fina camada de filme lacrimal, a qual é composta de parte lipídica externa, uma camada aquosa intermediária, e camada mucoproteica interna. Células de Goblet, produtoras de mucina, estão distribuídas por toda a conjuntiva. A mucina é importante na redução da tensão superficial do filme lacrimal, mantendo a superfície da córnea hidrofóbica e umidificada. A camada aquosa contém proteínas imunologicamente ativas, como IgA, IgG, IgM, IgE, triptase, histamina e lactoferrina²¹.

Os mecanismos imunopatológicos que envolvem a conjuntiva incorporam a classificação das reações de hipersensibilidade de Gell e Coombs em quatro tipos. A reação do tipo I ocorre quando um indivíduo

geneticamente predisposto produz IgE específica contra um antígeno denominado alérgeno. A IgE tem forte afinidade pelos mastócitos e basófilos, e a ligação cruzada de duas moléculas IgE adjacentes, ocasionadas pelos alérgenos, resultam em fluxo de íons cálcio para o interior da célula, e consequente degranação de mastócitos e liberação de mediadores químicos. A presença de mediadores como a histamina, a triptase, os leucotrienos e as prostaglandinas no filme lacrimal induzem diversos efeitos biológicos, que ocasionam prurido, lacrimação e hiperemia, característicos das alergias oculares. A histamina está envolvida na regulação da permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa, secreção de muco, migração celular e modulação da função do linfócito T. A hipersensibilidade do tipo I é a reação mais frequente nas conjuntivites alérgicas.

Reações de hipersensibilidade do tipo II são mediados por anticorpos da classe IgG e IgM ligados à células ou tecidos específicos, diferindo das reações do tipo III, onde a ligação antígeno-anticorpo ocorre no soro. O quarto tipo de hipersensibilidade é principalmente mediado por células T. Geralmente esta reação tem início 48 horas após a lesão inicial. Exemplos de conjuntivites que envolvem este tipo de reação incluem a ceratoconjuntivite flictenular, reação de rejeição ao aloenxerto de córnea e hipersensibilidade a drogas²².

A desgranulação dos mastócitos e liberação de histamina é o mecanismo principal envolvido nas formas comuns de CAS e CAP, enquanto que pacientes com CCA e CCV apresentam infiltrado celular conjuntival composto por linfócitos Th2, mastócitos ativados e eosinófilos. Muitas vezes indivíduos com CCA e CCV apresentam disfunção do filme lacrimal. Pacientes com CAP e CAS apresentam níveis elevados de IgE no soro e no filme lacrimal. Infiltrado eosinofílico está presente em aproximadamente 25% dos acometidos com CAS. Níveis elevados de IgE sérica e lacrimal podem ser demonstrados em aproximadamente 78% e 96% dos pacientes com CAS, respectivamente. Níveis elevados de IgE sérica específica a ácaros podem ser demonstrados em 89% dos pacientes com CAP e 43% dos pacientes com CAS. No filme lacrimal, IgE específica aos ácaros pode ser detectada em 78% dos pacientes com CAP, mas raramente está presente naqueles com CAS. Eosinófilos são encontrados em raspados conjuntivais em até 84% dos pacientes com CAP, e em 43% dos pacientes com CAS. Reações de fase tardia foram descritas nos pacientes com

CAP e CAS, e avaliações histológicas da conjuntiva revelaram infiltrado celular não eosinofílico, incluindo neutrófilos e basófilos. Os achados histopatológicos da CCA demonstram infiltrados de eosinófilos, mastócitos e linfócitos no epitélio conjuntival. Alterações do epitélio da conjuntiva e córnea podem ser causados por vários fatores, incluindo o efeito direto de mediadores liberados por eosinófilos, presença de exotoxinas derivadas de *Staphylococcus aureus* e reduzida IgA secretora²³.

Histopatologicamente a CCV é caracterizada por infiltrado eosinofílico, mastócitos, basófilos, plasmócitos, linfócitos e macrófagos. A demonstração do envolvimento de citocinas como IL-2 e IFN- γ suportam a hipótese de que a CCV é resultante de interação patológica entre vários tipos celulares, com menor envolvimento de IgE. A CPG está associada com infiltrado de basófilos, eosinófilos, plasmócitos e linfócitos, com desvio da resposta linfocitária para um padrão Th2. Os polímeros das lentes de contato, o conservante timerosal, e depósitos proteicos na superfície das lentes podem estar envolvidos na patogênese da CPG. Os depósitos proteicos são mais comumente encontrados na superfície da conjuntiva tarsal, sendo a IgA o anticorpo mais frequentemente envolvido¹⁷.

Pacientes com alergia ocular podem apresentar prurido ocular e periocular, hiperemia, lacrimação, sensação de corpo estranho ocular, sensibilidade à luz e secreções oculares. Na maioria das vezes, os sintomas são bilaterais. O prurido ocular recorrente é o sintoma mais característico, sendo muitas vezes considerado que na sua ausência, o diagnóstico de conjuntivite alérgica é improvável²⁴. Embora seja leve na maioria dos indivíduos, o prurido ocular pode ser grave e até mesmo incapacitante para algumas atividades. Muitos dos sintomas da alergia ocular são inespecíficos, tais como lacrimação e sensibilidade à luz. Fotofobia, queimação, olho seco, sintomas unilaterais e não associados à rinite sugerem diagnóstico alternativo à conjuntivite alérgica²⁵. No estudo de Chong et al., prurido, lacrimação e hiperemia foram relatados por 38, 20 e 25% dos pacientes, respectivamente¹³.

Hiperemia conjuntival está geralmente presente na alergia ocular. Embora seja inespecífico, é frequentemente encontrado na prática oftalmológica e tem amplo diagnóstico diferencial. Hiperemia ocorre por inflamação da conjuntiva e pode ser causada pela exposição à alérgenos, irritação por fatores ambientais inespecíficos (vento, poluição), por agentes

infecciosos, disfunção do filme lacrimal (xeroftalmia), medicamentos tópicos, autoimunidade e várias outras doenças sistêmicas²⁶.

A presença de papilas conjuntivais, secreção conjuntival, envolvimento de córnea e sintomas como prurido, fotofobia, lacrimação e xeroftalmia auxiliam no diagnóstico diferencial do olho vermelho. O exame clínico do olho deve incluir avaliação dos tecidos periorbitais. As pálpebras e os cílios devem ser examinados para presença de eritema da margem palpebral, telangiectasias, edema, espessamento e liquenificação.

Outras doenças oculares, como penfigoide cicatricial, ceratite ulcerativa periférica, episclerite, esclerite e uveíte podem ser mediadas por mecanismos de hipersensibilidade, entretanto apresentam características clínicas e patológicas distintas das alergias oculares. Estas doenças têm impacto importante na qualidade de vida dos adolescentes, embora sejam subvalorizadas e subtratadas²⁷.

Tratamento

A maioria dos pacientes com alergia ocular inicia o tratamento com automedicação, geralmente com colírios não específicos. A avaliação do especialista em alergia é importante para a identificação de possíveis agentes desencadeantes (por testes alérgicos, dosagem sérica de IgE específica e/ou testes de provocação conjuntival), o que possibilita a orientação de higiene ambiental, que é uma parte muito importante do tratamento⁸. Além disso, o conhecimento do alérgeno desencadeante pode direcionar o tratamento para imunoterapia alérgeno-específica, seja ela sublingual ou subcutânea, ambas com melhora na qualidade de vida dos pacientes com alergia ocular²⁸. Em alguns estudos com imunoterapia sublingual, houve maior necessidade do uso de medicações tópicas para controle dos sintomas. A eficácia da imunoterapia é mais bem estabelecida para o tratamento de rinite alérgica do que para sintomas oculares, porém, estudos mostram redução nos escores de sintomas oculares e no uso de medicações tópicas, tanto nas formas sazonais, quanto nas perenes, além de aumentar a dose de alérgeno necessária para provocar reação em testes de provocação conjuntival⁸.

O tratamento farmacológico das alergias oculares envolve uma variedade de medicamentos

tópicos e orais, incluindo anti-histamínicos, estabilizadores de membrana de mastócitos, corticoides e imunomoduladores.

A irrigação da superfície ocular ajuda a diluir e remover alérgenos, minimizando o efeito destes na conjuntiva. Lágrimas artificiais podem promover alívio imediato dos sintomas, embora não tratem a resposta alérgica subjacente, nem modifiquem a atividade dos mediadores da inflamação⁸.

Anti-histamínicos orais podem oferecer alívio dos sintomas de alergia ocular, mas têm um tempo de início de ação prolongado. Os antagonistas H1 de segunda geração causam menos sedação e menos efeitos anticolinérgicos (olho seco) do que os de primeira geração.

Como os pacientes com rinite alérgica ou conjuntivite alérgica frequentemente têm sintomas das duas doenças, corticoides intranasais podem ter efeitos positivos no controle dos sintomas. Os efeitos do uso crônico em longo prazo dos corticoides nasais no olho não foram bem estudados, portanto, eles não devem ser usados para o tratamento de alergia ocular na ausência de sintomas nasais⁸.

Antagonistas dos receptores de leucotrienos são úteis no tratamento da rinite alérgica e, apesar de ter sido demonstrado que eles podem diminuir os níveis de óxido nítrico na conjuntiva, seu uso para alergia ocular é limitado²⁹.

Descongestionantes tópicos reduzem alguns sinais e sintomas de CA pela vasoconstrição induzida por estimulação α -adrenérgica. Isso resulta em melhora da quemose e hiperemia, porém, eles não antagonizam nenhum dos mediadores da inflamação alérgica. O uso prolongado e a descontinuação desses agentes podem causar hiperemia rebote (“conjuntivite medicamentosa”), portanto, devem ser evitados ou usados pelo menor tempo possível. A combinação de descongestionantes com anti-histamínicos tópicos tem mecanismos de ação diferentes, mas complementares e sinérgicos, e tem melhor eficácia do que qualquer um deles isolado⁸.

Os estabilizadores de membrana de mastócitos previnem a desgranulação de mastócitos, a liberação de mediadores pré-formados e a síntese de mediadores adicionais. Eles bloqueiam as fases inicial e tardia da resposta alérgica da superfície ocular, e são mais eficazes quando utilizados previamente ao desencadeamento da reação alérgica (uso profilático). Por necessitarem de maior tempo de uso para benefício ótimo e terem início de ação tardio, a adesão ao tra-

tamento dos estabilizadores de mastócitos pode ser problemática. Geralmente são seguros e têm efeitos adversos oculares mínimos, embora possam causar sensação de queimação no momento da aplicação. Quando associados a anti-histamínicos tópicos (ação dual), têm início de ação mais rápido (geralmente 30 minutos), e a adesão é maior⁸.

Anti-inflamatórios não-hormonais bloqueiam a enzima ciclooxigenase e a produção de prostaglandinas do ácido araquidônico. Reduzem sintomas oculares, porém, podem provocar desconforto à instilação e, ocasionalmente, perfuração de córnea, portanto, seu uso deve ser monitorado. O ceterolaco é uma apresentação disponível para uso⁸.

Corticoides tópicos são responsáveis pelas respostas terapêuticas mais eficazes, pois reduzem sinais e sintomas de todas as fases e formas de alergia ocular por efeitos anti-inflamatórios não específicos. No entanto, seu uso deve ser cauteloso e ponderado devido à ocorrência frequente de efeitos colaterais, como catarata, aumento da pressão intraocular e maior suscetibilidade a infecções. Apresentações mais modernas, como o loteprednol, podem não aumentar a pressão intraocular. Alguns agonistas seletivos do receptor de glicocorticoides vem sendo estudados, com bons resultados e poucos efeitos colaterais¹⁹.

Agentes imunomoduladores, como a ciclosporina e o tacrolimus, são aprovados em vários países para o tratamento de alergia ocular, principalmente a ceratoconjuntivite vernal. No Brasil, o tacrolimus em apresentação de colírio não é comercializado. As pomadas e cremes de tacrolimus são bastante utilizados para o tratamento de dermatite em pálpebras, e podem melhorar sintomas conjuntivais; contudo, podem irritar a superfície conjuntival⁸.

Novos tratamentos estão sendo estudados para o tratamento de alergia ocular, inclusive biológicos como dupilumabe e omalizumabe³⁰.

Conclusão

Alergia ocular está frequentemente associada a outras doenças atópicas, como asma, rinite e dermatite atópica; e é frequentemente subdiagnosticada e subtratada. Os sintomas mais frequentes em alergia ocular são prurido, hiperemia e lacrimejamento. Testes alérgicos e de provocação conjuntival podem auxiliar no diagnóstico, identificando possíveis agentes desencadeantes³¹.

Anti-histamínicos são os principais medicamentos utilizados no tratamento de alergia ocular. O uso de corticoides tópicos é reservado para pacientes com sintomas graves e refratários, sob supervisão do alergista e oftalmologista. Anti-histamínicos orais podem ter efeitos anticolinérgicos, piorando a secura do olho. A imunoterapia subcutânea pode aumentar em até 10-100 vezes a concentração do alérgeno em estudos com provocação conjuntival, portanto, é recomendada em formas moderadas e graves quando o alérgeno é identificado. A imunoterapia pode modificar o curso natural das alergias oculares³².

A parceria entre o alergista e o oftalmologista é fundamental para potencializar os resultados do tratamento³³.

Pontos-chave

- A alergia ocular é subdiagnosticada e subtratada.
- Sintomas oculares estão frequentemente presentes em pacientes atópicos.
- Anti-histamínicos são os principais medicamentos utilizados no tratamento de alergia ocular.
- A investigação de alergia deve ser realizada pelo especialista para identificar o agente desencadeante.
- Imunoterapia tem bons resultados em melhora de escores de sintomas oculares, e maior tolerância em testes de provocação conjuntival.

Referências

1. Geraldini M, Chong Neto HJ, Riedi CA, Rosário Filho NA. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:354-60.
2. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:864-79.
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*. 2006;368(9537):33-743.
4. Wilmer FAP, Maurici R, Nazário CAK, Nazário KCK, Pássaro PFA, Piazza HE, et al. Evolução temporal na prevalência de asma e rinoconjuntivite em adolescentes. *Rev Saúde Pública*. 2015;49:1-8.
5. Bielory L, Schoenberg D. Emerging therapeutics for ocular surface disease. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2019;19:16.
6. Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *J Pediatr Allergy and Immunol*. 2006;17:524-6.
7. Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B, Aberg N. Allergic rhinoconjunctivitis, eczema, and sensitization in two areas with differing climates. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2001;12:208-15.
8. Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON: Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):118-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.11.014>.
9. Gelardi M, Leo ME, Quaranta VN, Uannuzzi L, Tripodi S, Quaranta N, et al. Clinical characteristics associated with conjunctival inflammation in allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol in Practice*. 2015;3:387-91.
10. Leonardi A, Castegnaro A, Valerio ALG, Lazzarini D. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. *Curr Opin Allergy and Clin Immunol*. 2015;15:482-8.
11. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiasi A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye (London)*. 2004;(18):345-51.
12. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahtela T, Arnauvelhe S, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the Mask Study. *Allergy*. 2018;73:1622-31.
13. Chong Neto HJ, Rosario NA, Westphal GLC, Riedi CA, Santos HLBS. Allergic conjunctivitis in asthmatic children: as common as underreported. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:399-400.
14. Fröhlich M, Pinart M, Keller T, Reich A, Cabieses B, Hohmann C, et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:44.
15. Keller T, Hohmann C, Santi M, Wjga AH, Gehring U, Melen E, et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty – a study by MeDALL. *Allergy*. 2018;73:602-14.
16. Christiansen ES, Kjaer HF, Eller E, Bindselev-Jensen C, Høst A, Mortz CG, et al. Early childhood risk factors for rhinoconjunctivitis in adolescence: a prospective birth cohort study. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:9.
17. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:1019-32.
18. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jderzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012;67:1327-37.
19. Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer*. 1984;53:2515-24.
20. Irani AA. Ocular mast cells and mediators. In: Bielory L. *Ocular allergy, immunology and allergy clinics of North America*. WB Saunders: Philadelphia; 1997.
21. Bielory L, Wilson TM, Wagner RS. Allergic and immunologic eye disease. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szeler SJ. *Pediatric allergy: principles and practice*. Mosby; 2003. p. 595-610.
22. Majmudar PA. Allergic conjunctivitis. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1191467-overview>. Acessado em: 19/12/2019.
23. Abelson MB. A review of olopatadine for the treatment of ocular allergy. *Exp Opin in Pharmacotherapy*. 2004;5:1974-9.
24. Bielory L, Friedlander MH. Allergic conjunctivitis. *Immunol and Allergy Clin of North America*. 2008;28:43-58.
25. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86):8-160.
26. Granet D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2008;29(6):565-74.
27. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents. *Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;121:43-52.

28. Blaiss MS, Dykewicz MS, Skoner DP, Smith N, Leatherman B, Craig TJ, et al. Diagnosis and treatment of nasal and ocular allergies: the Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) surveys. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:322-8.
 29. Papathanassiou M, Giannoulaki V, Tiligada E. Leukotriene antagonists attenuate late phase nitric oxide production during the hypersensitivity response in the conjunctiva. *Inflamm Res.* 2004;53:373-6.
 30. Fauquert JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: the allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:405-14.
 31. Leonardi A, Borghesan F, Scalora T, Modugno RL, Bonaldo A. Office-based ocular procedures for the allergist. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19:488-94.
 32. Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, Bozkurt B, Sharma V, Allegri P, et al. Management of ocular allergy. *Allergy.* 2019;74:1611-30.
 33. Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(5):1-18.
-

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

Correspondência:
Cristine Secco Rosário
E-mail: cristinerosario@hotmail.com

Fatores associados aos sintomas de doenças atópicas em crianças de 6-7 anos em um município da Região Sul do Brasil

Factors associated with the symptoms of atopic diseases in children aged 6-7 years in a municipality in southern Brazil

Julia Carvalho Kozelinski¹, Karoliny dos-Santos², Bruna Becker da-Silva², Jefferson Traebert², Aline Daiane Schlindwein²

RESUMO

Introdução: Considerando que os mecanismos pelos quais as doenças atópicas têm aumentado em frequência e gravidade não são inteiramente conhecidos, o presente estudo tem por objetivo analisar os fatores associados aos sintomas das doenças atópicas em crianças de 6-7 anos. **Método:** Estudo observacional do tipo caso-controle realizado com crianças de 6-7 anos em uma cidade do Sul do Brasil. Questionários foram aplicados às mães das crianças, e os sintomas de doenças atópicas foram triados pelo questionário do *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC). **Resultados:** Participaram do estudo 255 crianças (85 casos e 170 controles). Os fatores associados às doenças atópicas foram: história familiar de asma (OR: 4,61; IC95% 2,63-0,73), rinite (OR: 3,46; IC95% 1,90-3,26) e eczema (OR: 3,42; IC95% 1,91-6,14), corrimento vaginal na gestação (OR: 4,25; IC95% 2,31-7,84), icterícia neonatal (OR: 2,38; IC95% 1,21-4,68), infecções respiratórias dos tratos superior e inferior (OR: 3,75; IC95% 2,13-3,62; OR: 3,68; IC95% 2,00-6,76, respectivamente), refluxo gastroesofágico (OR: 3,83; IC95% 1,87-7,82), além do tabagismo domiciliar (OR: 2,00; IC95% 1,10-3,64), mofo/umidade no quarto (OR = 3,34; IC95% 1,82-6,12) e animais em casa (OR: 1,77; IC95% 1,04-3,02). **Conclusão:** Casos de atopia estão associados a história familiar, infecções gestacionais maternas e neonatal, além de variáveis ambientais como o tabagismo e mofo.

Descritores: Fator de risco, asma, rinite alérgica, dermatite atópica.

ABSTRACT

Introduction: Considering that the mechanisms by which atopic diseases have increased in frequency and severity are not entirely known, the present study aims to analyze the factors associated with symptoms of atopic diseases in children aged 6-7 years.

Method: This case-control observational study recruited children aged 6-7 years in a city in southern Brazil. The questionnaires were administered to the children's mothers and the symptoms of atopic diseases were screened through the *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC) questionnaire. **Results:** The study included 255 children (85 cases and 170 controls). Factors associated with atopic diseases were family history of asthma (OR: 4.61; 95% CI: 2.63-0.73), rhinitis (OR: 3.46; 95% CI: 1.90-3.26), eczema (OR: 3.25; 95% CI: 1.91-6.14), vaginal discharge during pregnancy (OR: 4.25; 95% CI: 2.31-7.84), neonatal hyperbilirubinemia (OR: 2.38; 95% CI: 1.21-4.68), upper and lower respiratory infections (OR: 3.75; 95% CI: 2.13-3.62; and OR: 3.68; 95% CI: 2.00-6.76, respectively), gastroesophageal reflux (OR: 3.83; 95% CI: 1.87-7.82), in addition to household smoking (OR: 2.00; 95% CI: 1.10-3.64), mold in the bedroom (OR: 3.34; 95% CI: 1.82-6.12) and pets at home (OR: 1.77; 95% CI: 1.04-3.02). **Conclusion:** Cases of atopic diseases are associated with family history, maternal and neonatal infections, and environmental exposures such as smoking and mold.

Keywords: Risk factors, asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis.

1. Universidade do Sul de Santa Catarina, Curso de Medicina - Palhoça, SC, Brasil.

2. Universidade do Sul de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Palhoça, SC, Brasil.

Estudo realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina - chamada pública FAPESC N° 09/2015, processo n° 2016TR222, e desenvolvido no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça/SC, Brasil.

Submetido em: 10/02/2020, aceito em: 10/03/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):85-92.

Introdução

O termo atopia se refere a uma predisposição genética pessoal ou familiar que leva à produção de anticorpos chamados de imunoglobulina E (IgE) em resposta ao contato com alérgenos ambientais, tendo como resultado a apresentação de uma síndrome clínica, a tríade atópica, que inclui a asma, a rinite e a dermatite atópica¹. A história natural das doenças atópicas é a progressão sequencial dos sintomas clínicos, definida assim como “marcha atópica”¹.

Estima-se que 300 milhões de indivíduos sofram de asma atualmente no mundo. A tendência é que em 2025 esse número chegue a 400 milhões². A rinite alérgica apresenta uma prevalência global de 400 milhões de pessoas, afetando 10-30% dos adultos, e 40% das crianças. Já a dermatite atópica apresentou um aumento de duas a três vezes em países industrializados durante as últimas três décadas, com uma prevalência durante a vida de 15-30% em crianças, e 2-10% em adultos².

Há evidências de que mais de 30% das crianças com dermatite atópica desenvolverão asma, e aproximadamente 66% irão desenvolver rinite alérgica³, sugerindo a possibilidade de que um defeito na integridade da barreira epitelial, que faz parte do sistema imune inato, possa contribuir para o aparecimento da dermatite e progressão da marcha atópica⁴.

Embora nenhum fator de risco individual tenha sido suficiente para elucidar essa alteração na prevalência de doenças atópicas, a hipótese da higiene tem sido proposta como um fator contribuinte⁵. Essa hipótese sugere que a exposição reduzida a certos produtos de doenças infecciosas (como endotoxinas bacterianas) que levariam a estimulação de uma resposta imune do tipo Th1 (linfócito T helper tipo 1), desvia para a estimulação de uma resposta imune do tipo Th2 (linfócito T helper tipo 2), resultando em uma predisposição a doenças alérgicas⁶.

Os principais fatores de risco ambientais considerados até hoje estão relacionados à história pessoal e familiar de doenças alérgicas. Porém, observa-se também como importante fator de risco ao desenvolvimento da tríade atópica a exposição a aeroalérgenos (ácaros, fungos, proteínas de animais, pólenes)^{6,7-10}. Além disso, fatores como a idade gestacional, o abuso de tabaco na gestação, fatores socioeconômicos e ambientais mostraram relação com estas doenças^{6,8,10,11}.

Considerando que os mecanismos pelos quais as doenças atópicas têm aumentado em frequên-

cia e gravidade não são inteiramente conhecidos, o presente estudo tem por objetivo analisar fatores associados às doenças atópicas em uma população de crianças de 6-7 anos de idade, em um município da Região Sul do Brasil.

Métodos

Caracteriza-se por um estudo observacional do tipo caso-controle aninhado a uma coorte retrospectiva¹², com crianças aos 6-7 anos de idade da cidade de Palhoça, SC. Este estudo foi composto por uma amostra proveniente de participantes da Coorte Brasil Sul¹³, a qual incluiu em seu estudo crianças nascidas em 2009, residentes e matriculadas em escolas públicas ou privadas do município¹².

No município 1.900 crianças incluíram-se nos critérios do estudo. Entretanto, somente 1.270 crianças participaram do estudo, cujos pais ou responsáveis legais assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Aqueles que autorizaram a participação da criança na pesquisa receberam uma visita domiciliar de agentes comunitários de saúde, que contemplou um questionário estruturado e previamente testado em um estudo piloto¹² acerca do período gestacional e os primeiros dois anos de vida da criança, bem como do período atual da criança.

Os sintomas de doenças atópicas foram triados com aplicação do questionário do protocolo *Internacional Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC), o qual é composto por três módulos (asma, rinite e eczema). O questionário foi validado no Brasil por Solé et al.¹³.

Foram considerados casos de doenças atópicas todos aqueles que responderam afirmativamente às seguintes questões retiradas do questionário ISAAC: “Alguma vez na vida seu filho teve sibilos (chiado no peito)?”, “Alguma vez na vida seu filho teve problema com espirros ou coriza (corrimento nasal), quando não estava resfriado ou gripado?” ou “Alguma vez na vida seu filho teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?”. Foram excluídos do grupo de casos indivíduos que responderam afirmativamente a apenas uma das questões. Os controles selecionados foram crianças com respostas negativas às três perguntas.

O período de coleta dos questionários foi de abril de 2016 a abril de 2017. A coleta ocorreu nas residências das crianças, sendo realizada por uma equipe de

pesquisadores assistidos por agentes comunitários de saúde do município de Palhoça, as quais passaram por um processo de capacitação para evitar possíveis vieses na hora da coleta. Considerou-se perda, crianças cujas mães ou o principal cuidador não foram encontrados em casa após três visitas, incluindo uma, no fim de semana, assim como aqueles que recusaram a assinar o TCLE. Foram excluídas crianças cujos questionários tivessem incompletos ou com erros no preenchimento¹².

O tamanho da amostra para o presente estudo foi calculado considerando-se uma diferença de 20,8% na proporção de expostos entre os casos, e de 7,81% entre os controles, com nível de significância de 5%, poder do teste de 80%, dois controles por caso, teste de hipótese bicaudal e resultou em uma amostra mínima de 81 casos e 162 controles. Utilizou-se uma amostra final de 85 casos e 170 controles. A seleção dos questionários deu-se por meio da amostragem probabilística aleatória.

As variáveis dependentes analisadas foram a presença de sintomas de doenças atópicas avaliada como sim ou não, para cada uma das três doenças. As variáveis independentes selecionadas foram referentes às condições socioeconômicas e demográficas, história familiar, caracterização gestacional, história

pregressa, caracterização ambiental e exposição a alérgenos inalantes.

Os dados foram tabulados utilizando o *software* Windows Excel, e posteriormente analisados por meio do programa IBM SPSS Statistics version 18.0. Chicago: SPSS Inc. A distribuição das variáveis independentes, dos casos e controles, foi apresentada em frequência absoluta e relativa. As associações entre exposições e desfecho foram analisadas pelo teste do qui-quadrado ou prova exata de Fisher, sendo representados *odds ratio* (OR) e respectivo intervalo de confiança (IC 95%). O nível de significância adotado foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade do Sul de Santa Catarina sob CAAE 38240114.0.0000.5369.

Resultados

Foram analisados 255 escolares do município de Palhoça, SC. Na comparação entre as crianças que foram classificadas com sintomas de atopia e as crianças sem sintomas de atopia, a história familiar apresentou significância estatística em todas as três doenças ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1

Análise bivariada da associação de história familiar de sintomas de doenças atópicas em crianças de 6/7 anos de um município da Região Sul do Brasil, 2016

História familiar	Sintomas de atopia	Sem sintomas de atopia	OR (IC 95%)	p
	n (%)	n (%)		
Asma				
Sim	58 (68,2)	54 (31,8)	4,61 (0,73-2,63)	< 0,001
Não	27 (31,8)	116 (68,2)		
Rinite alérgica				
Sim	67 (78,8)	88 (51,8)	3,46 (1,90-3,26)	< 0,001
Não	18 (21,2)	82 (48,2)		
Dermatite atópica				
Sim	36 (42,4)	30 (17,6)	3,42 (1,91-6,14)	< 0,001
Não	49 (57,6)	140 (82,4)		

As crianças de mães que tiveram pneumonia ou corrimento vaginal patológico que precisou de tratamento durante a gestação apresentou maior chance de ter sintomas de doenças atópicas ($p = 0,044$; $p < 0,001$). O corrimento vaginal aumentou em quatro vezes a chance de ter sintomas de doenças atópicas ($OR = 4,25$; $IC\ 95\% \ 2,31-7,84$). Os dados de associação entre os fatores gestacionais entre sintomas atópicos e não atópicos estão descritos na Tabela 2.

A história pessoal de infecções cutâneas, pneumonia, refluxo e amigdalite até os dois anos de vida aumentou em três vezes a chance de desenvolvimento de sintomas de doenças atópicas ($p < 0,001$). Não houve significância estatística entre sintomas de doenças atópicas e ocorrência de catapora e rubéola até os 2 anos de vida (Tabela 2).

O tabagismo domiciliar aumentou em duas vezes as chances de sintomas de doenças atópicas ($OR = 2,00$; $IC\ 95\% \ 1,10-3,64$). Houve também associação significativa para as doenças a presença de mofo/umidade no teto ou parede dos quartos ($p < 0,001$), que levou ao aumento de três vezes na chance de seu desenvolvimento (Tabela 2).

Discussão

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas de doenças atópicas encontrado no presente estudo foi a história familiar. Embora a variável não tenha sido avaliada independente dos fatores ambientais, ter um dos pais com história de asma foi significativamente associado a maiores chances de desenvolver sintomas de doenças atópicas. Estudos atuais demonstram que embora importantes, isoladamente os fatores genéticos tanto para doenças alérgicas respiratórias como para dermatite atópica são improváveis causas para o aumento da incidência de atopia¹⁴. Apesar disso, Kantor e Silverberg afirmam que interação entre a predisposição genética e fatores ambientais são apontados como os principais determinantes para a doença¹⁵.

A infecção materna no estudo foi associada a um aumento na chance de desenvolvimento de sintomas de atopia. A ocorrência de infecções urogenitais, avaliada por questão sobre a presença de corrimento vaginal durante a gravidez que necessitou de tratamento, elevou em quatro vezes a chance de sintomas de doenças atópicas, enquanto que infecções de vias aéreas inferiores durante a gestação associou-se a uma chance oito vezes maior. O estudo de Cesar et al., realizado com gestantes no município de Rio Grande, RS, avaliou a presença de corrimento vaginal

patológico e que precisou de tratamento. Entre as gestantes avaliadas, 40% apresentaram corrimento vaginal. Os autores mencionam que esta patologia é motivo frequente de consulta médica durante o período gestacional, e que as principais complicações estão associadas à prematuridade, baixo peso ao nascer, pneumonia neonatal ou desenvolvimento de outras doenças infecciosas na criança¹⁶.

Zhu et al., em uma metanálise, reuniram dez estudos publicados envolvendo a associação entre a infecção materna durante a gestação e o risco de asma ou dermatite atópica em seus filhos. A infecção materna foi associada a um risco 1,55 maior para asma, e 1,36 maior para dermatite. A associação entre formas específicas de infecção e asma mostrou um aumento de 1,49 vezes para infecções respiratórias, e 1,39 vezes para infecções urogenitais¹⁷. Outro fator de risco estudado por Zhao et al. foi o uso de antibiótico materno associado à asma e rinite alérgica¹⁸. A significância estatística da ocorrência de infecções maternas encontradas no estudo pode estar ligada tanto à estimulação do sistema imune pela própria infecção, bem como pelo consequente uso de antibióticos.

Com relação à história pessoal, crianças que apresentaram história de pneumonia até os dois anos de vida obtiveram uma chance 3,6 vezes maior de desenvolver sintomas de atopia. Um estudo de coorte em Taiwan mostrou um risco de 3,35 para o desenvolvimento de asma em crianças que apresentaram infecção por *Mycoplasma pneumoniae* quando pré-escolares¹⁸. Estudos têm demonstrado que infecções com vírus sincicial respiratório podem aumentar o risco para as três doenças^{19,20}. O estudo sobre Origem da Asma na Infância (Costa) mostrou que respostas das citocinas às infecções virais no início da vida alteram o desenvolvimento de sintomas de asma no primeiro ano de vida em crianças com alto risco de doenças atópicas, além de afirmar que existem mecanismos imunológicos distintos para o desenvolvimento de sintomas de asma, quando comparado com o desenvolvimento de dermatite atópica e sensibilização alérgica²¹.

No presente estudo, a ocorrência de episódios de amigdalite também levou a um aumento para o risco de desenvolvimento de sintomas de atopia. Kvaerner et al. encontraram evidências de uma predisposição comum entre infecções respiratórias de vias aéreas superiores e doenças atópicas, principalmente a rinite alérgica, por aumentar as moléculas de adesão e permitir a colonização por rinovírus, predispondo às infecções²². No presente estudo, a ocorrência de

Tabela 2

Análise bivariada da associação de fatores de risco pré, peri, pós-natal e exposição a inalantes em crianças de 6/7 anos de um município da Região Sul do Brasil, 2016

	Sintomas de atopia	Sem sintomas de atopia	OR (IC 95%)	p
	n (%)	n (%)		
Caracterização gestacional				
Catapora/varicela				
Sim	4 (4,7)	4 (2,4)	2,04 (0,50-8,40)	0,447
Não	81 (95,3)	166 (97,6)		
Citomegalovírus				
Sim	1 (1,2)	1 (0,6)	1,50 (0,37-6,08)	0,556
Não	84 (98,8)	169 (99,4)		
Toxoplasmose				
Sim	1 (1,2)	3 (1,8)	0,66 (0,06-6,46)	1,000
Não	84 (98,8)	167 (98,2)		
Rubéola				
Sim	0 (0)	1(0,6)	1,50 (1,37-1,64)	1,000
Não	85 (100)	169 (99,4)		
Tétano				
Sim	1 (1,2)	0 (0)	3,02 (2,53-3,60)	0,333
Não	84 (98,8)	170 (100)		
HIV/AIDS				
Sim	2 (2,4)	0 (0)	3,04 (2,55-3,63)	0,110
Não	83 (97,6)	170 (100)		
Pneumonia				
Sim	4 (4,7)	1 (0,6)	8,34 (0,91-75,86)	0,044
Não	81 (95,3)	169 (99,4)		
Corrimento vaginal*				
Sim	35 (41,2)	24 (14,1)	4,25 (2,31-7,84)	< 0,001
Não	50 (58,8)	146 (85,9)		
Tabagismo				
Sim	14 (16,5)	21 (12,4)	1,39 (0,67-2,91)	0,368
Não	71 (83,5)	149 (87,6)		
História pregressa				
Icterícia neonatal				
Sim	21 (24,7)	21 (12,4)	2,38 (1,21-4,68)	0,005
Não	62 (72,9)	148 (87,6)		
Catapora/varicela				
Sim	29 (34,1)	33 (19,4)	2,15 (1,19-3,87)	0,10
Não	56 (65,9)	137 (80,6)		
Rubéola				
Sim	1 (1,2)	0 (0)	3,02 (2,53-3,60)	0,333
Não	84 (98,8)	170 (100)		
Infecção cutânea				
Sim	27 (31,8)	21 (12,4)	3,30 (1,73-6,30)	< 0,001
Não	58 (68,2)	149 (87,6)		
Pneumonia				
Sim	33 (38,8)	25 (14,7)	3,68 (2,00-6,76)	< 0,001
Não	52 (61,2)	145 (85,3)		
Refluxo				
Sim	23 (27,1)	15 (8,8)	3,83 (1,87-7,82)	< 0,001
Não	62 (72,9)	155 (91,2)		

* Decorrente de infecção vaginal patológica que precisou de tratamento.

Continua >

Tabela 2 (continuação)

Análise bivariada da associação de fatores de risco pré, peri, pós-natal e exposição a inalantes em crianças de 6/7 anos de um município da Região Sul do Brasil, 2016

	Sintomas de atopia	Sem sintomas de atopia	OR (IC 95%)	p
	n (%)	n (%)		
História pregressa				
Amigdalite				
Sim	62 (79,9)	71 (41,8)	3,75 (2,13-6,62)	< 0,001
Não	23 (27,1)	99 (58,2)		
Caracterização ambiental				
Tabagismo				
Sim	27 (31,8)	32 (18,8)	2,00 (1,10-3,64)	0,021
Não	58 (68,2)	138 (81,2)		
Mofo/umidade no quarto				
Sim	32 (37,6)	26 (15,3)	3,34 (1,82-6,12)	< 0,001
Não	53 (62,4)	144 (84,7)		
Ar condicionado no quarto				
Sim	34 (40)	51 (50)	1,55 (0,90-2,68)	0,110
Não	51 (60)	119 (70)		
Animais de pelo ou penas				
Sim	53 (62,4)	82 (48,2)	1,77 (1,04-3,02)	0,033
Não	32 (37,6)	88 (51,8)		

* Decorrente de infecção vaginal patológica que precisou de tratamento.

infecções na pele no início da vida também esteve associada ao risco de sintomas de doenças atópicas aos 6-7 anos de idade. Esses achados possivelmente sinalizam que a ocorrência precoce de infecções cutâneas já é em decorrência da dermatite atópica, e posteriormente se associam a outras doenças atópicas (como sugerido pela marcha atópica). Além disso, em pacientes com dermatite atópica está bem estabelecido o aumento da colonização da pele com *Staphylococcus*²³, o que poderia aumentar os casos de infecção na pele.

Dentre os escolares avaliados, 16,8% tiveram história de icterícia neonatal, e sua presença foi significativamente associada ao desenvolvimento de sintomas de doenças atópicas. Um estudo de coorte que investigou a incidência de doenças alérgicas em crianças com icterícia neonatal demonstrou maior risco de doenças alérgicas, principalmente para rinite e dermatite atópica²⁴. O estudo aponta uma chance 2,38 vezes maior ao desenvolvimento de doenças atópicas e sua associação pode estar ligada à ne-

cessidade de fototerapia, decorrente do aumento nos níveis de bilirrubina sérica que afetam o desenvolvimento da resposta imune Th1 e Th2, predispondo às doenças alérgicas, como demonstra estudo realizado por Maverakis et al.²⁵.

No presente estudo, crianças cujos pais mencionaram a presença de refluxo até os dois anos apresentaram uma maior chance no desenvolvimento de sintomas de atopia. A principal associação entre doença do refluxo e doença atópica é a asma. Os mecanismos que levam a essa associação foram estudados por Walker, em 2014²⁶, e são descritos tanto como não imunológicos, decorrentes da hiperinsuflação torácica do asmático, resultando em falha da junção esofagogástrica, hipersensibilidade vagal levando à broncoconstrição e relaxamento da junção esofagogástrica, como imunológicos, uma vez que os pacientes asmáticos apresentam mais sintomas de refluxo, e indivíduos atópicos, inclusive aqueles que têm rinite alérgica não associada à asma, apresentam anormalidades na mucosa esofágica sugerindo

uma base alérgica para a associação, já que o trato gastrointestinal e a mucosa esofágica apresentam similaridades no tecido linfóide de sua mucosa, que podem induzir diferenciação celular das células T²⁷.

Relacionado ao ambiente, este estudo mostrou que 37,6% dos participantes do estudo possuem condições de mofo e de umidade no quarto, e que 40% possuem ar-condicionado no quarto. A redução nos níveis de mofo tem resultados benéficos no controle de sintomas de asma, fato confirmado em ações de revisão de ambientes domésticos visando intervenções destinadas à melhoria de resultados relacionados à asma, concluindo-se que existem provas suficientes para recomendar uma abordagem combinada para remover itens mofo e eliminar vazamentos e fontes de umidade em casas para ajudar na redução de sintomas de asma²⁷. Uma revisão sistemática publicada no ano de 2011 que incluiu 61 estudos confirmou um aumento no risco do desenvolvimento de doenças alérgicas respiratórias em crianças expostas a mofo, sendo maior a incidência daquelas em que relataram mofo visível do que os identificados em esporos²⁷. A chance de desenvolvimento de doenças atópicas em crianças expostas a mofo no quarto foi de 3,34 vezes maior, dados que concordam com a literatura e que sugerem uma abordagem ambiental para o controle dos sintomas das doenças.

No presente estudo, 62,4% das crianças com sintomas de atopia possuíam animais de pelo ou penas em casa. De acordo com Ahluwalia e Matsui, os alérgenos relacionados a animais de estimação podem ser encontrados em quase todas as casas, no entanto, em casas sem animais as concentrações são 10-1000 vezes menores²⁸. Um estudo de coorte publicado em 2008, que acompanhou crianças do nascimento aos 3 anos para determinar os efeitos da exposição de animais no desenvolvimento da resposta imune e na atopia durante a infância, encontrou resultados de diminuição nas incidências de dermatite atópica e sibilância em 3 anos para crianças que foram expostas a cachorros antes do nascimento. Por outro lado, as taxas foram mais altas em crianças cujos cães foram adotados após o nascimento. Esses dados sugerem que a exposição neonatal durante o período de desenvolvimento imune é importante para o desfecho de atopia²⁹. O desenvolvimento de doenças atópicas em crianças expostas a animais de pelo ou penas em casa no estudo não faz diferença quanto à época em que o animal foi adotado, mas demonstra que há uma chance 1,77 vezes para a atopia, sugerindo um desfecho final para as doenças.

O estudo realizado identificou que o tabagismo esteve presente previamente e após o nascimento da criança, em 13,7% dos casos analisados, e que se manteve ainda presente em 23,1%, na moradia dessas crianças. Foi associado a um risco 2 vezes maior para o desenvolvimento de sintomas de atopia. Um estudo realizado por Thacher et al.¹¹ buscou verificar se a exposição passiva de crianças à fumaça de cigarro na infância contribui para desenvolvimento de sensibilização alérgica em crianças e adolescentes até aos 16 anos de idade. Os resultados indicaram que esta exposição parece aumentar o risco de sensibilização para alérgenos alimentares, bem como eczema em combinação com sensibilização¹¹. Sabe-se que as primeiras linhas de defesa dos pulmões são o epitélio respiratório e o músculo liso, ambos suscetíveis à atividade tóxica direta dos produtos químicos na fumaça do tabaco. A fumaça do cigarro aumenta a permeabilidade do epitélio e enfraquece a depuração mucociliar, facilitando a penetração de alérgenos através do epitélio, aumentando a liberação de histamina e a secreção da citocina proalérgica, linfopoiétina do estômago tímica no tecido pulmonar, considerado crítico no desenvolvimento de respostas atópicas³⁰.

Uma das limitações do presente estudo envolve a análise dos casos e controles em relação ao diagnóstico do desfecho final, o qual é fornecido pelo próprio respondente em questionários, por isso chamado de diagnóstico sintomatológico. Dessa forma, envolve a habilidade da população estudada em compreender e fornecer informações adequadas, que podem variar de acordo com a cultura regional, percepção de sintomas e compreensão da doença. Apesar disso, o questionário ISAAC foi validado para a população brasileira e tem sido mundialmente utilizado em pesquisas de base populacional. Sendo assim, o estudo permite o conhecimento da atual situação das doenças e reconhecimento das causas associadas em toda a população municipal da faixa etária em tempo coerente, oferecendo suporte ao município para implementação de medidas de prevenção e políticas públicas eficazes para o controle sintomatológico, especialmente devido ao notado aumento na prevalência das doenças no cenário atual.

Por fim, conclui-se que os principais fatores de risco encontrados no estudo relacionados às doenças atópicas foram a história familiar, as infecções uroginecológicas e respiratórias durante a gestação, bem como icterícia neonatal, história de pneumonia, infecções cutâneas e refluxo nos dois primeiros

anos de vida. Os fatores ambientais relacionados às doenças atópicas foram o tabagismo e a presença de mofo/umidade. Os resultados obtidos no presente estudo permitem uma visão mais abrangente sobre os mecanismos e as variáveis genéticas e ambientais associados ao desenvolvimento e aumento global na incidência das doenças.

Referências

- Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*. 2015; 2 (24642): 1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.3402/ecrj.v2.24642>
- Bieber T, Leung D, El Gamal Y, Ivancevich JC. Atopic eczema. In: Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW, Lockey RF, Blaiss MS (eds.). *WAO White Book on Allergy: Update 2013*. Wisconsin: WAO; 2013. p. 44-7.
- Spergel J. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):269-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2010.06.003>.
- Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.4168/aair.2011.3.2.67>
- Okada K, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010;160:1-9.
- Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131-7.
- Toskala E, Kennedy D. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(S1):S1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/alr.21557>.
- Wegienka G, Zoratti E, Johnson C. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):1-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.002>.
- Illi S, Weber J, Zutavern A, Genuneit J, Schierl R, Strunz-Lehner C, et al. Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):132-39.
- Lynch S, Wood R, Boushey H, Bacharier L, Bloomberg G, Kattan M et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):593-601.e12.
- Thacher J.D, Gruzdeva O, Pershagen G, Neuman A, Van Hage M, Wickman M, et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy*. 2016;71(2):239-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12792>.
- Traebert J, Lunardelli SE, Martins LGT, Santos K, Nunes RD, Lunardelli AN, et al. Methodological description and preliminary results of a cohort study on the influence of the first 1,000 days of life on the children's future health. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2018;90(3):3105-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201820170937>.
- Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8(6):376-82.
- 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.031>.
- Kantor R, Silverberg J. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;13(1):15-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2016.1212660>.
- Cesar JA, Mendoza-Sassi RA, González-Chica DA, Menezes EHM, Günther B, Pohlmann M, et al. Prevalência e fatores associados à percepção de ocorrência de corrimento vaginal patológico entre gestantes. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(12):2705-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009001200017>.
- Zhu T, Zhang L, Qu Y, Mu D. Meta-analysis of antenatal infection and risk of asthma and eczema. *Open Med*. 2016;95(35):1-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000004671>
- Zhao D, Su H, Cheng J, Wang X, Xie M, Li K, et al. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: a meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:756-64.x DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12436>.
- Yeh JJ, Wang YC, Hsu WH, Kao CH. Incident asthma and mycoplasma pneumoniae: a nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1017-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.032>.
- Silverberg JI, Kleiman E, Silverberg NB, Durkin HG, Joks R, Smith-Norowitz TA. Chickenpox in childhood is associated with decreased atopic disorders, IgE, allergic sensitization, and leukocyte subsets. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:50-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01224.x>.
- Lemanske RF Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(s15):38-43. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.13.s.15.8.x>
- Kvaerner KJ, Tambs K, Harris JR, Mair IW, Magnus P. Otitis media: relationship to tonsillitis, sinusitis and atopic diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996;35(2):127-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-5876\(95\)01299-0](https://doi.org/10.1016/0165-5876(95)01299-0).
- Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol*. 2018;26(6):484-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008>.
- Wei CC, Lin CL, Shen TC, Kao CH. Neonatal jaundice and risks of childhood allergic diseases: a population based cohort study. *Pediatr Res*. 2015;78(2):223-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2015.89>.
- Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H. Light, including ultraviolet. *J Autoimmun*. 2010;34:247-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2009.11.011>.
- Walker MM, Powell N, Talley NJ. Atopy and the gastrointestinal tract – a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(3):289-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2014.881716>.
- Tischer C, Chen C-M, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. *Eur Respir J*. 2011;38:812-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00184010>.
- Ahuwalia SK, Matsui EC. The indoor environment and its effects on childhood asthma. *Curr Opin Allergy and Clin Immunol*. 2011;11(2):137-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283445921>.
- Bufford JD, Reardonw CL, Liz Z, Robergw KA, DaSilva D, Eggleston P.A, et al. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. *Clin Exper Allergy*. 2008;38:1635-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03018.x>.
- Ciaccio CE, Gentile D. Effects of tobacco smoke exposure in childhood on atopic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(6):687-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-013-0389-1>.

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

Correspondência:
Aline Daiane Schlindwein
E-mail: alineds10@yahoo.com.br

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 n° 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

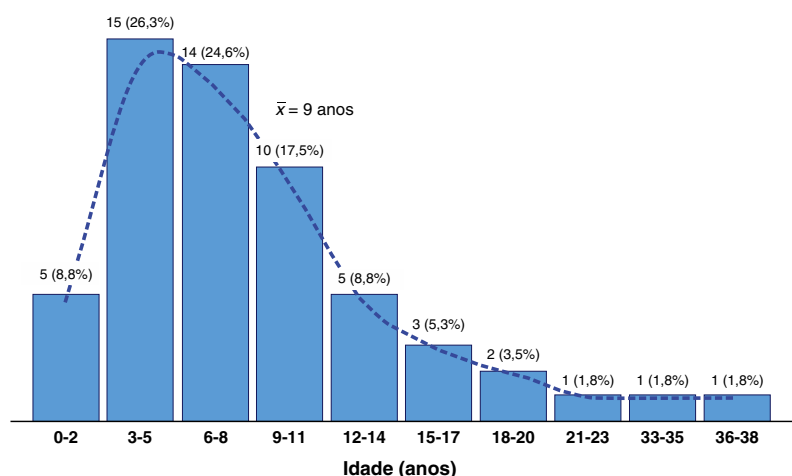


Figura 1
Distribuição dos pacientes com erros inatos de imunidade por faixa etária ao diagnóstico

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^{11,14}. 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 masculino¹⁵.

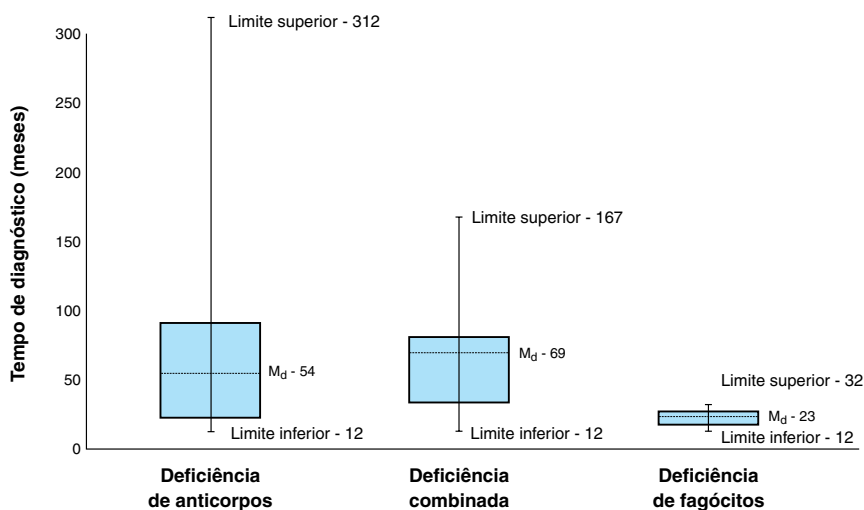
Tabela 1

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^{5,16}. 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^{16,17}. O predomínio dessa deficiência, favoreceu o desenvolvimento de infecções sinopulmonares, que levaram as infecções de trato respiratório serem as mais frequentes na população em estudo¹⁷⁻¹⁹. 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^{3,20}.

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 Peru²¹, Omã¹², México¹⁰ e Arábia Saudita²², 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 óbitos²³. Porém, a taxa de mortalidade é inferior quando comparada a alguns centros de referências, podendo variar de 18% a 34,5%^{11,12}. 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 óbitos²⁴.

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. Yu JE, Orange JS, Demirdag YY. New primary immunodeficiency diseases: context and future. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(6):806-20.
2. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino NA, Morena MT, et al. ICON: The early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2014 May;34(4):398-424.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019. Update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. Epub 2020 Jan 17.
4. Modell V, Quinn J, Ginsberg G, Gladue R, Orange J, Modell F. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement. *Immunologic Res*. 2017;65(3):713-20.
5. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CM, Toledo-Barros M, Dorna MB, et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol*. 2013;33(4):716-24.
6. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;136(5):94:S1-63.
7. Abolhassani H, Rezaei N, Mohammadinejad P, Mirminachi B, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Important differences in the diagnostic spectrum of primary immunodeficiency in adults versus children. *Expert Review of Clinical Immunology (Irã)*. 2015;11(2):289-302.
8. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Rezaei N. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2012;11(2):89-109.
9. Dantas EO, Aranda CS, Rêgo Silva AM, Tavares FS, Severo Ferreira JF, Quadros-Coelho MA, et al. Doctors' awareness concerning primary immunodeficiencies in Brazil. *Allergol Immunopathol*. 2015;43(3):272-8.
10. Lugo R, Ramirez-Vazquez, Cruz H, Medina-Torres, Ramirez-Lopez, España-Cabrera, et al. Clinical features, non-infectious manifestations and survival analysis of 161 children with primary immunodeficiency in Mexico: a single center experience over two decades. *J Clin Immunol*. 2016;36(1):56-65.
11. Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB, Besbes H, Ouederni M, Mekki N, et al. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988-2012). *J Clin Immunol*. 2015;35(8):745-53.
12. Al-Tamemi S, Naseem SU, Al-Siyabi N, El-Nour I, Al-Rawas A, Dennison D. Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: 10-Year Experience in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Immunol*. 2016;36(8):785-92.
13. BRAGID. Imunodeficiência Primária. Os 10 sinais de alerta. [Internet] Disponível em: http://www.bragid.org.br/_download/10sinais.pdf. Acessado em: outubro/2019.
14. Halioui-Louhaichi S, Azzabi O, Mattoussi N, Labiadh H, Bousseta K, Tebib N, et al. Primary immunodeficiencies: Report of 33 Pediatric Tunisian cases. *Tunis Med*. 2016;94(4):320-5.

15. Winkelstein JA, Fearon E. Carrier detection of the X-linked primary immunodeficiency diseases using X-chromosome inactivation analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(6):1090-7.
16. Moleta FB, Chong-Silva DC, Riedi CA, Neto HJC, Rosário NA. Warning signs application in primary immunodeficiencies diagnosis. *Jornal Paranaense de Pediatria*. 2019;19(4):76-9.
17. Forte WCN, Konichi RYL, Sousa FM, Mosca T, Rego AM, Goudouris ES. Deficiência de anticorpos específicos antipolissacarídeos. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(2):111-22.
18. Barreto BAP, Sarinho ESC, Stefani GP, Neto HJC, Chiabai J, Alonso MLO, et al. Deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo e resposta humoral a vacinas pneumocócicas: atualização em diagnóstico. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(5):253-60.
19. Roxo JP. Primary immunodeficiency disease: Relevant aspects for pneumologists. *Journal Bras Pneumology (São Paulo)*. 2014;35(10):1008-17.
20. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol*. 2007;27(1):101-8.
21. Veramendi-Espinoza LE, Zafra-Tanaka JH, Pérez-Casquino GA, Córdova-Calderón WO. Diagnostic Delay of Primary Immunodeficiencies at a Tertiary Care Hospital in Peru- Brief Report. *J Clin Immunol*. 2017;37(4):383-7.
22. Al-Saud B, Al-Mousa H, Al Gazlan S, Al-Ghonaium A, Arnaout R, Al-Seraihy A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Saudi Arabia: a Tertiary Care Hospital Experience over a Period of Three Years (2010-2013). *J Clin Immunol*. 2015;35(7):651-60.
23. Lim DL, Thong BY, Ho LP, Shek PC, Lou J, Leong KP, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Singapore – the Last 11 Years. *Singapore Med J*. 2003 Nov;44(11):579-86.
24. Fernandes JF, Kerbauy FR, Ribeiro AAF, Kutner JM, Camargo LFA, Stape A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies: Hospital Israelita Albert Einstein experience. *Einstein*. 2011;9(2):140-4.

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

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

Efeitos adversos do uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica grave

Adverse effects of using cyclosporine in patients with severe atopic dermatitis

Giovanna Lucy Cortez Aliaga^{1,2}, Claudia Leiko Yonekura Anagusko^{1,2},
Laís Souza Gomes^{1,2}, Larissa de Queiroz Mamede^{1,2}, Priscila Moraes^{1,2},
Patrícia Salles Cunha^{1,2}, Fábio Morato Castro^{1,2}, Ariana Campos Yang^{1,2,3}

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória da pele, multifatorial, crônica e recorrente, caracterizada por lesões eczematosas e prurido intenso. Nos casos graves refratários aos tratamentos tópicos, tem-se utilizado imunossupressão sistêmica para o controle da doença, sendo a ciclosporina considerada por muitos como terapia de escolha. Este estudo visa avaliar a incidência e gravidade dos eventos adversos relacionados ao uso de ciclosporina em pacientes com DA grave. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional com análise de prontuários de pacientes com dermatite atópica grave em uso de ciclosporina atendidos em hospital terciário no período de 3 anos. **Resultados:** Avaliados 80 pacientes com dermatite atópica grave usando ciclosporina, com média de idade de 25,5 anos e 41 do sexo feminino (51,3%). Foram relatados eventos adversos em 25 pacientes. O tempo médio de uso de ciclosporina no grupo com eventos adversos foi de 29,3 meses. Os eventos de maior gravidade foram alteração da função renal e hipertensão, sendo mais observados nos casos de doença mais refratária, quando o uso de ciclosporina foi muito prolongado, superior a 60 meses. As reações evidenciadas foram: hipertensão arterial 40%, alteração renal 20%, náuseas/vômitos 16%, cefaleia 12%, herpes de repetição 12% e outros 4%. Os eventos adversos normalizaram após suspensão da ciclosporina. **Conclusão:** Pacientes com dermatite atópica grave que usaram ciclosporina por tempo prolongado tiveram maior frequência de eventos adversos potencialmente graves. Todos os efeitos adversos normalizaram após a suspensão de medicação.

Descritores: Dermatite atópica grave, ciclosporina, eventos adversos.

ABSTRACT

Rationale: Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory, multifactorial, chronic, recurrent skin disease characterized by eczematous lesions and intense itching. In severe cases refractory to topical treatments, systemic immunosuppression has been used to control the disease, and cyclosporine is largely considered first-line therapy. This study aims to assess the incidence and severity of adverse events related to the use of cyclosporine in patients with severe AD. **Methods:** This retrospective observational study analyzed medical records of patients with severe atopic dermatitis using cyclosporine treated at a tertiary hospital over a 3-year period. **Results:** Eighty patients with severe atopic dermatitis using cyclosporine were evaluated. Their mean age was 25.5 years, and 41 (51.3%) were female. Adverse events were reported in 25 patients. The mean duration of cyclosporine treatment in the group with adverse events was 29.3 months. The most serious events were changes in renal function and hypertension, which were most often observed in cases of more refractory disease, when the use of cyclosporine was very prolonged (over 60 months). The adverse reactions were hypertension (40%), renal changes (20%), nausea/vomiting (16%), headache (12%), recurrent herpes (12%) and others (4%). Adverse events were under control after cyclosporine was discontinued. **Conclusion:** Patients with severe atopic dermatitis who used cyclosporine for a long time had a higher frequency of potentially serious adverse events. All adverse effects were under control after discontinuation of medication.

Keywords: Severe atopic dermatitis, cyclosporine, adverse events.

1. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas de São Paulo - HC-FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

2. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

3. Disciplina de Imunologia e Alergia da FCM/UNICAMP - Campinas, SP, Brasil.

Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória da pele de etiologia multifatorial, caracterizada por lesões eczematosas e prurido intenso, de caráter crônico e recorrente; muito comum em crianças, com início na primeira infância em 85% dos pacientes, e podendo persistir até a fase adulta^{1,2}. Assim como outras doenças atópicas, a prevalência da DA aumentou nas últimas três décadas, com uma distribuição predominante em lactentes^{3,4}.

A fisiopatologia da DA é multifatorial, envolvendo uma conjunção de fatores genéticos, desregulação imune, disfunção da barreira cutânea, desencadeantes ambientais e disbiose⁵.

Um dos aspectos importantes na patogênese da DA é a disfunção da barreira cutânea; levando à redução de ceramidas, ácidos graxos de cadeia longa, filagrinas e lipídeos intracelulares da camada córnea, que facilitam a perda transepitelial de água e penetração de alérgenos e irritantes. Na fase aguda, a resposta imunológica é predominantemente Th2 e Th22 com síntese de IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 (importante mediador de prurido) e IL-16 que, entre outras ações, recrutam eosinófilos e estimulam linfócitos B e produção de imunoglobulina E (IgE). Na fase crônica, a resposta é desviada para linfócitos Th1 e Th17, que promovem infiltração de macrófagos e, conseqüentemente, sequelas na pele^{6,7}.

A principal alteração genética associada com a disfunção da barreira cutânea consiste nas mutações com perda de função no gene da filagrina, que afetam de 20 a 50% dos pacientes com DA, resultando em risco maior para desenvolver DA, e com maior gravidade⁸. A própria inflamação também contribui para disfunção de barreira, uma vez que diversos componentes são regulados por citocinas do perfil Th2.

Alguns dos fatores ambientais e/ou exacerbantes que podem contribuir para a DA são: exposições maternas durante a gestação, irritantes em contato com a pele, clima, poluentes, fumaça de tabaco, “água dura” e alimentação^{9,10}.

A base do tratamento da DA consiste na restauração da barreira cutânea, terapia anti-inflamatória, controle do prurido e controle de fatores desencadeantes. A terapia anti-inflamatória tópica pode ser indicada das formas leves a graves, já a terapia anti-inflamatória sistêmica é indicada em casos graves e refratários. O tratamento sistêmico convencional (como ciclosporina, azatioprina, micofenolato de

mofetil, metotrexato) visa a supressão de células T, porém afeta outros tipos celulares e favorece o aparecimento de diversos efeitos adversos que podem limitar seu uso^{11,12}. Atualmente, os novos tratamentos visam atuar em um alvo específico, como o anti-IL4 (dupilumab), porém o acesso para a maioria dos pacientes possui alguns obstáculos.

Dos tratamentos sistêmicos convencionais, a ciclosporina é considerada de primeira linha para formas refratárias à terapia tópica, e a única com essa indicação em bula aprovada no Brasil¹³. A ciclosporina é um potente imunossupressor que age primariamente nas células T inibindo a calcineurina e a transdução do sinal mediada pela ativação do receptor das células T, sendo considerada por muitos como terapia de escolha nos casos de dermatite atópica grave^{7,14}. Uma metanálise com 15 estudos demonstrou eficácia da ciclosporina em 55% após 6 a 8 semanas de tratamento. Houve melhora na área de superfície corporal afetada pela DA, eritema, sono e redução de uso de glicocorticoide¹⁵. Quanto ao perfil de segurança, os principais efeitos adversos que levam à descontinuação do tratamento são: alteração de função renal, hipertensão arterial, sintomas neurológicos, fadiga e sintomas gastrointestinais¹⁶. Dessa forma, é necessário monitoramento clínico e laboratorial, especialmente da função renal e de pressão arterial durante o acompanhamento dos pacientes em uso desta droga.

Este estudo tem como objetivo avaliar quais efeitos adversos relacionados ao uso da ciclosporina e a sua frequência em pacientes brasileiros com dermatite atópica grave acompanhados em um centro terciário. Além disso, este estudo visa avaliar o perfil de pacientes com maior risco de desenvolver efeitos adversos, como por exemplo, idade e tempo de uso.

Métodos

Realizado um estudo retrospectivo observacional com análise de prontuários de pacientes com DA grave, em uso de ciclosporina, atendidos no Hospital de Clínicas de São Paulo (hospital terciário) no período de 3 anos. Coletados dados demográficos, tempo de uso de ciclosporina e eventos adversos. Todos os pacientes fizeram controle pressórico semanal e exames laboratoriais periódicos. A dose de ciclosporina usada em todos os pacientes foi de 3-5 mg/kg/dia.

Resultados

Foram avaliados 80 pacientes com DA usando ciclosporina, com uma média de idade de 25,5 anos, sendo 41 do sexo feminino.

Foram relatados eventos adversos em 31,2% dos pacientes ($n = 25$), sendo que estes pacientes tiveram uma média de idade maior (de 31 anos), comparado aos pacientes que não tiveram reação adversa (média de idade de 23 anos). Dos pacientes que apresentaram eventos adversos, segundo a faixa etária, 5 pacientes (20%) eram menores de 20 anos; 19 pacientes (76%) tinham entre 21-60 anos; e 1 caso (4%) tinha acima de 60 anos (Figura 1).

As reações adversas observadas neste estudo foram: hipertensão arterial 40% (10), alteração renal 20% (5), náuseas/vômitos 16% (4), cefaleia 12% (3), herpes de repetição 12% (3), e outros 4% (1) (Figura 2).

O tempo médio de uso de ciclosporina no grupo com eventos adversos foi de 29,3 meses. Destes, 6 pacientes (24%) fizeram uso de ciclosporina por até 12 meses, com média de 8 meses; porém 76% dos pacientes com eventos adversos ($n = 19$) usaram por mais de 1 ano, com média de 36 meses.

Os eventos de maior gravidade (redução da função renal e hipertensão arterial) foram mais observados nos casos de doença mais refratária, quando o uso da ciclosporina foi muito prolongado, superior a 60

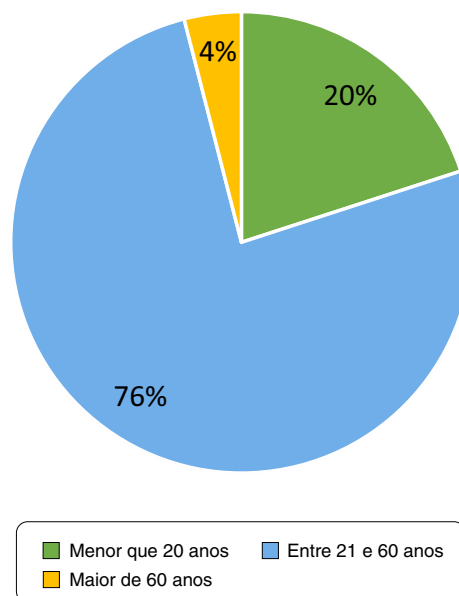


Figura 1

Proporção de pacientes com reações adversas de acordo com faixa etária, $n = 25$

meses. Os eventos adversos normalizaram após suspensão da ciclosporina.

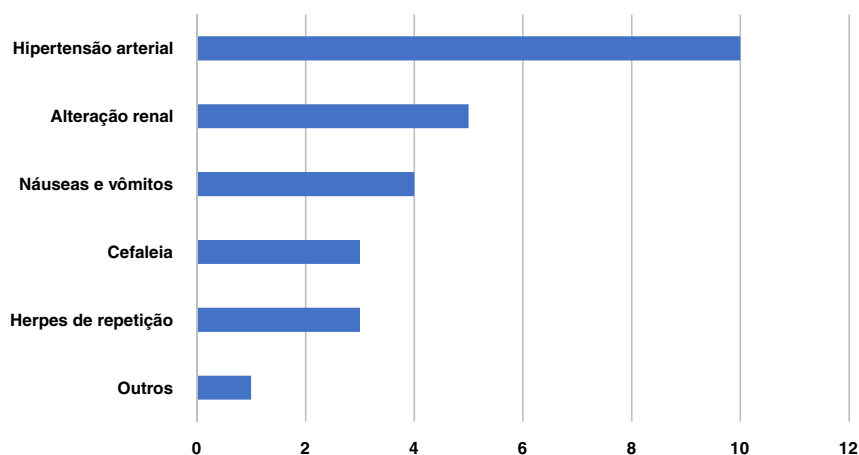


Figura 2

Frequência de reações adversas ao uso de ciclosporina, $n = 25$

Conclusão e discussão

A escolha do tratamento na DA deve ser individualizada de acordo com o fenótipo, gravidade, idade e comorbidades do paciente e perfil de eficácia, segurança e custo do tratamento. A ciclosporina é um dos tratamentos de primeira linha para DA grave e tem se mostrado eficaz, porém apresenta efeitos adversos que devem ser monitorizados¹¹.

Neste estudo, observou-se que a hipertensão arterial e alteração da função renal foram os efeitos adversos mais significativos, assim como na literatura^{12,16}, o que reforça a importância de se manter o monitoramento clínico e laboratorial. Um aspecto interessante é que após a suspensão da ciclosporina houve retorno aos níveis basais de pressão arterial e função renal nos pacientes avaliados, assim como na literatura em que houve melhora espontânea, após redução de dose ou suspensão da droga^{12,17-19}.

Além disso, este estudo mostrou que o grupo de pacientes com efeitos adversos relacionados a ciclosporina era composto de pacientes com idade maior e com uso mais prolongado de ciclosporina, porém não foi realizada avaliação estatística. Na literatura, não foi observada essa associação^{12,18}.

Além da eficácia terapêutica, a segurança é um parâmetro a ser considerado durante o uso da ciclosporina. Os efeitos adversos devem ser monitorizados e tendem a melhorar com a suspensão. Diante da frequência de eventos adversos que impõe a suspensão do tratamento imunossupressor, surge a expectativa de novos tratamentos mais eficazes e seguros. Os imunobiológicos têm surgido com resultados promissores neste sentido de melhorar eficácia e segurança, porém questões de idade (faixa pediátrica aguarda aprovação após estudos), custos e acesso, fazem com que tenhamos que continuar considerando o uso de imunossupressores como a ciclosporina como opção terapêutica, ressaltando a necessidade de atenção ao risco de eventos adversos.

Referências

1. Addor FAZ, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):184-94.
2. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1980;92:44-7.
3. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. 2012;7:e39803.

4. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:947-54.
5. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):336-49.
6. Haw S, Shin MK, Haw CR. The Efficacy and safety of long-term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;22(1):9-15.
7. Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, Finney R, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1626-34.
8. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:350-8.
9. Weidinger S, Gupta AK. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22.
10. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15-20.
11. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:729-47.
12. Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(1):85-9.
13. Ministério da Saúde, Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica Nº 285/2013, Brasília, agosto de 2013. Ciclosporina.
14. Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):36-40.
15. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:606-19.
16. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):1905-12. doi: 10.1111/jdv.13064. Epub 2015 Mar 9.
17. Haeck IM, Knol MJ, Ten BO, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:1074-84.
18. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol*. 2000;142:52-8.
19. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol*. 1996;135(Suppl. 48):15-20.

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

Correspondência:
Ariana Yang
arianacy@gmail.com

Dermatite atópica em adultos: além da pele

Atopic dermatitis in adults: beyond the skin

Dirceu Solé¹, Marcia Carvalho Mallozi², Flávio Sano³

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica (DA) é doença inflamatória da pele, recidivante e que acomete crianças e adultos e compromete a qualidade de vida destes doentes. **Objetivos:** Avaliar o impacto da DA moderada a grave na vida social e na qualidade de vida de pacientes adultos, assim como as suas expectativas quanto à evolução da doença e do seu tratamento. **Métodos:** Duzentos adultos (18 a 65 anos) com diagnóstico médico de DA moderada a grave responderam por via telefônica questionário com perguntas sobre a sua doença, interferência com o seu dia a dia, a atividade laboral, medicação em uso, assim como as suas expectativas com relação a novos tratamentos. **Resultados:** Na população avaliada houve predomínio de mulheres, média de idade de 37 anos, com nível elevado de escolaridade, e na sua maioria pertencentes às classes sociais A e B (68%). O tempo médio para obtenção do diagnóstico foi de 15 meses a partir dos primeiros sintomas. Lesões em dobras e pescoço, eritema, prurido e xerose foram os sinais/sintomas mais frequentes. As formas mais graves acompanharam-se por maior impacto no trabalho, autoestima e qualidade de vida. Setenta por cento procurou tratamento psicoterápico. Apesar de estarem em tratamento regular, um terço apresenta exacerbações da DA. Hidratantes e corticosteroides tópicos têm sido os mais utilizados. Em busca de cura, 90% abriria mão de objetos de desejo para iniciar tratamento de alto custo, desde que fosse eficaz. **Conclusões:** A DA compromete a qualidade de vida dos pacientes que buscam por soluções terapêuticas mais definitivas.

Descritores: Dermatite atópica, adultos, qualidade de vida, autoestima, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a recurrent inflammatory skin disease that affects children and adults and compromises the quality of life of these patients. **Objectives:** To evaluate the impact of moderate-to-severe on social life and quality of life of adult patients with AD, as well as their expectations regarding new treatments. **Methods:** Two hundred adults aged 18 to 65 years with medical diagnosis of moderate-to-severe AD answered telephone-administered questions about their condition, impact on daily life and work, use of medication and expectations regarding new treatments. **Results:** In the study sample, most patients were female, their mean age was 37 years, and most of them had high level of education and belonged to upper social level (68%). The mean time to diagnosis was 15 months after the first symptoms. Lesions in folds and neck, erythema, pruritus and xerosis were the most common signs and symptoms. The most severe forms were related to greater impact on work, self-esteem and quality of life. Seventy percent sought psychotherapeutic treatment. Despite being under regular treatment, a third of patients had AD exacerbations. Moisturizers and topical corticosteroids were the most frequently used treatments. Ninety percent of respondents would forgo objects of desire to initiate a high-cost therapy as long as it was effective. **Conclusions:** AD compromises the quality of life of patients seeking more definitive therapeutic solutions.

Keywords: Atopic dermatitis, adults, quality of life, self-esteem, treatment.

1. Professor Titular e Livre Docente, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo - SP, Brasil.
2. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Fundação Faculdade de Medicina do ABC - Santo André, SP, Brasil.
3. Doutor em Ciências e Chefe da Divisão de Pediatria, Hospital Nipo-Brasileiro - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 17/02/2020, aceito em: 25/02/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):103-20.

Introdução

A dermatite atópica (DA) é doença inflamatória crônica da pele, complexa, imuno-mediada, frequentemente recidivante, caracterizada por disfunção da barreira cutânea e desregulação imunológica com resposta inflamatória tipo 2 acentuada¹. Clinicamente apresenta-se com lesões eritematosas, pruriginosas, edematosas, às vezes exsudativas, xeróticas, com crostas e/ou descamação ou liquificadas^{1,2}.

Para muitos pacientes, a DA é uma condição vitalícia associada a comorbidades atópicas e não-atópicas, distúrbios do sono, problemas de saúde mental, reduções de função, produtividade e qualidade de vida relacionada à saúde, além de impacto nas decisões de vida³⁻⁵. De maneira geral, a DA determina ônus físico, socioeconômico e de qualidade de vida significativos que são mais intensos segundo a gravidade da doença³⁻¹³.

No Brasil os estudos que avaliam o ônus da DA sobre a vida dos pacientes são escassos^{14,15}, e pouco se conhece sobre as reais necessidades, específicas ou não, e as perspectivas que esses pacientes têm com relação à doença, seu tratamento e implicações no seu dia a dia.

Foi objetivo deste estudo conhecer o impacto da DA moderada a grave, diagnosticada por médico, na vida social e na qualidade de vida de pacientes adultos, assim como as suas expectativas quanto à evolução da doença e do seu tratamento.

Pacientes e método

O presente estudo coletou dados de pacientes com DA moderada a grave obtidos por entrevista telefônica com duração média de 20 minutos, realizadas entre julho e agosto de 2018, pela Ipsos Brasil Pesquisas de Mercado Ltda.¹⁶. Todos os pacientes responderam questionário padronizado constituído por 50 perguntas sobre dados demográficos, socioeconômicos, história da DA, sintomas, intensidade, comorbidades, interferência com atividade laboral, tratamento, uso de recursos, exacerbações, hospitalizações, qualidade de vida e expectativas com tratamentos futuros (anexo). Na sua maioria as questões eram de resposta direta, parte dicotômicas, e algumas avaliaram o impacto da DA sobre alguma atividade ou sentimento. Estas foram classificadas por escala variando de 0 = sem a 10 = muito. Os resultados foram apresentados sobre a forma de frequência simples, e os de impacto como média aritmética.

Os pacientes foram selecionados a partir de um *mailing* de pacientes com diagnóstico médico de DA e entrevistados por pessoal treinado¹⁶. Participaram 200 indivíduos maiores de 18 anos de idade, e provenientes de 11 cidades brasileiras. A distribuição das entrevistas foi proporcional entre as cidades da amostra, tendo-se como base a população do Censo de 2010¹⁷. Para cotas de sexo, idade e classe social da população foram utilizados também dados do Censo 2010¹⁷ e da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa de 2018¹⁸: região SE - 57% [Belo Horizonte (7,5%), Rio de Janeiro (17,5%) e São Paulo (33%)]; região NE - 21% [Fortaleza (6,5%), Recife (5%) e Salvador (9,5%)], regiões N/CO - 12% [Manaus (4%), Brasília (6%) e Goiânia (1%)] e região S - 10% [Curitiba (3,0%) e Porto Alegre (7%)]. A pesquisa foi conduzida pela Ipsos Brasil Pesquisas de Mercado Ltda.¹⁶, tendo-se nível de segurança de 95%, e erro amostral de 6,9 p.p.

Resultados

A média de idade dos entrevistados foi 37 anos (variação 18 a 65), sendo 62% do sexo feminino, nível de escolaridade: fundamental - 6%, médio - 51%, e superior - 43%; renda mensal média de R\$ 3.664,00 (US\$ 900); raça branca (45%), raça/cor parda/negra (53%); e com a seguinte distribuição social: classe A - 22%, classe B - 46%, classe C - 30%, e classes D/E - 2%. As principais comorbidades associadas à DA foram principalmente rinite (27%) e sinusite (20%).

Embora a média de idade de início dos sintomas de DA tenha sido aos 28 meses de vida, o diagnóstico foi realizado aos 98 meses, sendo classificada nessa ocasião como leve em 9% deles, moderada em 69% e grave em 23%. Na atualidade, 92% têm a forma grave, e 8% a moderada. A DA também foi referida acometer 39% dos familiares, sendo principalmente os irmãos (31%), filhos (25%), pai (19%) e mãe (18%). Os filhos foram mais citados pelas mães. Nos últimos cinco anos todos os pacientes tiveram pelo menos um episódio de agudização da DA.

Segundo os pacientes, a DA acomete qualquer parte do corpo, mais comumente dobras internas dos cotovelos (59%) e dos joelhos (43%), pescoço (44%), além da face (37%) e mãos (38%). Os pacientes referem ainda que os sintomas ou consequências da DA causam algum impacto sobre a sua vida em média por 90 dias ao ano, sendo que em 21 dias foram obrigados a faltar ao trabalho. Nos últimos cinco anos os pacientes com 18 a 25 anos (49%) foram os

que mais tiveram crises, e entre os de 36 a 45 anos essas crises foram mensais.

Nos últimos cinco anos, 24% dos entrevistados referiram ter tido crise mensal de agudização (principalmente mulheres, 13%), sendo predominantemente no verão (21%). Em geral as crises duraram de 1 a 5 dias para 32%, 6 a 10 dias para 28%, e mais de 30 dias para 10%.

A Tabela 1 reúne os sintomas recorrentes, durante uma semana típica, que mais causaram incômodo aos pacientes avaliados, distribuídos por frequência de acontecimentos, duração média e taxa de incômodo. Nela, verificamos que o sintoma mais importante foi o prurido/coceira, seguido por vermelhidão.

Seis por cento dos pacientes precisaram ser internados pelo menos uma vez na vida por causa da DA, principalmente por infecção secundária (41%), e a duração média dessa hospitalização foi de 9 dias. Esse fato ocorreu em hospital conveniado para 50% deles, do Serviço Único de Saúde para 42%, e particular em 8%.

No último ano, 23% dos pacientes faltaram ao trabalho (75% já haviam sido hospitalizados previamente) e precisaram de atestado médico para justificar a falta (86% mulheres). Houve, em média, perda de 21 dias de trabalho no último ano por causa da DA. Entretanto, ao avaliarmos apenas os hospitalizados, esse tempo médio subiu para 126 dias, sobretudo entre as mulheres. As principais justificativas para a hospitalização foram: DA (29%), e repouso/impossibilidade de trabalhar (18%).

Além do incômodo físico, o lado emocional também é afetado, uma vez que 33% referem ter tido impacto intenso/muito intenso pela DA, muitos têm autoestima comprometida, e 12 % referiram ter perdido a vontade de viver por causa da DA em algum momento da vida (42% já haviam sido hospitalizados). Sessenta e oito por cento dos entrevistados afirmaram ter feito tratamento psicoterápico em algum momento, sobretudo os que foram hospitalizados (67%), e 33% procuram tratamentos alternativos (florais, terapia ocupacional, fitoterapia, meditação e etc.). Pelo menos 10% dos pacientes afirmaram

Tabela 1

Frequência de sintoma/sinal (%) apontados pelos pacientes como responsáveis por maior incômodo durante uma semana típica

Sintoma	Número de dias da semana					Mais incômodo	
	Não	1-2	3-4	5-6	Todos	Média de dias	(%)
Prurido/coceira	3	18	27	18	36	4,7	63
Vermelhidão	8	15	22	20	36	4,6	7
Descamação	19	25	16	14	28	3,6	7
Queimação	34	24	22	9	13	2,5	7
Rachaduras na pele/feridas	25	15	25	14	23	3,4	7
Pele seca	6	9	23	20	44	5,1	3
Dor	54	19	10	9	10	1,8	3
Crostras	45	15	17	11	11	2,2	2
Sangramento pele	56	25	9	4	7	1,4	1
Dificuldade dormir	41	20	16	11	13	2,3	

terem recorrido a algum vício por causa da DA (tabagismo – 56%, bebida alcoólica – 25%).

Inqueridos sobre o fato de terem sofrido preconceito por causa da doença, contam ter ocorrido em meios de transporte (49%), no ambiente profissional (44%), no ambiente escolar/universitário (34%), em ambiente social/entre amigos (31%), no ambiente familiar (23%), em ambientes sociais/públicos (13%), e em ambiente de saúde (consultório/hospital) (10%).

O diagnóstico de DA foi realizado, em média, após a avaliação do terceiro médico e os dermatologistas foram os mais visitados e os que realizaram o maior número de diagnósticos (Tabela 2), entretanto, houve retardo de 15 meses para que o diagnóstico fosse realizado. Os diagnósticos prévios ao de DA foram predominantemente alergia (48%), psoríase (15%) e escabiose (8%).

De maneira geral os pacientes referem estar satisfeitos com os atuais médicos (média de satisfação – 9,1), e 18% não recomendariam o médico do atendimento anterior, sobretudo os pacientes com idades entre 36 e 45 anos.

Com relação ao seguimento, apenas 48% dos pacientes continuam em acompanhamento com o mesmo médico que o diagnosticou, sendo que os com idades entre 26 e 35 anos os que o fazem com maior frequência (média 4,7 vezes/ano), principalmente

no convênio (48%), SUS (28%) ou medicina privada (23%). Os que não estão em acompanhamento médico, dizem contar com o apoio de amigos e familiares (69%), da religião (23%), de meditação/yoga (17%) e grupos de apoio a pacientes (17%). Apenas 12% dos pacientes referem não pesquisar sobre DA (web ou outras fontes), e 57% classificam como boas/ótimas as informações disponíveis em plataformas *on-line* sobre DA. Em geral, buscam essas informações em *sites* médicos (52%, principalmente os entre 18 e 25 anos), no YouTube (42%), em revistas de saúde *on-line* (39%), em grupos e páginas do Facebook (36%), em jornais *on-line* (29%); em *Blogs* (23%, 18 a 25 anos), no Google (21%, 36 a 45 anos), entre outros.

Embora metade dos pacientes refira interesse em participar de associações de pacientes (maiores de 55 anos), sob qualquer forma, apenas 10% participam efetivamente de algum grupo (web-Facebook e outros).

A Tabela 3 reúne os tratamentos e/ou medicamentos que já foram prescritos, utilizados e continuam em uso (no último ano) para a DA, assim como a frequência de complicações deles decorrentes. Nela verificamos que os hidratantes/emolientes, corticosteroides tópicos e os corticosteroides orais são os mais usados. De acordo com a frequência de uso contínuo de corticosteroides sistêmicos (orais/inje-

Tabela 2

Especialidades dos médicos consultados e dos que realizaram o diagnóstico

Especialidade médica	Consultado	Diagnóstico
Dermatologista	93	81
Clínico geral	50	4
Alergologista	26	9
Pediatra	9	2
Imunologista	5	2
Ginecologista	2	–
Pneumologista	1	1
Infectologista	1	1
Homeopata	1	1
Endocrinologista	1	1
Urologista	1	1

táveis), 33% dos pacientes os usavam até uma vez por semana, e 14% os utilizavam por mais de ano de modo contínuo.

A maioria dos pacientes (74%) está satisfeita com os tratamentos disponíveis. Entre os insatisfeitos, o principal motivo é: não haver cura, somente controle da DA (43%), sintomas/crises da DA retornam rapidamente (30%), medicação não é eficaz (23%), início de ação é demorado (10%), ocasiona efeitos colaterais (10%), alto custo da medicação (10%), ocasiona edema (7%), os médicos têm pouca informação/atualização sobre o assunto (7%).

Cinquenta e três por cento afirmaram terem plano de saúde. Respondem integralmente pelo custeio do seu tratamento 68% dos pacientes, e apenas 4% não gastam nada por serem subvencionados pelo SUS/convênio.

Na Tabela 4 são apresentados os custos estimados com os diferentes tratamentos empregados regularmente ou na crise de DA. Considerando-se o valor da renda média mensal dos pacientes avaliados, verificamos que houve consumo de 17% e 18% do total geral para tratamento regular da DA e da crise, respectivamente.

Tabela 3

Tratamentos/medicamentos (%) prescritos, utilizados e em uso na dermatite atópica e possíveis complicações

	Prescrito	Utilizou	Usa hoje	Complicações
Hidratantes/emolientes	85	69	64	0
Corticosteroides tópicos (CT)	84	72	52	3
Corticosteroide oral/CT	67	58	22	5
Imunossupressor	35	30	5	2
Corticosteroide injetável/CT	28	26	3	2
Fototerapia	18	12	1	0
Tacrolimo	12	10	5	0
Dexametasona	9	6	9	0
Pimecrolimo	12	9	0	1
Crisaborole	11	8	1	0
Cetoconazol	8	3	5	1

Tabela 4

Custo médio mensal estimado com o tratamento geral da dermatite atópica e durante crise

Tratamento	Média mensal de gasto (R\$)	
	Geral	Crise
Cremes/pomadas e loções/hidratantes	117,22	161,82
Medicação (Tópica/Oral/Injetável)	104,35	138,19
Fototerapia	293,33	266,67
Outros	101,69	91,31
Total	616,59	657,99

Apesar de tratamento regular, 26% afirmaram ter crise durante o mesmo e empregaram tratamentos alternativos, como restrição alimentar (deixar de consumir algum alimento em função de alergias, 58%), medicamentos ou produtos não prescritos por médicos (indicados em farmácias ou por conhecidos e familiares, 52%), tratamentos naturais (fitoterápicos, homeopatia, florais, cosméticos, 44%), vitaminas/suplementos alimentares (28%), entre outros.

Inquiridos sobre expectativas com um tratamento ideal, 64% mencionaram a eficácia como principal fator, além de promoção da cura (38%) e que seja administrado por via oral (25%), ou sob a forma de pomada/creme (25%). A maioria dos pacientes (92%) estaria disposta/muito disposta a usar esse novo medicamento a ponto de solicitar ao seu médico que o prescrevesse (95%), o pagaria com recursos próprios por um determinado tempo, caso necessário (88%), identificaria meios de obtê-lo pelo SUS (82%), buscaria informações de como obtê-lo com pacientes e associações de pacientes (81%), solicitaria o pagamento do medicamento pelo seu plano de saúde (56%) e consultaria mais de um médico para conseguir a receita médica para iniciar o tratamento (54%). As mulheres se mostram mais dispostas a se tratar com o novo medicamento e abririam mão de acessórios, roupas, lazer para iniciar um tratamento de alto custo que fosse mais eficaz. Responderam positivamente às seguintes iniciativas: diminuir gastos com roupas e acessórios (90%), adiar ou desistir de comprar itens mais caros (84%), diminuir gastos com lazer (83%), trabalhar mais/arrumar outro emprego (68%), resgatar minhas aplicações financeiras (65%), buscar contribuições de familiares e amigos (58%), diminuir as despesas básicas (47%), vender meus objetos de valor (47%), vender um imóvel que não é minha residência (36%), tomar um empréstimo (31%), vender minha residência atual (9%), não estaria disposto a fazer (3%).

Discussão

Participaram do presente estudo adultos com DA caracterizada como moderada a grave em acompanhamento médico há pelo menos um ano. O envolvimento cutâneo descrito é típico da DA forma do adulto, e o prurido, ressecamento da pele e vermelhidão como os sintomas que mais lhes causaram incômodo, como descrito por outros estudos^{19,20}.

A DA tem sido associada a carga física e emocional significativas e capazes de interferir com a

qualidade de vida dos pacientes e o seu desempenho, tornando-os mais suscetíveis a distúrbios emocionais como ansiedade e depressão^{6-9,14,15,21} e, mais raramente, alexitimia²². A alexitimia é um traço de personalidade caracterizado por dificuldades em diferenciar e descrever sentimentos, e atua como fator desencadeante de muitos distúrbios médicos e psiquiátricos²².

A interferência da DA sobre a produtividade no trabalho e atividades diárias ainda é um aspecto sob estudo. Andersen e cols. avaliaram em adultos (França, Alemanha e Reino Unido e Estados Unidos) com DA a relação entre gravidade da DA e a produtividade no trabalho empregando instrumento específico, Produtividade no Trabalho e Déficit de Atividade (WPAI) e confirmaram relação direta entre aumento da gravidade e piora do desempenho laboral, variando a perda de 2,4 horas semanais nos casos leves, a 19,0 horas semanais para os casos graves, independentemente do local do estudo¹¹. O mesmo foi observado em adultos suecos⁸.

Na população aqui avaliada houve comprometimento do desempenho laboral, posto que pelo menos 25% dos pacientes referiram ter faltado ao trabalho em média por três semanas no último ano em decorrência da DA, e com maior perda entre os com quadro mais grave. Além disso, os pacientes aqui avaliados eram, na sua maioria, mulheres, e foram elas as mais acometidas por preconceitos em relação à sua imagem, gerando comprometimento da autoestima a ponto de terem ideação suicida, demanda por tratamento psicoterápico, além de buscarem em algum vício o alívio do ônus pela doença^{7,10,11,14,21}.

Outro ponto amplamente estudado, universalmente, é o comprometimento da qualidade de vida pela DA. Independentemente do instrumento empregado para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com DA (genérico ou específico), o reconhecimento de comprometimento significativo e diretamente relacionado à sua gravidade em relação a população saudável é unânime^{6-9,12,14,15}.

Embora o início dos sintomas dos pacientes aqui avaliados tenha ocorrido em média aos 28 meses de vida, o diagnóstico foi concluído 15 meses após, denotando falta de conhecimento sobre a DA pelos médicos atendentes, apesar de cerca de 40% manifestarem antecedentes familiares de DA^{19,20}.

A DA moderada a grave em adultos tem sido associada a consumo considerável de recursos de

saúde e consequências econômicas significativas para os pacientes e suas famílias, os sistemas de saúde e a sociedade. Em linhas gerais, a população aqui avaliada, com média de idade de 37 anos, é na sua maioria do sexo feminino (62%), tem renda média de R\$ 3.664,00 (aproximadamente US\$ 900,00), 43% com nível superior de escolaridade e pertence, na sua maioria, às classes sociais A e B (68%). Tal fato coloca esses pacientes em uma situação com certa vantagem, uma vez que 53% deles dispõem de assistência médica, e a metade segue em acompanhamento com o médico que fez o diagnóstico da DA (média de 4,7 consultas ao ano). É possível que o atendimento por profissional não especializado tenha gerado insegurança e falta de confiança nos médicos que os assistiram, justificando a busca por terapias alternativas e retardando o diagnóstico.

Os estudos que avaliam o impacto econômico da DA são de difícil realização, sobretudo pela obtenção dos custos indiretos. Estudo com adultos italianos com DA observou relação direta entre maior gravidade da doença e custos mais elevados. Os custos médicos diretos foram responsáveis por 20% dos custos totais com a doença, outros 20% com custos não médicos diretos, e os 60% restantes pelos custos indiretos devido à perda de produtividade¹³. Muitas vezes os resultados são de comparação difícil. Os pacientes aqui avaliados em sua maioria conseguem arcar com o custeio do seu tratamento (até 18% da renda média mensal), além de terem nível elevado de escolaridade^{12,13}.

Embora continuem em tratamento regular, aproximadamente um quarto dos pacientes avaliados refere apresentar exacerbações que aumentam o custo econômico e social da doença. Apesar dos hidratantes/emolientes e corticosteroides tópicos²⁴ estarem entre os medicamentos mais prescritos, o seu uso cai com o tempo. Chama-nos a atenção a frequência elevada de uso de corticosteroide sistêmico (oral/injetável) por um terço dos pacientes, e que 14% deles o fazem por mais de um ano. Em linhas gerais, o uso de corticosteroides sistêmicos

fica reservado a casos mais graves e recalcitrantes por causa dos efeitos adversos que se associam a esta terapêutica²⁴.

Neste estudo, a maioria dos pacientes afirma estar satisfeita com os tratamentos disponíveis, todos aspiram pela cura ou por medicamentos mais eficazes que espacem cada vez mais as crises. Muitas vezes buscam o apoio de amigos e familiares, da religião, de meditação/yoga, de grupos de apoio a pacientes e *sites* médicos sobre a doença na Internet. Outras vezes assumem tratamentos como restrição de alimento da dieta, uso de medicamentos não prescritos pelo médico (farmácias, familiares, conhecidos), tratamentos naturais, entre outros.

A ausência de “cura efetiva” da DA faz com que a população aqui avaliada fique sempre na expectativa de algo mais definitivo, e se disponibilize a custeá-lo abrindo mão de outros desejos materiais. A chegada de um novo medicamento faria com que 92% dos pacientes restringissem gastos e procurassem todas as formas de consegui-lo.

O presente estudo apresenta como limitação não ter atingido todas as regiões do Brasil, apesar dos cuidados em relação à distribuição dos constituintes da amostra, o que nos impede de afirmar que seja representativa da população brasileira, além disso houve predomínio de mulheres, de indivíduos das classes socioeconômicas A e B e com grau elevado de escolaridade.

Em conclusão, independentemente das limitações mencionadas, o presente estudo revela de forma clara as dificuldades e limitações enfrentadas por pacientes com DA, assim como as expectativas com relação à doença, mesmo dispondo de condições favoráveis de tratamento e acompanhamento.

Agradecimentos

Os dados apresentados neste trabalho foram gerados em uma pesquisa realizada pelo Instituto Ipsos, com o financiamento da Sanofi Medley.

ANEXO (continuação 1)

Sim, aceito (ESTREVIDADOR REGISTRAR NO ÁUDIO A RESPOSTA DO RESPONDENTE)

REGISTRAR A RESPOSTA DO ENTREVISTADO:

Concordo	1
Discordo	2 → ENCERRE

F1. Você ou alguém de seu domicílio trabalha em alguma dessas atividades profissionais? (RU)

Agência de Propaganda/Marketing	1
Agência de Promoção e Merchandising	2
Instituto de Pesquisa de Mercado	3
Jornal/ TV/ Revista	4
Fabricante/ Laboratório de remédio	5
Fabricante de produtos de higiene pessoal	6
Distribuidor ou atacadista produtos de higiene pessoal (como farmácias e drogarias)	7
Nenhuma das anteriores	98

SE ASSINALAR ALTERNATIVAS DE 1 A 7 - ENCERRE

F2. Você foi entrevistado (a) ou participou de alguma pesquisa de mercado, discussões em grupo nos últimos 6 meses ou está participando de alguma pesquisa no momento? (RU)

Sim	1
Não	2 → PULE PARA F4

F3. Sobre qual tipo de produto? (ESPONTÂNEO)

Medicamentos, doenças ou outras questões de saúde	1	→ ENCERRE
Outros produtos	2	

F4. Você ou alguém de sua família participa de algum painel, aquele tipo de pesquisa em que um entrevistador vai regularmente ao lar, saber quais são os produtos consumidos?

Sim	1 → ENCERRE
Não	2

F5. Em qual cidade você mora (RU)

Manaus – AM	1
Fortaleza – CE	2
Recife – PE	3
Salvador – BA	4
Belo Horizonte – MG	5
Rio de Janeiro – RJ	6
São Paulo – SP	7
Curitiba – PR	8
Porto Alegre – RS	9
Brasília – DF	10
Outra (Esp):	11

F6. ENTREVISTADOR: POR FAVOR, MARQUE O SEXO DO RESPONDENTE. (RU)

Masculino	1
Feminino	2

F7. E qual é a sua idade? |__| |__| anos (Anotar a idade Exata)

Menos de 18 anos	1	ENCERRE
18 a 25 anos	2	
26 a 35 anos	3	
36 a 45 anos	4	
46 a 55 anos	5	
Acima de 55 anos	6	

F8. Como o (a) Sr. (a) se define em termos de cor/raça? O (a) sr. (a) diria que é ... (LER OPÇÕES - RODIZIAR - RU)

Branco	1
Negro	2
Pardo	3
Amarelo	4
Indígena	5

9. Quais das queixas que irei ler o (a) Sr. (a) apresenta? RM – ANOTE TODAS MENCIONADAS

Doença do Refluxo Gastro Esofágico	1
Rinite	2
Hipertensão	3

ANEXO (continuação 2)

Insuficiência Cardíaca	4
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	5
Asma	6
Bronquite	7
Dermatite Atópica / Eczema Atópico	8
Transtorno de humor bipolar	9
Insônia	10
Depressão	11
Sinusite	12
Diabetes	13
Alergia	14
Outros (especificar):	_ _ _ _
Nenhuma (SA – EXCLUSIVE ALTERNATIVE)	99
DEVE CITAR DERMATITE ATÓPICA OU ECZEMA/ECZEMA ATÓPICO - CASO CONTRÁRIO -> ENCERRE	

F10. Há quanto tempo recebeu o diagnóstico de Dermatite Atópica? **ANOTE**

_ _ _ anos _ _ _ meses _ _ _ dias	SE MENOS DE UM ANO -> ENCERRE
--	---

F10.1. Quantos anos você tinha quando recebeu o diagnóstico?

_ _ _ anos

F11.A Você sabe o grau de gravidade que foi atribuído pelo seu médico no momento do diagnóstico? **RU – LEIA**

F11B. E atualmente qual o grau de gravidade da sua Dermatite Atópica **RU – LEIA – VERIFICAR COTA**

	F11A Diagnóstico	F11B ATUAL	
Leve	1	1	-> ENCERRE
Moderada	2	2	VERIFICAR COTA MODERADA
Grave	3	3	VERIFICAR COTA GRAVE

F12. Nos últimos cinco anos você teve alguma crise de Dermatite Atópica? **RU - LEIA**

SIM	->CONTINUE
NÃO	->ENCERRE

LEIA: VAMOS FALAR AGORA EM RELAÇÃO A DERMATITE ATÓPICA/ECZEMA ATÓPICO. COMO OS DOIS TERMOS SÃO UTILIZADOS PARA DENOMINAR A MESMA DOENÇA, PARA SIMPLIFICAR A NOSSA CONVERSA, A PARTIR DE AGORA VAMOS UTILIZAR SOMENTE O TERMO DERMATITE ATÓPICA PARA FALAR DA SUA DOENÇA.

DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO

LEIA: Vamos falar agora em relação ao diagnóstico e acompanhamento do tratamento da sua Dermatite Atópica.

1. Quantos médicos você consultou até receber o seu diagnóstico de Dermatite Atópica?

_ _ _ Médicos consultados até o diagnóstico
--

2. Quais especialidades você consultou até receber o diagnóstico de Dermatite Atópica? **RM LEIA**

3. E Qual a especialidade do médico que fez o seu diagnóstico? **RU ESPONTÂNEA**

	ANTES DO DIAGNÓSTICO RM	REALIZOU O DIAGNÓSTICO RU
Alergista	1	1
Imunologista	2	2
Dermatologista	3	3
Clínico geral	4	4
Pediatra	5	5
Ginecologista	6	6
Outros (especifique):	_ _ _	_ _ _

4. Você teve algum outro diagnóstico de doenças dermatológicas por causa dos sintomas ou aparência da pele antes de receber o diagnóstico de Dermatite Atópica? **RU**

Sim	1	Qual (is)?
Não	2	

5. Quanto tempo demorou para ser diagnosticado, desde o início dos sintomas até o diagnóstico definitivo de Dermatite Atópica? **ANOTE**

_ _ _ anos _ _ _ meses _ _ _ dias
--

6. Atualmente você está indo ao médico para tratar a sua Dermatite Atópica? **RU**

Sim	1	CONTINUE
Não	2	FAZER P.10

ANEXO (continuação 3)**6.1. Atualmente você faz o seu tratamento com um médico de qual especialidade? RU ESPONTANEA**

Alergista/ Imunologista	1
Dermatologista	2
Clínico geral	3
Pediatra	4
Ginecologista	5
Outros (especifique:)	_ _

7. Com que frequência você vai ao médico para cuidar da sua Dermatite Atópica? RU LEIA

Mais de uma vez por semana	1
Uma vez por semana	2
Uma vez por mês	3
A cada 2 a 3 meses	4
A cada 4 a 6 meses	5
Mais que a cada 6 meses	6

8. Onde você consulta o seu médico e como paga pelo acompanhamento do tratamento da sua Dermatite tópica? RU LER

No sistema público de saúde, 100% custeado pelo governo	1
No sistema privado de saúde, 100% ou parcialmente custeado pelo meu convênio	2
No sistema privado de saúde, 100% custeado com meus recursos próprios	3

9. Você trata a sua Dermatite Atópica com o mesmo médico que fez o seu diagnóstico?

Sim	1	PULAR PARA P.13
Não	2	FAZER P.11

10. Com quantos especialistas você já tratou a sua Dermatite Atópica após receber o diagnóstico?**ANOTE**

|_|_| Especialistas

11. Outros membros da sua família possuem Dermatite Atópica? RU

Sim	1	FAZER P.13.1
Não	2	PULAR PARA P36

11.1 Quais? RM - ESPONTANEA

Mãe	1
Pai	2
Filhos	3
Avós	4
Tios	5
Primos	6
Irmãos	7
Outros	8

12. Numa escala de 1 a 10, onde 1 significa não recomendaria e 10 significa recomendaria, o quanto recomendaria seu médico atual a familiares ou amigos com Dermatite Atópica? RU

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

12.1. Agora, pensando no médico anterior com quem se tratou, o quanto o recomendaria para familiares ou amigos com Dermatite Atópica? RU – Utilize a mesma escala de 1 a 10, onde 1 significa não recomendaria e 10 significa recomendaria

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

12.2. Poderia compartilhar o nome desses médicos conosco? ANOTE O NOME COMPLETO**MÉDICO ATUAL****MÉDICO ANTERIOR****13. Pensando em todos os profissionais de saúde que já consultou ou com que se tratou, tem algum deles que NÃO recomendaria a seus familiares e amigos? RU**

Sim	1	CONTINUE
Não	2	PULE PARA 14

13.1 Numa escala de 1 a 10 qual seria a sua recomendação desse médico a familiares ou amigos com Dermatite Atópica? RU

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

13.2. Poderia compartilhar o nome desse médico conosco? ANOTE O NOME COMPLETO**SINTOMAS & IMPACTO NO DIA A DIA****AGORA IREMOS FALAR UM POUCO DE SEUS SINTOMAS E COMO A DERMATITE ATÓPICA IMPACTA O SEU DIA-A-DIA.****14. Pensando num ano típico, quantos dias você costuma ser impactado pelos sintomas ou consequências da Dermatite Atópica? RM**

|_|_| dias

ANEXO (continuação 4)

15. Pensando nos últimos cinco anos, em média, com qual frequência você teve crises de Dermatite Atópica? **RU ESTIMULADA**

Mensalmente	1
A cada __ __ meses	__ __
Uma vez por ano	2
A cada __ __ anos	__ __
Durante o período do inverno	3
Durante o período do verão	4

16. Em média, qual foi a duração dessas crises? **RU**

__ __ meses __ __ dias

17A. Pensando no último ano, quantos dias você foi impactado no trabalho pelos sintomas ou consequências da doença, ou seja, deixou de trabalhar por conta da Dermatite Atópica? **RM**

18A. Preciou de atestado médico, nesses casos? **RU**

19A. Qual (is) a justificativa/s do atestado? **ANOTE (RM)**

17A.	18A.	19A.
__ __ dias	Sim	
99 – Não trabalho	Não	

20. Eu irei ler alguns sintomas da dermatite atópica e gostaria que me dissesse com qual frequência percebe tais sintomas durante as suas crises. Por favor, considere uma semana típica dos momentos em que está em crise (**RU POR LINHA**) Algum outro sintoma que eu não tenha falado? **LEIA**

21. Qual o sintoma/dor que mais te incomoda? **RM ESPONTÂNEO**

	20 RU POR LINHA					21 RU
	Nenhum dia	1-2 dias	3-4 dias	5-6 dias	Todos dias	
Rachaduras na pele/feridas	1	2	3	4	5	1
Prurido/Coceira	1	2	3	4	5	2
Queimação	1	2	3	4	5	3
Pele seca	1	2	3	4	5	4
Vermelhidão	1	2	3	4	5	5
Descamação	1	2	3	4	5	6
Crostas	1	2	3	4	5	7
Dificuldade para dormir	1	2	3	4	5	8
Sangramento na pele	1	2	3	4	5	9
Outros (especifique:)	__ __	__ __	__ __	__ __	__ __	__ __
Outros (especifique:)	__ __	__ __	__ __	__ __	__ __	__ __
Outros (especifique:)	__ __	__ __	__ __	__ __	__ __	__ __
Outros (especifique:)	__ __	__ __	__ __	__ __	__ __	__ __

22. Quais áreas do seu corpo em geral são acometidas pelos sintomas da Dermatite Atópica? **RM ESTIMULADA**

Dobras internas do joelho	1
Couro cabeludo	2
Pé	3
Dobras internas do cotovelo	4
Face	5
Pescoço	6
Mãos	7
Tronco	8
Outros (especifique:)	__ __

22.1. Alguma vez na vida precisou ser hospitalizado por causa da doença ou por outros quadros intensificados pela Dermatite Atópica? **RU (CASO A RESPOSTA SEJA “NÃO” PULE PARA P24)**

22.2. Quantas vezes precisou ser hospitalizado? **ANOTE**

22.3. Quantos dias, em média, durou a internação? **ANOTE**

22.4. Qual a doença ou diagnóstico que, com maior frequência, justificou a internação? Alguma outra?

ANOTE

22.1	22.2	22.3	22.4. RM
1 - Sim	__ __ vezes	__ __ dias	
2 - Não			

SOMENTE PARA RESPOSTA SIM EM P22.1

23. Quando precisou de internação, em que tipo foi de hospital foi atendido com maior frequência: **RU LEIA**

Hospital público, pelo SUS	1
Hospital privado, pelo plano de saúde	2
Hospital privado, com recursos próprios	3

ANEXO (continuação 5)

24. Agora vou ler algumas frases relacionadas ao impacto da dermatite atópica na sua vida e gostaria que me dissesse o quanto elas representam seu dia a dia com Dermatite Atópica. Para cada uma delas, por favor, indique qual frase melhor representa a sua realidade. Em uma escala de onde 1 significa **não representa** e 5 significa **representa totalmente minha realidade**? **RU POR LINHA**

	Não Representa	Representa um pouco	Representa	Representa muito	Representa totalmente	Não sabe
Sofro preconceito	1	2	3	4	5	95
Tento esconder as minhas feridas/lesões	1	2	3	4	5	95
Sou uma pessoa confiante	1	2	3	4	5	95
Sou uma pessoa nervosa ou irritada	1	2	3	4	5	95
Tenho medo de ser rejeitado ou isolado	1	2	3	4	5	95
Tenho um bom círculo social	1	2	3	4	5	95
Tenho dificuldades de concentração	1	2	3	4	5	95
Tenho problemas com a minha vida sexual ou afetiva	1	2	3	4	5	95
Sinto inveja das pessoas com pele normal	1	2	3	4	5	95
Sinto-me consumido pela minha doença	1	2	3	4	5	95
Sinto que posso controlar a minha doença	1	2	3	4	5	95
Sinto que as pessoas evitam contato comigo	1	2	3	4	5	95
Minha doença me deixa triste	1	2	3	4	5	95
Sinto-me culpado de me coçar constantemente	1	2	3	4	5	95
Sinto que posso ter uma vida normal	1	2	3	4	5	95
Sinto que sou um peso para minha família	1	2	3	4	5	95
Sinto-me enlouquecido com a coceira da Dermatite Atópica	1	2	3	4	5	95
Sinto que a Dermatite Atópica influencia minhas possibilidades de carreira	1	2	3	4	5	95

FAZER Q25 PARA QUEM RESPONDEU CÓD 3, 4 ou 5 “SOFRO PRECONCEITO” EM P24

25. Você disse que sofre preconceito. As situações em que esse preconceito ocorreu foram em: **RM LEIA**

Ambiente familiar	1
Ambiente social, entre amigos	2
Ambiente profissional	3
Ambiente escolar/universitário	4
Ambiente de saúde (consultório/hospital)	5
Meios de transporte (ônibus/metrô/etc.)	6
Outro: Especifique	

26. Em geral, o quanto a Dermatite Atópica impacta no seu dia a dia? Numa escala de 1 a 10, onde 1 significa não impacta em nada e 10 impacta muito? **RU**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

26A. Você já teve algum momento no qual perdeu a vontade de viver por causa da Dermatite Atópica?

RU

Sim	1
Não	2

TRATAMENTO

LEIA: Agora iremos falar um pouco dos medicamentos e tratamentos

27. Quais dos seguintes tratamentos e/ou medicamentos já foram prescritos para você tratar a sua Dermatite Atópica, independente de você ter usado ou não? **RM – LEIA Algum outro?**

28. Quais dos seguintes tratamentos e/ou medicamentos já utilizou no passado? **RM - LEIA Algum outro?**

29. Quais dos seguintes tratamentos e/ou medicamentos utiliza atualmente? **RM - LEIA Algum outro?**

30. Sofreu alguma complicação de algum desses tratamentos? Se SIM de qual tratamento? **RM – ESPONTÂNEA**

	PRESCRITOS P27	JÁ UTILIZOU P28	ATUALMENTE P29	COMPLICAÇÃO P30
Hidratantes/Emolientes	1	1	1	1
Corticosteroides tópicos/ corticoide/ cortisona (ex. Hidroximetasona, Topison, Omicilon)	2	2	2	2
Corticosteroides orais/ corticoide (ex. Prednisona, Predcort)	3	3	3	3
Corticosteroides injetáveis/ Corticoide (ex. Flebocortid, Betametasona, Diprosan)	4	4	4	4
Tacrolimo (Inibidor de calcineurina) (ex. Tarfic)	5	5	5	5
Pimecrolimo (Inibidor de calcineurina) (ex. Elidel)	6	6	6	6
Crisaborole (Inibidor de PED 4)	7	7	7	7
Fototerapia	8	8	8	8
Ciclosporina (ex. Sigmasporin)	9	9	9	9

ANEXO (continuação 6)

Azatioprina (ex. Imunossuprex)	10	10	10	10
Metotrexato (ex. Miantrax)	11	11	11	11
Micofenolato mofetil (ex. Cellcept)	12	12	12	12
Outros (especifique _____)	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
Outros (especifique _____)	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
Outros (especifique _____)	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
Não teve complicações				92

FAÇA Q31 SOMENTE SE CÔD “3” e “4” em P28 ou P29 (PARA QUEM MENCIONOU CORTICOIDES ORAIS OU INJETÁVEIS

31. Por quanto tempo utilizou corticoides orais ou injetáveis de forma contínua? RU ESPONTANEA

1 semana	1
2 a 3 semanas	2
1 mês	3
Até 3 meses	4
Entre 3 e 6 meses	5
Por volta de 1 ano	6
Mais de 1 ano	7

32. Qual é seu grau de satisfação com os tratamentos disponíveis para Dermatite Atópica? RU LER OPÇÕES

Muito satisfeito	5	PULE PARA P34
Satisfeito	4	
Nem satisfeito nem insatisfeito	3	
Pouco satisfeito	2	
Insatisfeito	1	

PARA CÔD “1” E “2” EM P32

33. Qual (is) seria (m) o(s) motivo(s) da sua insatisfação?

--

34. De uma forma geral você tem crises durante o tratamento, ou seja, enquanto faz uso regular de medicação? RU

Sim	1
Não	2

35. Quais outros tipos de tratamentos/indicações que vou mencionar você já utilizou? RM – LEIA Algum outro?

Medicamentos ou produtos não prescritos por médicos (indicados em farmácias ou por conhecidos e familiares)	1
Tratamentos naturais (fitoterápicos, homeopatia, florais, cosméticos)	2
Vitaminas e suplementos alimentares	3
Restrição alimentar (deixar de consumir algum (ns) alimentos em função de alergias)	4
Outros especificar: _____	
Outros especificar: _____	
Outros especificar: _____	

ACESSO

36. Você tem plano de saúde? RU

Sim	1
Não	2

37. Qual o seu gasto médio mensal com o tratamento da Dermatite Atópica? LEIA - ANOTE

38. Qual o seu gasto médio mensal com o tratamento no período de crise? LEIA – ANOTE ? LEIA

Tem algum outro medicamento e/ou gasto com a Dermatite Atópica que eu não citei? Qual?

	GASTO MÉDIO MENSAL		EM PERÍODO DE CRISE	
Cremes, pomadas e loções hidratantes	R\$ _ _ _ _	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa	R\$ _ _ _ _	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa
Medicação (Tópica/		1 SUS	R\$ _ _ _ _	1 SUS
Oral / Injetável)	R\$ _ _ _ _	2 Plano de saúde 3 Não Usa		2 Plano de saúde 3 Não Usa
Fototerapia	R\$ _ _ _ _	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa	R\$ _ _ _ _	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa
Outras terapias/gastos (especificar):	R\$ _ _ _ _	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa	R\$ _ _ _ _	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa

ANEXO (continuação 7)

Outras terapias gastos (especificar):	R\$ __ __ __	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa	R\$ __ __ __	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa
Outras terapias gastos (especificar):	R\$ __ __ __	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa	R\$ __ __ __	1 SUS 2 Plano de saúde 3 Não Usa

39. Poderia me dizer quem é responsável pelo pagamento do custo do seu tratamento? **RU LEIA**

Eu pago 100%	1
Eu pago parcialmente, tenho ajuda de família / amigos	2
Eu pago parcialmente, consigo pegar parte do tratamento pelo convenio	3
Eu pago parcialmente, consigo pegar parte do tratamento pelo sistema público de saúde	4
Eu não pago nada, 100% é custeado pelo meu convênio	5
Eu não pago nada, 100% é custeado pelo sistema público de saúde	6
Minha família paga 100%	7
Outro (esp) _____	8

NOVO TRATAMENTO

40. Imagine um tratamento ideal para a sua Dermatite Atópica, como ele seria? O que você espera deste tratamento? **ANOTE – EXPLORAR**

--

41. Agora vamos supor que existe um novo medicamento para Dermatite Atópica moderada a grave, aprovado por agências reguladoras de saúde internacionais e, também, no Brasil, que age diretamente na causa da doença, propiciando redução da extensão e gravidade das lesões, em conjunto com a melhora dos sintomas, particularmente do prurido (coceira), com resultados visíveis em algumas semanas. Tal medicamento pode ser usado de forma contínua e sem limitação de uso por longos períodos, apresentando poucos eventos adversos, que em geral são de leves a moderados, transitórios e controláveis, diferentemente das opções atuais, que demandam um monitoramento de segurança rigoroso e são recomendadas para uso em períodos curtos, resultado em crises após a sua interrupção. O quanto você estaria disposto a se tratar com este medicamento ? **LEIA**

Muito disposto	5
Disposto	4
Indiferente	3
Pouco disposto	2
Nada disposto	1

FAÇA P42 SOMENTE SE CÓD 4 OU 5 EM Q41

42. O que você faria para conseguir tratar a sua Dermatite Atópica com este medicamento? **RM LEIA**

Pediria para o meu médico avaliar se esta medicação é indicada para mim	1
Consultaria mais de um médico para conseguir a receita médica para iniciar o tratamento	2
Pagaria o tratamento do meu próprio bolso por um determinado tempo, caso necessário	3
Solicitaria o pagamento do medicamento pelo o meu plano de saúde	4
Identificaria meios de obter o medicamento através do sistema de saúde brasileiro	5
Buscaria informações sobre como obter o medicamento com pacientes e associações de pacientes	6
Outro (Informar)	__ __

43. Se este medicamento tivesse um valor elevado, como um medicamento de alto custo, e você tivesse que pagar por ele, o que você estaria disposto a fazer para iniciar/manter o seu tratamento? **RM LEIA**

Diminuir meus gastos com lazer (p.ex. restaurantes, shows, viagens, eventos esportivos, etc.)	1
Diminuir meus gastos com roupas e acessórios	2
Adiar ou desistir de comprar itens mais caros (ex. carro novo, televisão, geladeira, etc.)	3
Diminuir minhas despesas básicas (p.ex. mensalidades escolares, supermercado, etc.)	4
Resgatar as minhas aplicações financeiras (ex. ações, fundos, poupança, etc.)	5
Vender meus objetos de valor (ex. joias, relógios, carro, etc.)	6
Vender minha residência atual (ex. mudar para outra menor, morar de aluguel, etc.)	7
Vender um imóvel que não é minha residência (p.ex. casa de férias, imóvel de investimento, etc.)	8
Tomar um empréstimo (ex. de um banco ou empresa de microcrédito)	9
Trabalhar mais / arrumar outro emprego	10
Fazer uma vaquinha entre familiares e amigos	11
Nenhum dos anteriores	12

44. Você já ouviu falar de algum medicamento novo para o tratamento de Dermatite Atópica?

Sim	1
Não	2

45. O que você lembra dele?

ANEXO (continuação 8)

COMUNICAÇÃO	
46. Você utiliza, ou já utilizou algum dos mecanismos abaixo para ajudá-lo a lidar com a Dermatite Atópica? Marque todas as alternativas aplicáveis: RM LEIA	
Grupos de apoio aos pacientes	1
Comunidades de saúde online	2
Escrever em blogs/Facebook para compartilhar experiência	3
Religião	4
Apoio de amigos e familiares	5
Meditação/yoga	6
Terapias (qual)	7
Apoio holístico	8
Uso de drogas recreativas	9
Abuso de comida	10
Vícios, outros (qual)	11
47. Em que plataformas online específicas você procura informações sobre Dermatite Atópica? RM LEIA	
Jornais online	1
Revistas de saúde online	2
Sites médicos	3
Grupos e páginas do Facebook	4
Instagram	5
YouTube	6
Blogs	7
ONGs e Associações de pacientes	8
Não pesquiso sobre Dermatite Atópica	10
Outros (esp)	
48. Como você avaliaria as informações encontradas sobre Dermatite Atópica, até hoje? RU LEIA	
Ótimas	1
Boas	2
Razoáveis	3
Ruins	4
Muito ruins	5
49. Você faz parte ou acompanha alguma associação de pacientes, grupo de pacientes online e ou físico? Se sim, qual? ANOTE	
50. Teria interesse em fazer parte/acompanhar alguma associação de pacientes? RU	
Sim	1
Não	2

LEIA: Agora farei algumas perguntas referentes à posse de bens de seu domicílio. Estes dados serão utilizados somente para efeitos de classificação social.

CB1. Você tem em casa? Quantos [as]?

	(RU)	Não tem	Tem / Quantidade				CRÍTICA
			1	2	3	4 ou +	
1	Banheiros privativos do domicílio. Os coletivos que servem a mais de uma habitação, NÃO devem ser considerados.	0	3	7	10	14	
2	Empregados domésticos considerando apenas os que trabalhem pelo menos cinco dias por semana.	0	3	7	10	13	
3	Automóveis de passeio exclusivamente de uso particular.	0	3	5	8	11	
4	Microcomputador. NÃO considerar: calculadoras, agendas eletrônicas, tablets, palms, smartphones e outros aparelhos.	0	3	6	8	11	
5	Lava louça.	0	3	6	6	6	
6	Geladeira de 1 ou 2 portas.	0	2	3	5	5	
7	Freezer independente ou parte da geladeira duplex.	0	2	4	6	6	
8	Lava roupa excluindo tanquinho.	0	2	4	6	6	
9	DVD. Inclua os aparelhos portáteis e os acoplados em microcomputadores. NÃO considere DVD de automóvel	0	1	3	4	6	
10	Micro-ondas	0	2	4	4	4	
11	Motocicleta considerando apenas para uso pessoal e de uso misto (pessoal e profissional).	0	1	3	3	3	
12	Secadora de roupa, podendo considerar máquina que fazem as duas funções (lavar e secar)	0	2	2	2	2	

ANEXO (continuação 9)**B. Grau de instrução do CHEFE DA FAMÍLIA****C. Grau de instrução do ENTREVISTADO**

Nomenclatura atual	Para Contagem de pontos		Nomenclatura anterior
	B. Chefe da Família	C. Entrevistado	
	Pontos	Código	
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0	1	Analfabeto/até 3ª Série fundamental
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1	2	4ª Série Fundamental a 7ª Série Fundamental.
Fundamental II completo / Médio incompleto	2	3	Fundamental completo/Médio incompleto
Médio completo / Superior incompleto	4	4	Médio completo/ Superior incompleto
Superior completo	7	5	Superior completo

ENTREVISTADOR: Para contagem de pontos pegar grau de Instrução do CHEFE DA FAMÍLIA.**D. A água utilizada neste domicílio é proveniente de (RU POR LINHA)**

	Pontos Não	Pontos Sim
Rede geral de distribuição (Água encanada)	0	4
Poço ou nascente	0	0
Outro meio	0	0

D1. Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é: (RU POR LINHA)

	Pontos Não	Pontos Sim
Asfaltada/Pavimentada	0	2
Terra/Cascalho	0	0

S29 - CLASSE SOCIAL ATUAL	TOTAL DE PONTOS
A (45 a 100 pontos)	1
B1 (38 a 44 pontos)	2
B2 (29 a 37 pontos)	3
C1(23 a 28 pontos)	4
C2 (17 a 22 pontos)	5
D e E (0 a 16 pontos)	6

D2. Qual destas faixas de renda que vou ler, representa melhor a sua renda pessoal? E a renda familiar considerando todos que moram na sua casa?

	D2_PESSOAL	D2_FAMILIAR
Até R\$954,00	1	1
De R\$ 954,01 a R\$ 1908,00	2	2
De R\$1.908,01 a R\$2.862,00	3	3
De R\$2.862,01 a R\$4.770,00	4	4
De R\$4.770,01 a R\$ 9.540,00	5	5
De R\$9.540,01 a R\$19.080,00	6	6
De R\$19.080,01 a R\$28.620,00	7	7
Acima de R\$28.620, 01	8	8
Não tem Renda (NÃO LER)	9	9
Não sei/Não respondeu (NÃO LER)	10	10

AGRADEÇA E ENCERRE

Informações relevantes: A pesquisa está sendo conduzida rigorosamente de acordo com o código de ética da ABEP (Associação Nacional das Empresas de Pesquisa) e da ESOMAR (European Society of Opinion and Market Research) destinando-se exclusivamente à coleta de informações, desta forma:

- O entrevistador deve coletar as informações dadas pelo entrevistado sem realizar qualquer ato de venda ou de convencimento.
- O questionário e os resultados da pesquisa são de propriedade do contratante, sendo vedada sua divulgação ou reprodução sem a sua autorização.

TERMO DE RESPONSABILIDADE DO ENTREVISTADOR

Declaro que as informações por mim coletadas atendem ao padrão de qualidade exigido pela IPSOS, ou seja:

- O entrevistado enquadrou-se dentro do perfil exigido pelas cotas
- As informações são verdadeiras e foram corretamente anotadas no questionário
- O questionário foi revisado cuidadosamente e todos os campos estão devidamente preenchidos
- Tenho conhecimento que pelo menos 20% do material por mim coletado será verificado em campo para controle de qualidade
- Estou ciente das informações incluídas acima sob a denominação de informação relevante
- Estou ciente que devo manter sigilo de todas as informações obtidas

ENTREVISTADOR DATA ____/____/____

VERIFICADOR DATA ____/____/____

Referências

- Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011;242:233-46.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;22:125-37.
- Urrutia-Pereira M, Solé D, Rosario NA, Neto HJC, Acosta V, Almendarez CF, et al. Sleep-related disorders in Latin-American children with atopic dermatitis: A case control study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):276-82.
- Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The Burden of Atopic Dermatitis in U.S. Adults: Results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:1645-51.
- Norreslet LB, Ebbelohj NE, Bonde JPE, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;32:23-8.
- de Bruin-Weller M, Gadkari A, Auziere S, Simpson EL, Puig L, Barbarot S, et al. The Patient-reported Disease Burden in Adults with Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Study in Europe and Canada. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Oct 6. doi: 10.1111/jdv.16003. [Epub ahead of print].
- Weber MB, Fontes Neto P de T, Prati C, Soirefman M, Mazzotti NG, Barzenski B, et al. Improvement of pruritus and quality of life of children with atopic dermatitis and their families after joining support groups. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(8):992-7.
- Theodosiou G, Montgomery S, Metsini A, Dalgard FJ, Svensson Å, von Kobyletzki LB. Burden of Atopic Dermatitis in Swedish Adults: A Population-based Study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(11):964-70.
- Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):340-7.
- Cheng BT, Silverberg JI. Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):179-85.
- Andersen L, Nyeland ME, Nyberg F. Increasing severity of atopic dermatitis is associated with a negative impact on work productivity among adults with atopic dermatitis in France, Germany, the U.K. and the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2019 Jul 1. doi: 10.1111/bjd.18296. [Epub ahead of print].
- Torrelo A, Ortiz J, Alomar A, Ros S, Prieto M, Cuervo J. Atopic dermatitis: impact on quality of life and patients' attitudes toward its management. *Eur J Dermatol*. 2012;22(1):97-105.
- Sciattella P, Pellacani G, Pigatto PD, Patrizi A, Peris K, Calzavara-Pinton P, et al. The burden of atopic dermatitis in adults in Italy. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Sep 12. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06430-7. [Epub ahead of print].
- Coghi S, Bortoletto MC, Sampaio SA, Andrade Junior HF, Aoki V. Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(3):235-42.
- Boleira M, Lupi O, Pires GV, Dias G, Seba AJ, Guimarães DB. Translation and validation of Portuguese of a questionnaire for evaluation of psychosomatic symptoms in adults with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):763-9.
- Ipsos Brasil pesquisas de Mercado Ltda. Disponível em: <https://www.ipsos.com/pt-br>. Acessado em agosto/2019.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Censo 2010 [site na Internet]. Disponível em <https://censo2010.ibge.gov.br/>. Acessado em agosto/2019.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – Critério Brasil. CCEB 2018 PNADC 2017 [site na Internet]. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>. Acessado em: agosto/2019.
- Czarnowicki T, He H, Krueger J, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for target therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1-11.
- Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):131-56.
- 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.
- Willemssen R, Roseeuw D, Vanderlinden J. Alexithymia and dermatology: the state of the art. *Int J Dermatol*. 2008;47(9):903-10.
- Carvalho D, Aguiar P, Mendes-Bastos P, Palma-Carlos A, Freitas J, Ferrinho P. Quality of Life and characterization of patients with atopic dermatitis in Portugal - QUADep study. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019 Sep 18:0. doi: 10.18176/jiaci.0443. [Epub ahead of print]
- Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):157-82.

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

Correspondência:

Dirceu Solé

E-mail: dirceu.sole@unifesp.br

Evaluation of the action of precipitating agents to obtain allergenic proteins from crude mite extracts

Avaliação da ação de agentes precipitantes na obtenção de proteínas alergênicas presentes em extratos brutos de ácaros

Francisca das Chagas Sobral Silva^{1,2}, Daniel Vasconcelos Silva², Anderson Bruno Matos²,
Andrea Medeiros Salgado¹, Maria Queiroz da Cruz²

ABSTRACT

Introduction: Allergen proteins found in dust mite extracts, such as *Dermatophagoides farinae* (DF), *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) and *Tyrophagus putrescentiae* (TP), are relevant for scientific studies in the allergy and immunotherapy fields. The precipitation/concentration of protein extracts may favor the aggregation of the allergens in homogenates. **Objective and method:** This paper investigates the precipitation process by submitting crude mite extracts to compounds such as ammonium sulfate $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, trichloroacetic acid (TCA) and acetone. **Results:** The best results were obtained by fractionation with $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ at 80% (w/v) saturation ($\sim 0^\circ\text{C}$), observing the protein markings on the electrophoresis gel. Major allergens were identified by immunoblot at 25 kDa (cysteine protease) for Der f and Der p; and 25 kDa, 30 kDa (tropomyosin) and Try p 3, near 26 kDa. For this percentage the total protein contents were 12.83 mg mL^{-1} for Der f, 24.78 mg mL^{-1} for Der p and 27.35 mg mL^{-1} for Try. **Conclusion:** An advantage of precipitation with $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ over precipitation with acetone was the possibility of gradually obtaining protein fractions, which does not happen when using the latter. The addition of 80% (v/v) acetone to the mite extracts favored total protein precipitation in the concentrations 16.42 mg mL^{-1} , 28.47 mg mL^{-1} and 13.41 mg mL^{-1} . The use of TCA in concentrations above 20% (w/v) forms peptides that are not retained in the gel under the established experimental conditions, and dilute solutions of this acid are more efficient.

Keywords: Mites, proteins, allergens, types of precipitation.

RESUMO

Introdução: As proteínas alergênicas presentes nos extratos dos ácaros de poeira, tais como *Dermatophagoides farinae* (DF), *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) e *Tyrophagus putrescentiae* (TP) são relevantes para estudos científicos na área de alergias e aplicação em imunoterapias. A precipitação/concentração desses extratos proteicos pode favorecer a agregação de alérgenos nos homogenatos. **Objetivo e método:** O trabalho investiga o processo de precipitação, submetendo os extratos brutos de ácaros de poeira a compostos como sulfato de amônio $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, ácido tricloroacético (ATC) e acetona. **Resultados:** Os melhores resultados foram obtidos por fracionamento com $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ em 80% (m/v) de saturação ($\sim 0^\circ\text{C}$), observando as marcações proteicas no gel de eletroforese. Os alérgenos principais foram identificados por imunoblot em 25 kDa (cisteína protease) para Der f 1 e Der p 1; e 25 kDa, 33 kDa (tropomyosin), 11 kDa para Tyr. Para esse percentual, os teores de proteína total foram de 12.83 mg mL^{-1} para DF; 24,78 mg mL^{-1} para DP; e 27,35 mg mL^{-1} para TP. **Conclusão:** A vantagem da precipitação com $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ frente à precipitação com acetona foi a possibilidade de gradativamente se obter frações proteicas, o que não acontece quando utilizado esse solvente. A adição de 80% (v/v) de acetona aos extratos de ácaros favoreceu a precipitação total de proteína nas concentrações 16,42 mg mL^{-1} ; 28,47 mg mL^{-1} ; e 13,41 mg mL^{-1} . O uso de ATC em concentrações acima de 20% (m/v) forma peptídeos que não são retidos no gel nas condições experimentais estabelecidas, sendo eficiente soluções mais diluídas desse ácido.

Descritores: Ácaros, proteínas, alérgenos, tipos de precipitação.

1. Federal University of Rio de Janeiro, Chemical Engineering Department - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

2. Allergenic Extracts Laboratory, Research and Development - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Funding source: Laboratory of Allergen Extracts LTDA, Brazil.

Submitted: 1/14/2020, accepted: 2/20/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):121-8.

Introduction

The allergens found in dust mites are of great relevance for the pharmaceutical industry and are employed in many research fields in healthcare. These allergens are specific proteins that are able to cause severe mucosal inflammation, leading to rhinitis and bronchitis.^{1,2} The most common house dust mites for immunotherapy with mite extracts are *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* and *Tyrophagus putrescentiae*,³⁻⁵ and therefore, these mites have greater sensibilization indexes in groups of individuals diagnosed with allergies.^{6,7} The main allergens found in mite extracts are from group 1, as follows: for Der f 1: 25 kDa (cystein protease), Der f 3: 29 kDa (trypsin), Der f 10: 37 kDa (tropomyosin) and Der f 2: 15 kDa (NPC2 family); for Der p 1: 24 kDa (cysteine protease), Der p 2: 15 kDa (NPC2 family) and Der p 3: 31 kDa (trypsin), among others, according to the *allergen.org* platform. For the *Tyrophagus putrescentiae* mite, the main allergens are Tyr p 2: 16 kDa (NPC2 family), Tyr p 3: 26 kDa (trypsin), Tyr p 10: 33 kDa (tropomyosin), Tyr p 13: 15 kDa (fatty-acid binding protein), Tyr p 28: 76 kDa (heat shock protein), Tyr p 34: 18 kDa (troponin C), Tyr p 35: 52 kDa and Tyr p 36: 14 kDa (profilin).⁸

A strategy for obtaining allergenic proteins is to expose the raw extract obtained from the mites to chemical substances capable of favoring protein isolation, pre-purification or concentration of these antigens. An interesting method that can be successfully used for protein fractionation purposes is the application of ammonium sulfate, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, as a precipitating agent.⁹ In this procedure there is interaction of water with salt ions in the medium, leading to a reduction in protein solvation by water molecules due to a change in the ionic strength of the medium. Depending on the characteristics of the protein, such as size, charge and isoelectric point (pI), the saturation of the medium may be adjusted at a given temperature to allow selective precipitation to occur. Also, some water-soluble solvents and organic acids may be used for precipitation.^{10,11}

Acetone and ethanol are some of the most used solvents, allowing the solvation effect with lowering of the dielectric constant to occur and favoring protein precipitation. It is necessary, however, to conduct the procedure at low temperatures to avoid solvent denaturation. The trichloroacetic acid (TCA) forces the protein to precipitate by isolating the water around it and has the advantage of total or partial removal

of high molecular weight proteins and peptides, and the precipitation rate depends on the type of protein and precipitate, as well as their respective concentrations.^{12,13} Due to a high demand in areas such as vaccine research, immunotherapy and diagnostic procedures, there is a great need for the isolation and concentration of allergens found in mites from crude extracts. Thus, the present paper aimed to investigate and evaluate pre-purification and concentration methods that allow obtaining allergenic proteins from the removal of impurities present in the crude extracts of house dust mites, in order to employ these allergens in different immunochemical procedures.

Experimental section

Extract preparation

Mite cultivation and crude extract preparation were conducted as described by Mihos.¹⁴ Dust samples were collected at households in the city of Rio de Janeiro, Brazil. Mites were isolated from 80 samples of mesh aspirated powder and identified by taxonomic reference catalogues and identification keys.^{15,8} The preparation of the extracts were conducted following the procedure described by Mihos.¹⁴

Application of *D. farinae*, *D. pteronyssinus* and *T. putrescentiae* pre-purification methods

$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ fractioning

The crude mite extracts were sequentially fractionated with $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, as described by Scopes.¹⁶ Fractioning was done in the ranges of 0-20% (2.82 g), 20-40% (3.02 g), 40-60% (3.25 g), 60-80% (3.50 g) and 80-100% (3.80 g) (w/v) of saturation. The percentages of added salt were determined in relation to the volume of the extract, considering a 50.0 mL sample, Scopes (1994). During precipitation, the sample remained in an ice bath at a temperature of approximately 0 °C for a period of 60-90 minutes. After this time the extract was centrifuged at 5724 xg under refrigeration at 4 °C for 20 minutes. This process was repeated for all saturation intervals. The pellets from each interval were resuspended in 5.0 mL of ultrapure water. The pre-purified extracts were stored at -20 °C for subsequent determination of protein content.

Acetone precipitation

A 50.0 mL sample of the crude extract of the study mites was added separately in ice-wrapped containers. For each extract volume were added 20%

(v/v), 40% (v/v), 60% (v/v), 80% (v/v) and 100% (v/v), respectively. Acetone was previously cooled to -20 °C. The pellet formed was centrifuged at 5724 xg at 4 °C for 30 minutes and then resuspended in 5.0 mL of ultrapure water.

TCA precipitation

The percentages of 20% (w/v), 40% (w/v), 60% (w/v), 80% (w/v) and 100% (w/v) of TCA were individually added to 50.0 mL of crude mite extract. After 30 minutes of gentle shaking the pellet formed was centrifuged at 5724 xg at 4 °C for 30 minutes and then resuspended in 5.0 mL of ultrapure water. The precipitates formed and the supernatant were stored at -20 °C for further analysis.

Precipitate characterization

Total protein content determination

The protein content of precipitates and supernatants for each pre-purification sample were determined by the Lowry method according to the literature.¹⁷ An analytical curve was built from the standard bovine serum albumin protein (BSA, Sigma-Aldrich) in the range of 5.0 µg mL⁻¹ to 100.0 µg mL⁻¹. In a test tube 1.0 mL of the BSA standard solution was added; 1.0 mL of alkaline copper reagent in 1:2:1 ratio of 0.1% (w/v) copper sulfate, sodium dodecyl sulfate (SDS), 3.2% (w/v) sodium hydroxide, respectively. After homogenization, the tubes were left to stand and 500 µL of diluted Folin-Ciocalteu reagent was added in a proportion of 1:5. The tubes were kept in the dark for 30 min. Absorbance readings were taken at 750 nm using ultraviolet-visible spectrophotometer (Spectrophotometer SP 1102, Bel photonics, Brazil).

Protein characterization by SDS-PAGE

The profile of the protein found in the precipitates and supernatants was determined by denaturing electrophoresis according to the method described by Laemmli.¹⁸ The gel was prepared by polymerization of 30% (29:1) acrylamide/bis-acrylamide reagent (Bio-Rad). The resolving gel was prepared at 12% acrylamide/bis-acrylamide, and the stacking gel was prepared at 5.0% reagent concentration. The polymerization started after the addition of 1.0% (w/v) ammonium persulfate. Samples applied to the gel were diluted 1:1 in mercaptoethanol and bromophenol blue sample buffer solution.

Reactivity of allergenic extracts by immunoblotting

In order to evaluate the reactivity and stability of the fractions obtained from the (NH₄)₂SO₄ precipitation process, some samples were taken for reactivity testing against the serum of individuals diagnosed with allergies to dust mites. The fractions were selected considering the highest protein concentration obtained by the precipitation method. After electrophoretic run of the samples, the proteins separated by molecular weight were transferred to the nitrocellulose membrane with 0.45 µm pores (Bio-Rad) in a transfer module under conditions of 10 mV, 1W for 18 h at 8 °C, using as saline buffer pH electrolytic solution with pH = 7.2, consisting of 25 mM Tris-base, 192 mM glycine and 20% methanol. After the transfer, the membrane containing proteins was left in contact for 30 minutes with 5% (w/v) BSA solution to block non-membrane bound sites. After washing with TBS-T (Tris-buffered saline with Tween), the membrane was incubated in a 1:200 diluted serum pool for 40 minutes. The washing process was repeated, and the membrane was incubated in 1:2000 diluted peroxidase-conjugated anti-IgE solution. The spots related to the antigen-antibody reactivity were identified using 4-Chloro-2-nitrophenol reagent in the presence of hydrogen peroxide.

Results and Discussion

The protein content quantification of *D. farinae*, *D. pteronyssinus* and *T. putrescentiae* for the different pre-purification/concentration methods was determined according to Lowry.¹⁷ The results are shown in Tables 1, 2 and 3.

(NH₄)₂SO₄ precipitation

As shown in Table 1, in the sequential fractionation precipitation method with (NH₄)₂SO₄, distinct molecular weight protein fractions were obtained at different times of the process. This can be observed from the protein content retained in the electrophoresis gel in the percentages of 20% in comparison with the other percentages, which was found in all fractions of mite extracts used in the study (Figure 1).

For the *D. farinae* mite extract, the salt saturation percentage at 20% (w/v) favored the precipitation of proteins smaller than 15 kDa that left the gel pores during the electrophoretic run. This finding was confirmed by the absence of proteins in the 12.5%

Table 1Protein content (mg mL⁻¹) of dust mite extracts after (NH₄)₂SO₄ fractionation process, at ~0 °C.

Mite	Crude extract	0-20% (w/v)	20-40% (w/v)	40-60% (w/v)	60-80% (w/v)	80-100% (w/v)*	S
DF	4.84 (±0.05)	14.77 (±0.65)	18.00 (±0.67)	11.22 (±0.37)	12.83 (±0.49)	9.61 (±0.49)	ND
DP	4.45 (±0.05)	15.42 (±1.16)	21.87 (±0.67)	19.29 (±0.85)	24.78 (±0.19)	17.67 (±1.45)	ND
TP	6.20 (±0.00)	3.84 (±0.09)	24.74 (±0.00)	28.96 (±0.00)	27.35 (±1.30)	22.51 (±0.85)	ND

DF = *Dermatophagoides farinae*, DP = *Dermatophagoides pteronyssinus*, TP = *Tyrophagus putrescentiae*, S = supernatant, ND = not determined.**Table 2**Lowry protein content (mg mL⁻¹) for dust mite extracts after precipitation process with TCA, % in w/v

Mite	Crude extract	20% (w/v)	40% (w/v)	60% (w/v)	80% (w/v)	100% (w/v)
DF	4.45 (±0.01)	7.06 (±0.34)	10.45 (±0.56)	7.87 (±0.32)	8.03 (±0.25)	7.87 (±0.43)
S	–	17.35 (±1.61)	10.58 (±0.65)	9.93 (±1.34)	10.25 (±1.97)	8.96 (±0.19)
DP	4.84 (±0.01)	8.32 (±0.32)	6.71 (±0.99)	6.38 (±0.32)	5.09 (±0.37)	3.80 (±0.56)
S	–	ND	5.85 (±0.00)	5.15 (±0.11)	25.74 (±0.15)	17.67 (±0.21)
TP	6.20 (±0.01)	18.00 (±0.97)	12.84 (±1.16)	4.77 (±0.65)	4.13 (±0.65)	4.45 (±0.32)
S	–	17.35 (±0.34)	10.58 (±0.32)	9.93 (±0.81)	10.25 (±0.16)	8.96 (±0.09)

DF = *Dermatophagoides farinae*, DP = *Dermatophagoides pteronyssinus*, TP = *Tyrophagus putrescentiae*, S = supernatant.**Table 3**Protein content (mg mL⁻¹) for dust mite extracts after acetone precipitation process, % (w/v)

Mite	Crude extract	20% (w/v)	40% (w/v)	60% (w/v)	80% (w/v)	100% (w/v)
DF	4.45 (±0.01)	11.69 (±0.37)	14.49 (±2.60)	16.42 (±0.37)	16.42 (±0.37)	17.93 (±0.37)
DP	4.84 (±0.01)	13.63 (±0.37)	22.02 (±0.37)	26.75 (±0.37)	28.47 (±0.37)	25.46 (±0.99)
TP	6.20 (±0.00)	2.44 (±0.37)	5.67 (±0.04)	10.83 (±0.98)	13.41 (±1.34)	14.70 (±0.74)

DF = *Dermatophagoides farinae*, DP = *Dermatophagoides pteronyssinus*, TP = *Tyrophagus putrescentiae*, S = supernatant.

acrylamide/bis-acrylamide gel (Figure 1A). However, although the highest protein content was identified at 40% (w/v) saturation (18.00 mg mL⁻¹) (Table 1), it showed a low concentration of the allergenic protein of interest, cysteine protease, of 25 kDa molecular weight, which was identified in higher concentration in the 60-80% saturation fraction.

Cysteine protease has relevance in the field of immunotherapy and is a major dust mite allergen, classified in allergen group 1.¹⁹ For the other mites the 80% (w/v) saturation percentage also showed better separation with protein contents of 24.78 mg mL⁻¹ and 27.35 mg mL⁻¹ for the *D. pteronyssinus* and *T. putrescentiae* mites, respectively (Table 1).

For the fractions obtained in the supernatants, after 100% (w/v) saturation, due to the low protein content, it was not possible to determine the protein levels within the detection limit proposed by the Lowry standard method.¹⁶ In view of the results obtained in the electrophoretic run (Figure 1) the fractionation separation process was maintained in the 80% (w/v) (NH₄)₂SO₄ pre-purification fraction. This saturation percentage was used to evaluate the immunochemical reactivity between allergenic protein and serum IgE by western blot technique.

TCA

The fractions collected from the precipitate and supernatant by the 2,2,2-TCA precipitation method showed a similar protein content, which indicates an efficient decrease when compared to the salting-out method using (NH₄)₂SO₄ in the same percentages of interest (Table 2).

The poor 12.2% gel protein retention in percentages above 20% (w/v) (TCA) was observed by the electrophoresis test for the *D. farinae* mite extract (Figure 2). It can be inferred that, in percentages above 20% (w/v), and therefore a more acidic solution, peptide hydrolysates are formed and are not retained in the gel, remaining only proteins greater than 20 kDa in the polyacrylamide mesh. Also, the percentages of interest for the precipitation with TCA acid must be well below 20% (w/v) to preserve the protein structure and to obtain a good separation profile, being the target of investigation. In another study, Rajalingam et al.¹⁰ evaluated protein precipitation (lysozyme, carbonic anhydrase and BSA) in a 0-90% (w/v) saturation range with TCA and obtained higher protein precipitation in 45% (w/v) of the acid. However, the authors reported that depending on the protein structure, percentages below 5% (w/v) are enough for the protein structure to

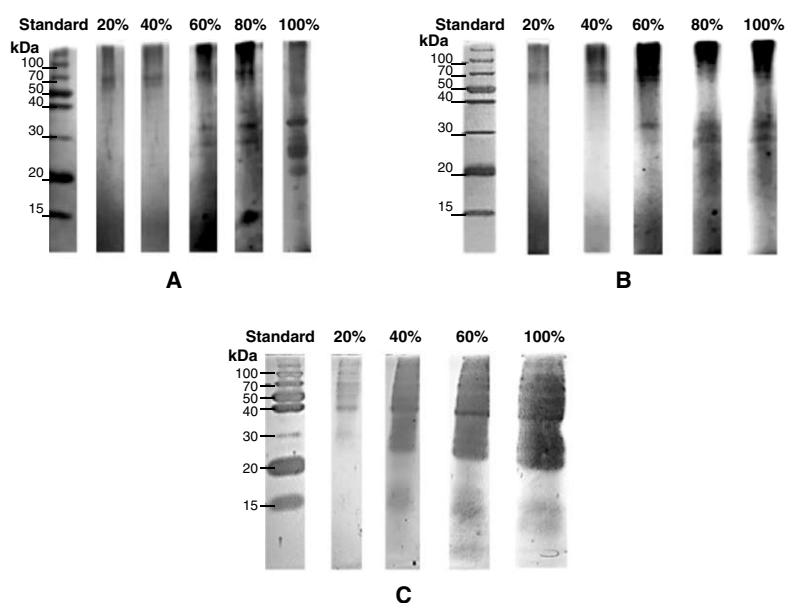


Figure 1
SDS-PAGE 12.5% under denaturing conditions for (A) *Dermatophagoides farinae*, (B) *Dermatophagoides pteronyssinus* and (C) *Tyrophagus putrescentiae*

unfold, exposing solvent-accessible non-polar surfaces and thus resulting in coalescence and precipitation. For the other acrylamide/bis-acrylamide gel mites they did not report electrophoretic gait.

Precipitation with acetone is a very useful method when the aim is to obtain a protein concentrate from an extract, either animal or vegetable. In order to evaluate the established working percentages of 20 to 100% of the precipitating agents in this study, the percentage concentration with solvent was evaluated using acetone for the allergenic extracts of the *D. farinae*, *D. pteronyssinus* and *T. putrescentiae* mites, as shown in Table 3.

According to the protein contents obtained (Table 3), there is an increasing trend in precipitation with the addition of acetone. The electrophoresis gel indicates that there is no selection of protein fractions, but actually full protein loading under the established conditions. These results show that the solvent method is more efficient for concentration purposes, and one strategy for isolation of these is the application of exclusion chromatography, for example.

Precipitation trends and efficiency of the methods applied for pre-purification and allergen concentrations can be better seen in the curves obtained for the mite extracts, as shown in Figure 4A, 4B and 4C.

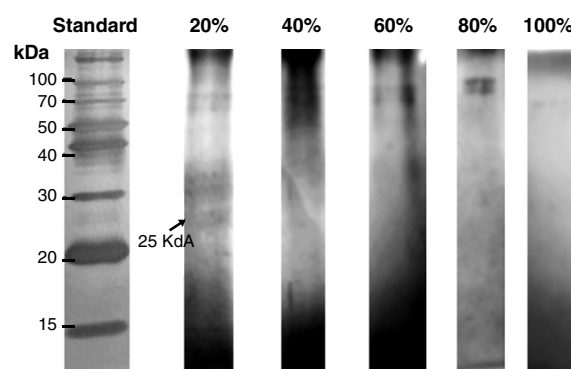


Figure 2

SDS-PAGE 12.5% under denaturing conditions for precipitation of allergic extracts for *Dermatophagoides farinae* with trichloroacetic acid (TCA)

Allergenic protein reactivity

The confirmation of allergen reactivity for protein fractions obtained in the fractionation process with 80% (w/v) of $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ salt is shown in Figure 5.

Antigen-antibody reactivity was confirmed when added in contact with serum pool of individuals diagnosed with allergy to the mites under study, containing specific IgE, which were identified at 25 kDa, for Der f 1 and Der p 1 indicating the presence

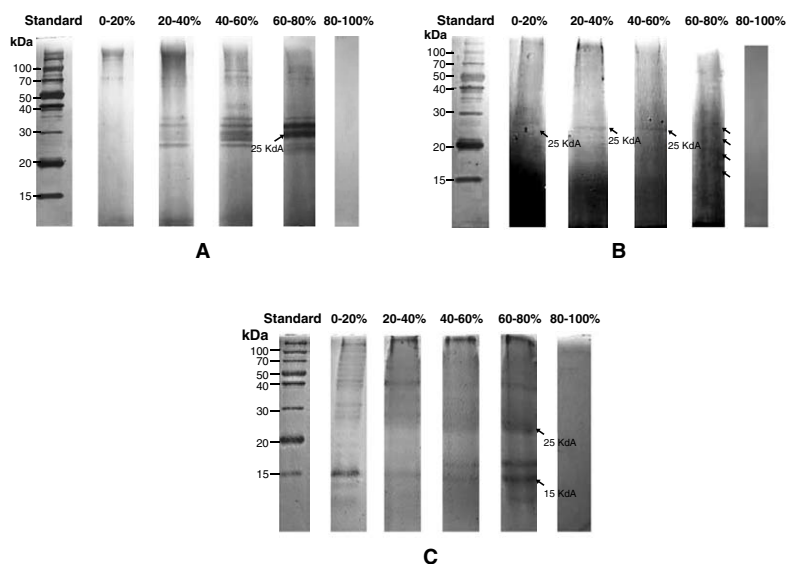
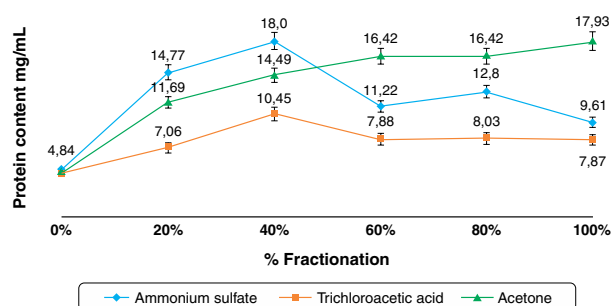


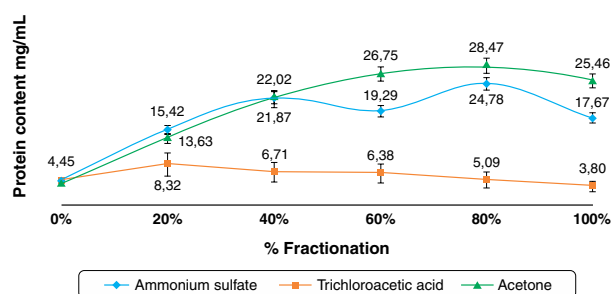
Figure 3

SDS-PAGE (12% acrylamide/bis-acrylamide) under denaturing conditions for (A) *Dermatophagoides farinae*, (B) *Dermatophagoides pteronyssinus* and (C) *Tyrophagus putrescentiae*

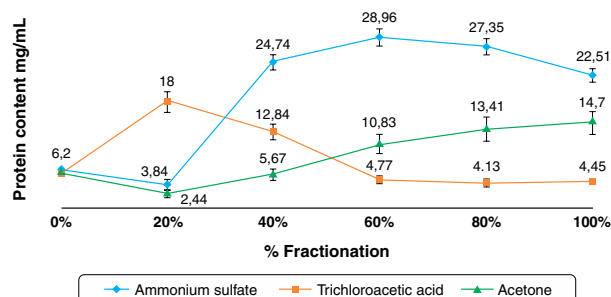
of the allergen group 1, cysteine protease. For *T. putrescentiae* mite, reactivity in the blot characterizes the allergens Try p 3, close to 26 kDa, for trypsin, and Try p 10, close to 30 kDa, for tropomyosin. Especially for *T. putrescentiae* mite, reactivity occurred for protein fractions close to 10 kDa, and this fraction was also visible in the SDS-PAGE gel (Figure 1C), below 15 kDa. For this allergen, a characterization study with proteomic analysis is necessary.



(A) *Dermatophagoides farinae*



(B) *Dermatophagoides pteronyssinus*



(C) *Tyrophagus putrescentiae*

Figure 4
Performance of the methods used for protein precipitation (mg mL⁻¹) in dust mite extracts

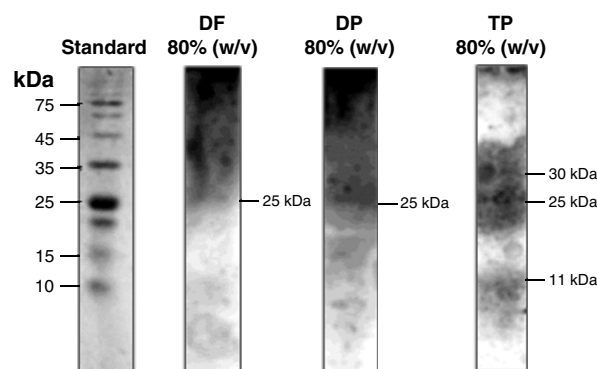


Figure 5

Immunoblotting for extracts of mites *Dermatophagoides farinae* (DF), *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) and *Tyrophagus putrescentiae* (TP) with ammonium sulfate at a saturation percentage of 80% (w/v)

Conclusion

Studies in the area of allergies and immunotherapies have great interest in purified fractions of dust mite allergens due to the low concentrations of these biomolecules in the final extraction process. Thus, the application of pre-purification and concentration techniques are well accepted for this purpose. The data presented in this paper show that the (NH₄)₂SO₄ fractionation process is a feasible way to obtain a more concentrated extract and that it can be used in immunodetection methods without previous salt removal, such as western blotting. The method to be applied, however, should be chosen considering the purpose of concentration and/or pre-purification.

Acknowledgment

We thank the Laboratory of Allergen Extracts LTDA, Brazil, for laboratory support.

References

1. Sun C, Liu W, Wang X, Li B, Cai J, Zou Z, et al. Associations of household dust mites (Der p 1 and Der f 1) with childhood health outcomes masked by avoidance behaviors. *Build Environ*. 2019;151(January):198-206.
2. Rigonato-oliveira NC, Brito AA De, Vitoretti LB, Moraes GDC, Gonçalves T, Herculano KZ, et al. Effect of Low-Level Laser Therapy (LLLT) in Pulmonary Inflammation in Asthma Induced by House Dust Mite (HDM): Dosimetry Study. *Int J Inflam*. 2019;2019:12.

3. Mihos F das CSS, Pereira PR, Matos AB de A, Mergh CV, Cruz MQ da. Study of protein profile and immunochemical reactivity for extracts of *D. farinae*, *D. pteronyssinus* and *B. tropicalis* mites in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2017;1(4):379-86.
4. Herman J, Thelen N, Smargiasso N, Maillieux AC, Luxen A, Cloes M, et al. Der p 1 is the primary activator of der p 3, der p 6 and der p 9 the proteolytic allergens produced by the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2014;1840(3):1117-24.
5. Thomas WR, Smith W-A, Hales BJ. The allergenic specificities of the house dust mite. *Chang Gung Med J*. 2004;27(8):563-9.
6. Boonpiyathad T, van de Veen W, Wirz O, Sokolowska M, Rückert B, Tan G, et al. Role of Der p 1-specific B cells in immune tolerance during 2 years of house dust mite-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):1077-1086.e10.
7. Malet A, Azpeitia A, Gutiérrez D, Moreno F, San Miguel Moncín M del M, Cumplido JA, et al. Comprehensive study of patients' compliance with sublingual immunotherapy in house dust mite perennial allergic rhinitis. *Adv Ther*. 2016 Jul;33(7):1199-214.
8. Colloff MJ. Dust mites. Netherlands: Springer; 2009. p. 1-583.
9. Turkheimer E, Waldron M. The Role and Efficiency of Ammonium Sulphate Precipitation in Purification Process of Papain Crude Extract. *Psychol Bull*. 2019;126(1):21.
10. Rajalingam D, Loftis C, Xu JJ, Kumar TKS. Trichloroacetic acid-induced protein precipitation involves the reversible association of a stable partially structured intermediate. *Protein Sci*. 2009;18(5):980-93.
11. Fic E, Kedracka-Krok S, Jankowska U, Pirog A, Dziedzicka-Wasylewska M. Comparison of protein precipitation methods for various rat brain structures prior to proteomic analysis. *Electrophoresis*. 2010;31(21):3573-9.
12. Greenberg NA, Shipe WF. Comparison of the abilities of trichloroacetic, picric, sulfosalicylic, and tungstic acids to precipitate protein hydrolysates and proteins. *Journal. J Food Sci*. 1979;44(6):735-7.
13. Yvon MCC, Péliissier JP. Solubility of peptides in trichloroacetic acid (TCA) solutions. *Int J Pept Protein Res Hagenau*. 1989;34(1):166-76.
14. Mihos F, Paiva V, Pereira P, Matos A, Cruz M. Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between *Cheyletus malaccensis* and *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(2):247-52.
15. Flechtmann CHW. Elements of Acarology. 1st ed. São Paulo: Nobel; 1975. p. 9-339.
16. Fedatto LM. Caracterização de proteases extracelulares produzidas por *Xylella fastidiosa* de citros e videira [thesis]. Piracicaba (SP): ESALQ/CENA-USP; 2004.
17. Lowry OH, Rosebrough J, Lewis A, Randal R. Medición de proteínas con el reactivo de fenol Folin. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265-75.
18. Laemmli UK. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature*. 1970 Aug 15;227(5259):680-5.

No conflicts of interest were declared associated with the publication of this article.

Corresponding author:
Francisca das Chagas Sobral Silva
E-mail: franciskasobral@gmail.com

Hemorragia digestiva alta como complicação de esofagite eosinofílica

Upper gastrointestinal bleeding as a complication of eosinophilic esophagitis

Laís Souza Gomes^{1,2}, Pablo Torres Cordova^{1,2}, Larissa de Queiroz Mamede^{1,2},
Grazielly de Fátima Pereira^{1,2}, Iandra Leite Perez^{1,2}, Allyne Moura Fé e Sousa Araújo^{1,2},
Amanda Brolio de Souza^{1,2}, Jessica Bonfim Mendes Consentino^{1,2}, Giovanna Lucy Cortez Aliaga^{1,2},
Jorge Kalil^{1,2}, Fábio Fernandes Morato Castro^{1,2}, Ariana Campos Yang^{1,2,3}

RESUMO

A hemorragia digestiva alta (HDA) é uma condição médica comum, que permanece com uma taxa de mortalidade aproximadamente de 10%. Doenças alérgicas habitualmente não configuram risco para HDA. Entretanto, o aumento recente de doenças alérgicas que afetam cronicamente o trato digestório poderia mudar esse cenário. Este artigo relata um caso de HDA após hematêmese provocada por impactação alimentar. Realizada endoscopia digestiva alta (EDA) e diagnosticada esofagite eosinofílica (EoE), que após tratamento adequado, apresentou melhora dos sintomas. A EoE é uma doença inflamatória crônica esofágica emergente, com aumento do número de casos diagnosticados ao redor do mundo. Atualmente, considera-se a causa mais prevalente de disfagia e impactação alimentar em crianças e adultos jovens. Os sintomas de EoE não são específicos para cada faixa etária, e podem variar desde sintomas mais leves, como sintomas de doença do refluxo gastroesofágico, até disfagia e impactação alimentar. Existe atraso no diagnóstico e tratamento, propiciando um aumento de complicações, cujo risco mais temido seria rotura do esôfago. Revisando a literatura até o presente relato, constatamos que a EoE nunca foi descrita como uma causa de HDA. Além da apresentação incomum da HDA levando ao diagnóstico de EoE, esse caso ressalta a importância do atendimento multidisciplinar e cooperação entre especialidades. Portanto, há necessidade de diagnóstico mais precoce e preciso, buscando ampliar o conhecimento para não negligenciar características específicas da disfagia, e evitar complicações com o tratamento adequado.

Descritores: Hemorragia digestiva alta, disfagia, esofagite eosinofílica.

ABSTRACT

Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is a common medical condition whose mortality rate remains at about 10%. Allergic diseases are no usual risk for UGIB. However, the recent increase in allergic diseases that chronically affect the gastrointestinal tract could change this scenario. This article reports a case of UGIB after hematemesis caused by food impaction. Upper gastrointestinal endoscopy was performed and eosinophilic esophagitis (EoE) was diagnosed. EoE is an emerging chronic esophageal inflammatory disease with an increasing number of diagnosed cases around the world. Currently, it is considered the most prevalent cause of dysphagia and food impaction in children and young adults. EoE symptoms are not specific to each age group and may range from mild symptoms such as those of gastroesophageal reflux disease to dysphagia and food impaction. There is a delay in diagnosis and treatment that leads to increased complications, including esophageal rupture, the most feared risk. Our literature review showed that EoE had never been described as a cause of UGIB. In addition to the unusual presentation of UGIB leading to the diagnosis of EoE, this case highlights the importance of multidisciplinary care and cooperation between specialties. Therefore, there is a need for earlier and more accurate diagnosis, which would lead to expanded knowledge that could be used to not disregard specific characteristics of dysphagia and avoid complications with appropriate treatment.

Keywords: Upper gastrointestinal bleeding, dysphagia, eosinophilic esophagitis.

1. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas de São Paulo - HC-FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

2. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

3. Disciplina de Imunologia e Alergia da FCM/UNICAMP - Campinas, SP, Brasil.

Introdução

A hemorragia digestiva alta (HDA) é uma condição médica comum, que continua gerando um ônus significativo para a saúde. Apesar dos grandes avanços em sua gestão, a mortalidade por todas as formas de HDA permanece aproximadamente em 10%. A HDA pode ser varicosa (15%), ou não varicosa (85%)¹.

A HDA na grande maioria dos casos é autolimitada. Cerca de 80% das não varicosas cessam espontaneamente, entretanto, a gravidade do sangramento está vinculada principalmente à idade, às comorbidades e ao uso prévio de medicamentos lesivos à mucosa ou anticoagulantes. Choque ou hipotensão ortostática, coagulopatia associada, hemorragia no hospital, múltiplas transfusões, imunossupressão e hemorragia grave, são sinais de mau prognóstico³.

O sangramento gastrointestinal, além de apresentar significativas repercussões clínicas e econômicas, configura uma emergência médica frequente, sendo essencial o diagnóstico preciso, a fim de se obter melhor prognóstico e uma redução da mortalidade intra-hospitalar, uma vez que está associado a taxas consideráveis de morbimortalidade^{4,5}.

Doenças alérgicas habitualmente não configuram risco para HDA. Entretanto, o aumento recente de doenças alérgicas que afetam cronicamente o trato digestório poderia mudar esse cenário. Destacamos aqui a Esofagite eosinofílica (EoE), uma doença imunomediada emergente como uma nova possível causa de HDA.

A EoE é uma doença inflamatória crônica e evolutiva do esôfago que pode acometer qualquer faixa etária, desde a infância até a velhice⁶. Atualmente considera-se a causa mais prevalente de disfagia e impactação alimentar em crianças e adultos jovens, caracterizando-se clinicamente por apresentar sintomas de disfunção esofágica e histologicamente infiltrado eosinofílico restrito ao esôfago de ≥ 15 eosinófilos por campo de grande aumento (CGA), sendo que outras causas de eosinofilia esofágica devem ser excluídas⁷. O diagnóstico tardio e tratamento inadequado determinam a prevalência de fibrose, levando à dismotilidade característica da EoE e a futuras complicações decorrentes do remodelamento do epitélio, como é a estenose esofágica⁸.

Descrição do caso

T.M.B.C., sexo feminino, 24 anos, natural de Limeira, SP, estudante, parda, admitida no pronto-socorro de um serviço terciário após quadro de hematêmese, provocado por impactação alimentar com hambúrguer seguida de indução de vômitos pela própria paciente, na tentativa frustrada de alívio. Realizada endoscopia digestiva alta (EDA) de urgência, sendo retirado o alimento impactado no esôfago. Além dos sinais de sangramento recente, identificou-se alterações endoscópicas sugestiva de EoE, porém não se realizou biopsias esofágicas nessa ocasião, devido a HDA. O tratamento da HDA foi acompanhado pela equipe de Gastroenterologia, sendo usado Omeprazol 80 mg/dia por 12 semanas.

Tabela 1

Etiologias de hemorragia digestiva alta (adaptado de Diniz de Freitas²)

Causas comuns	Causas menos frequentes	Causas raras
Úlcera gástrica	Lesões de Dieulafoy	Úlcera esofágica
Úlcera duodenal	Ectasias vasculares	Duodenite erosiva
Varizes esofágicas	Gastropatia hipertensiva portal	Fístula aortoentérica
Síndrome de Mallory-Weiss	Ectasia vasculares do antro (estômago em melancia)	Hemofilia
	Varizes gástricas	Fonte pancreática
	Neoplasia	Doença de Crohn
	Esofagite	Lesão não identificada
	Erosões gástricas	

Na história pregressa, a paciente relatou que desde 20 anos de idade apresentava impactação alimentar e disfagia com alimentos sólidos, odinofagia, necessidade de ingestão de líquidos durante as refeições e provocava vômitos pós-alimentares, com o objetivo de desobstruir o esôfago. Negava disfagia com líquidos, tosse e epigastralgia. Durante a internação, após 24 horas de estabilização da HDA, solicitou-se interconsulta e transferência para equipe de Alergia e Imunologia, sendo iniciado tratamento empírico com budesonida 800 µg de 12/12h, omeprazol 40 mg 12/12h e prednisolona 40 mg/dia, o último por 5 dias. A evolução clínica em relação aos sintomas disfágicos foi satisfatória, e assim recebeu alta hospitalar com orientação de manter o tratamento prescrito durante 4 semanas e voltar para nova avaliação ambulatorial. Como antecedentes pessoais apresentava rinite alérgica persistente moderada grave, sem tratamento, sendo prescrito budesonida spray nasal 50 µg 12/12h, e loratadina 10 mg/dia. Realizado *prick test* para aeroalérgenos que evidenciou sensibilização para: *Dermatophagoides pteronyssinus* 6x8 mm e *Blomia tropicalis* 7x5 mm. Na avaliação após 1 mês de tratamento empírico, a paciente estava assintomática e conseguindo se alimentar de forma adequada. Nesse momento foi optado por suspender o tratamento prescrito para a suposta EoE por um período de 4 semanas e subsequente realização de uma nova EDA com biopsias esofágicas para confirmação da hipótese diagnóstica. Nesta EDA realizada após 4 semanas sem nenhum tipo de tratamento para a EoE foram encontradas as seguintes alterações macroscópicas: mucosa esofágica mostrava estrias longitudinais, alguns exsudatos esbranquiçados e presença de lacerações superficiais em parede lateral direita e esquerda. A histopatologia das biopsias esofágicas mostrou a presença de 28 eosinófilos por CGA em esôfago médio, confirmando o diagnóstico de EoE. Dessa forma, de imediato retomou-se o tratamento com budesonida deglutida 800 µg de 12/12h (dissolvidas em mel) e omeprazol 40 mg/dia. Iniciado tratamento para *H. pylori*, visto que a pesquisa do mesmo foi positiva. Realizado também esofagograma que evidenciou deglutição coordenada e esôfago com calibre, contornos, peristaltismo e esvaziamentos normais.

Discussão

A EoE é uma doença esofágica emergente com aumento do número de casos diagnosticados ao

redor do mundo. Atualmente o diagnóstico desta entidade vem aumentando, com uma prevalência em crianças e adultos de aproximadamente 0,4% nos países do Ocidente⁸. Existe uma média de anos de atraso diagnóstico de EoE de 6 anos, com relação diretamente proporcional entre atraso diagnóstico e prevalência de alterações fibroestenóticas (46,5% com atraso diagnóstico de 2 anos a 87,5% quando o atraso diagnóstico é superior a 20 anos). Da mesma forma, a prevalência de estenose esofágica aumenta com o tempo de atraso no diagnóstico (17,2% - 2 anos, e 70,8% - maior que 20 anos). Essa correlação entre o tempo de não tratamento da EoE e a prevalência de estenose alerta para a necessidade de diminuir o atraso no diagnóstico de EoE, a fim de se evitar complicações como remodelamento e estenose esofágica, cujo risco mais temido seria rotura do esôfago, já descrita em alguns casos⁹.

Revisando a literatura até o presente relato, constatamos que a EoE nunca foi descrita como uma causa de HDA. Dentre as causas mais frequentes, temos úlcera péptica, síndrome de Mallory-Weiss, gastrite por estresse e varizes gastroesofágicas.

A EoE assemelha-se fisiopatologicamente com outras doenças atópicas, como asma e dermatite atópica¹⁰. Considerando que a inflamação crônica pode fragilizar a parede esofágica, que se torna mais friável, e aliando-se a isso estreitamentos e dismotilidade, fica evidente o risco de uma mucosa altamente vascularizada apresentar sangramento, particularmente em situações como o caso descrito, complicados por impactação alimentar e vômitos forçados. Sabe-se que a fibroestenose esofágica estaria associada a uma doença com vários anos de evolução, sendo mais vista em adultos¹¹. A paciente relata um período de 4 anos entre o início dos sintomas disfágicos e o diagnóstico de certeza.

Baixo grau de suspeição, sintomas inespecíficos, adaptação sintomática são alguns dos determinantes para o retardo diagnóstico. Como consequência, são as complicações que possibilitam o diagnóstico da EoE, em muitos casos, como o descrito aqui. Na EoE, existe uma ampla gama de sintomas que não necessariamente são específicos para cada faixa etária, podendo ir de sintomas mais leves, como sintomas de doença do refluxo gastroesofágico, até sintomatologia mais clássica, como impactação alimentar¹¹. O remodelamento visto na EoE é um processo lento e progressivo, que pode demorar vários anos em se estabelecer, e não se sabe por que alguns permanecem assintomáticos, enquanto outros

apresentam sintomas de impactação alimentar e disfagia aos sólidos como primeira manifestação¹².

Além da apresentação incomum da HDA levando ao diagnóstico de EoE, esse caso ressalta a importância do atendimento multidisciplinar e cooperação entre especialidades. Algumas manifestações clínicas são altamente sugestivas da doença e justificaram o início do tratamento empírico antes da confirmação diagnóstica, e sabe-se que dentre casos com disfagia associada à impactação, a EoE representa 46-63%^{13,14}.

Outras características que aumentam a suspeita para conseguir chegar ao diagnóstico de EoE é a presença de alterações endoscópicas sugestivas de EoE, e a presença de doenças atópicas concomitantes, que foram descritas na atualização do consenso internacional para os critérios diagnósticos de EoE¹⁵. Estas atopias concomitantes estão presentes em 50-80% dos pacientes com EoE^{16,17}.

Estudos têm mostrado que na falta de tratamento anti-inflamatório o infiltrado eosinofílico esofágico e quadro clínico podem persistir ao longo do tempo. Numa análise prospectiva de 30 pacientes com EoE durante 7,2 anos, observou-se que a disfagia e o infiltrado eosinofílico persistiam durante esse período na ausência de tratamento, mostrando fibrose subepitelial esofágica¹⁸. Uma análise retrospectiva feita com 200 pacientes adultos com EoE mostrou que o diagnóstico tardio de EoE determina a prevalência de características de fibrose¹⁰. O caso descrito aqui se enquadra nessa situação, onde uma EoE “silenciosa” com mais de 4 anos de evolução culminou com um diagnóstico tardio realizado somente após uma complicação da doença.

Conclusão

É importante difundir o conhecimento sobre EoE, alertando sobre as características mais específicas da disfagia, que muitas vezes são negligenciadas.

O atraso do diagnóstico da EoE parece aumentar o risco de complicações decorrentes da evolução da EoE. O marcante aumento do número de casos ao redor do mundo tem permitido conhecer melhor as peculiaridades da doença, sendo esse o primeiro relato publicado que inclui a EoE como causa a ser pensada entre outras de HDA.

Referências

- Kichler A, Jang S. Endoscopic hemostasis for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: new frontiers. *Clin Endosc.* 2019 Sep;52(5):401-6.
- Freitas D. Hemorragia Digestiva. In: *Gastroenterologia Semilogia Clínica & Laboratorial*. Coimbra; 2005. p. 117-41.
- Mayelin AJ, Solange RT, Noelvis TM, Dominga CT. Caracterización clínico-endoscópica de pacientes con hemorragia digestiva alta. *Hospital General Pedro Betancourt de Jovellanos. Rev Méd Electrónica.* 2013;35(2):134-43.
- Franco MC, Nakao FS, Rodrigues R, Maluf-Filho F, Paulo GA, Libera ED. Proposal of a clinical care pathway for the management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Arq Gastroenterol.* 2015 dez;52(4):283-92.
- Saltzman JR. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults [Internet]. Waltham: UpToDate; 2018 [citado em 2018 maio 28]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-acute-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults/print>.
- Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology.* 2008;134:1316-21.
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, Von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58.
- Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology Clin North Am.* 2014;43:201-18.
- Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145:1230-2.
- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):333-45.
- Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):319-32.e3.
- Chehade M, Wegrzyn AN. The asymptomatic patient with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):550-1.
- Ricker J, McNear S, Cassidy T, Plott E, Arnold H, Kendall B, et al. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4:27-35.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Updated eosinophilic esophagitis: consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):3-22.
- Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Journal Gastroenterology.* 2018 ;155(4):1022-33.
- Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1528-33.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *American Journal Gastroenterology.* 2013;108(5):679-92.
- Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology.* 2003;125:1660-9.

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

Correspondência:
Laís Souza Gomes
dralessgomes@gmail.com

Recomendações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para pacientes com Asma durante a COVID-19

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):133-4.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200013>

Pacientes com asma não são mais propensos a adquirir a infecção por coronavírus, porém são mais propensos a desenvolver complicações, se infectados pelo novo coronavírus. Além da asma, outras comorbidades devem ser controladas, tais como diabetes, hipertensão arterial e imunodeficiências primárias, para reduzir o risco de infecção grave. Portanto, o mais importante será não interromper o tratamento da asma. Em caso de dúvida, o paciente deverá pedir auxílio e orientações ao seu médico assistente.

USO DE CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS NA ASMA - recomendação de manter o uso.

O tratamento da asma está baseado em corticosteroides inalatórios para controle da inflamação broncopulmonar, redução de sintomas e exacerbações. Essas medicações não devem ser abandonadas, nem tampouco retiradas do tratamento do paciente com asma. O uso regular e correto de medicações inalatórias deve ser preconizado independente da circulação do coronavírus.

As exacerbações são as principais causas de morbidade em pacientes com asma. A associação entre doenças virais respiratórias e exacerbação da asma é bem conhecida, e um número relevante de agentes virais já foi identificado. Muitos destes grupos virais aumentam a inflamação brônquica e alérgica, causando danos às estruturas respiratórias, epitélio e endotélio.

USO DE CORTICOSTEROIDES ORAIS NA EXACERBAÇÃO DA ASMA - recomendação de manter o uso na menor dose necessária prescrita pelo médico assistente.

Durante as exacerbações, o uso de corticosteroide oral em doses preconizadas deverá ser utilizado com parcimônia e sob orientação médica. A ausência de controle da inflamação na asma pode promover exacerbações graves e morte por asfixia em um subgrupo de pacientes.

O corticosteroide sistêmico tem sido utilizado em pneumonias graves por coronavírus com resultados conflitantes. Em estudos observacionais, o uso de corticosteroide em doses baixas ou moderadas tem beneficiado pacientes com lesão pulmonar aguda e reduzido a inflamação causada pela infecção viral. Entretanto, não existem evidências de que o uso de corticosteroide oral reduza a mortalidade por pneumonia ou choque séptico causado pelo coronavírus.

ESPIROMETRIA E INFECÇÃO RESPIRATÓRIA - realizar o exame apenas se for essencial para diagnóstico ou condução do paciente.

O emprego de espirometria como teste de função pulmonar poderá ser limitado aos pacientes com asma em que seja essencial a avaliação da função pulmonar. Na presença de sintomas respiratórios gripais ou exacerbações, deverá ser postergada até a melhora do paciente. Os espirômetros portam filtros que devem ser trocados para cada paciente após a realização do exame. Estudo recente observou correlação entre as viroses respiratórias (altas e baixas) de pacientes submetidos à espirometria e as culturas do filtro do espirômetro, indicando ser este um possível meio de contaminação.

NEBULIZADORES - uso com restrição.

Reservatórios de nebulizadores são potenciais fontes de contaminação. Estudos de culturas de microrganismos em máscaras e copos de nebulizadores utilizados em pacientes com fibrose cística mostraram proporção significativa de nebulizadores contaminados (71%) por microrganismos potencialmente patogênicos. Pacientes com asma deverão utilizar seus dispositivos inalatórios, em aerossol dosimetrado ou inalador de pó, de forma individual, sem compartilhamento. Quando possível, o uso de nebulizadores em serviços de urgência deve ser evitado.

IMUNOBIOLOGICOS – pacientes em uso devem manter o tratamento. A interrupção do tratamento deve ser avaliada individualmente.

Não existem evidências ou ensaios clínicos que avaliem o efeito imunossupressor ou potencializador de respostas antivirais com os agentes imunobiológicos utilizados para tratamento adjuvante da asma. Não foram identificados estudos específicos sobre o coronavírus. Pacientes em uso de biológicos apresentam asma grave e devem ser monitorados cuidadosamente, além de tomar todas as medidas de controle.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Adelmir de Souza Machado
Ana Carla Augusto Moura Falcão
Faradiba Sarquis Serpa
Flávio Sano
José Ângelo Rizzo
José Elabras Filho
Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr.
Tessa Rachel Tranquillini Gonçalves
Dirceu Solé
Gustavo Falbo Wandalsen

Departamento Científico de Asma - ASBAI

Recomendações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para orientação dos pacientes com imunodeficiências durante a pandemia COVID-19

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):134-5.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200014>

A grande maioria das pessoas (80%) que têm se infectado pelo novo coronavírus apresenta quadros sem gravidade, de uma gripe comum, e não demanda cuidados especiais. À doença provocada por esse coronavírus chamamos COVID-19. Entretanto, aproximadamente 20% dos indivíduos têm apresentado quadros respiratórios que necessitam de assistência médica, sendo 5% delas, quadros mais graves (Síndrome Res-

piratória Aguda Grave – SARS-CoV-2), necessitando de internação em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica precoce. Ainda assim, a maior parte dos pacientes graves, sobrevive. A taxa de mortalidade total está em torno de 2,3%, mas provavelmente é superestimada, pois casos oligossintomáticos não estão computados. As pessoas idosas e/ou que apresentam comorbidades são as que têm maior risco de apresentar quadros respiratórios graves e maior risco de morte. São doenças que implicam em maior risco: cardiopatias, diabetes, doenças respiratórias crônicas e doenças, ou uso de medicamentos que afetam o sistema imune. Aparentemente, as crianças se infectam tanto quanto os adultos e idosos, mas têm apresentado quadros clínicos de menor gravidade.

Indivíduos com diagnóstico de alguma imunodeficiência primária ou erro inato da imunidade (EII), dependendo do tipo de defeito do sistema imune, podem apresentar maior risco que as demais pessoas para se infectar pelo coronavírus e de ter a doença respiratória grave por esse vírus.

Pacientes com imunodeficiência combinada grave são, a princípio, os de maior risco, tanto antes, como após transplante de células tronco hematopoiéticas. Pacientes com EII que foram recentemente transplantados e/ou aqueles que usam medicamentos imunossupressores para o tratamento de manifestações de autoimunidade são considerados de risco para quadros mais graves de COVID-19.

É preciso enfatizar que os pacientes que apresentam defeitos na produção de anticorpos, os EII mais comuns, a princípio, não apresentam maior risco de infecção pelo coronavírus, nem de ter um quadro respiratório grave. Porém, apresentam maior risco de ter uma complicação bacteriana após a infecção viral, como acontece após muitas outras infecções virais.

Pacientes que recebem imunoglobulina mensalmente não estão mais protegidos da COVID-19 que os outros indivíduos, pois os anticorpos que recebem passivamente foram coletados do plasma dos doadores muito antes do início dessa pandemia. Por isso, nos produtos comerciais em uso no presente momento, ainda não há anticorpos específicos para esse vírus. Também por conta disso, não está indicado, até o momento, usar imunoglobulina humana com objetivo de transferir anticorpos para o tratamento de quadros graves de COVID-19 na população em geral. Tem-se procurado isolar anticorpos específicos para o coronavírus de pessoas que se recuperaram dessa infecção, mas isso ainda não está em uso.

Não está indicado iniciar a aplicação de imunoglobulina humana em pacientes que tenham o diagnóstico de um EII para o qual não haja indicação de uso de reposição de imunoglobulina (como é o caso da deficiência seletiva de IgA) com o objetivo de proteger ou tratar a infecção pelo coronavírus.

Como acontece para a maioria dos vírus, não há tratamento específico para o coronavírus. Muitos medicamentos que são usados no tratamento de outras infecções virais estão sendo testados na COVID-19, mas ainda sem eficácia comprovada: interferon alfa2B, remdesivir, antivirais usados para o vírus da AIDS, oseltamivir e favipiravir (usados para vírus Influenza). Há estudos sugerindo possível eficácia da cloroquina/hidroxicloroquina, no entanto, os resultados obtidos até o momento não justificam seu uso em larga escala para tratar, e muito menos para prevenir, a COVID-19. Há estudos em andamento, e também ainda sem resultados, sobre o uso de um imunobiológico anti-IL6 no tratamento do quadro respiratório grave.

Ressaltamos que não há qualquer evidência de que vitamina C, vitamina D, medicamentos fitoterápicos ou homeopáticos tenham efeito na prevenção ou no tratamento do coronavírus.

Ainda não há dados na literatura sobre a evolução dos quadros respiratórios em pacientes com os diversos EII. Portanto, até que tenhamos estudos específicos, as medidas que devem ser recomendadas aos pacientes são as descritas a seguir.

- **Respeitar a determinação de isolamento social.**
- **Os cuidados de higiene e isolamento incluem todos que moram na mesma casa e/ou os cuidadores dos pacientes.**
- **Não suspender qualquer tratamento em uso sem conversar com seu médico.**
- **Não usar qualquer medicamento novo sem conversar com seu médico.**
- **Manter as medidas de higiene que estão sendo amplamente divulgadas na mídia e por nós, com especial atenção à lavagem frequente e correta das mãos.**
- **Não procurar serviços de emergência, exceto em caso de febre alta e dificuldade para respirar.**
- **Não há indicação, até o presente momento, de coleta de material para isolamento de coronavírus, exceto se houver febre e sintomas respiratórios.**

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

**Departamento Científico de Imunodeficiências
BRAGID – Brazilian Group for Immunodeficiency**

Ekaterini Goudouris – UFRJ
Almerinda Maria Rego Silva – UFPE
Anete Sevciovic Grumach – FM do ABC
Antonio Condino Neto – USP
Carolina Cardoso de Mello Prando – HPP
Carolina Sanchez Aranda – UNIFESP
Cristina Maria Kokron – USP
Fernanda Pinto Mariz – UFRJ
Gesmar Rodrigues Silva Segundo – UFU
Mayra de Barros Dorna – USP
Wilma Carvalho Neves Forte – Santa Casa de São Paulo
Helena Fleck Velasco – Especialista pela ASBAI

Recomendações para pacientes com Angioedema Hereditário durante a pandemia COVID-19

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):135-6.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200015>

As pessoas que têm doenças raras, apresentam em geral, quadros que as colocam em grupos de risco, como o dos idosos, com maior vulnerabilidade física e psicossocial. Há aproximadamente 7.000 a 8.000 doenças raras, com as mais diversas etiologias, sinais e sintomas. Os tratamentos são específicos e devem ser abordados segundo cada defeito descrito.

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética que se caracteriza por crises de edema recorrentes que acometem os tecidos subcutâneo e submucoso. Há situações como no edema de glote que podem evoluir para um quadro fatal. Vários são os gatilhos que desencadeiam as crises de angioedema. Dentre estes, os processos infecciosos podem precipitar um ataque.

No atual cenário mundial, a infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), responsável pela COVID-19, é um desafio para todos. O conhecimento sobre a pandemia está em curso e há novos estudos sendo publicados a

cada momento. Assim, não há conhecimento suficiente para determinarmos como a infecção pelo coronavírus se comportará. A falta de regulação do sistema complemento e a ativação exacerbada do sistema de contato, poderão aumentar a reação e inflamação causada pelo vírus? Será que a exemplo da discussão devido ao uso dos inibidores da ECA, devemos ter este aumento da bradicinina como um alerta? Não sabemos!

Entretanto é importante orientar nossos pacientes sobre o fato de que não há nenhuma evidência de que eles sejam mais propensos à infecção COVID-19, ou de ter pior evolução da doença. Desta forma, os pacientes devem seguir as orientações dadas a outros indivíduos de grupos de risco, conforme descrito a seguir.

- a) Redobrar a atenção com os cuidados para evitar a contaminação por coronavírus e desenvolver a COVID-19.
- b) Não interromper o tratamento sem orientação médica.
- c) Evitar idas desnecessárias aos serviços de saúde. Se possível, tirar dúvidas com a equipe por telefone ou outros canais.
- d) Em caso de infecção por coronavírus, ficar atento aos sinais e sintomas. Em caso de dificuldade para respirar, procure um serviço médico de urgência.
- e) Os pacientes e seus contatos domiciliares devem receber a vacina contra gripe, a qual estará disponível pelo SUS segundo cronograma a ser anunciado. Poderão receber a vacina nos CRIEs também.

As orientações em relação ao novo coronavírus (COVID-19) não substituem a avaliação individualizada de cada paciente e as condutas recomendadas pelos profissionais e familiares responsáveis pelo paciente. Chamamos atenção para o fato de que as pessoas que fazem tratamentos e utilizam medicamentos de uso contínuo não devem interromper nenhum tratamento sem autorização dos profissionais responsáveis.

Sugerimos que todos acompanhem as informações e as recomendações do Ministério da Saúde e demais autoridades, pois, assim como outras doenças, os cenários são dinâmicos, diferenciados e requerem permanente avaliação sobre condutas e procedimentos.

São Paulo, 19 de março de 2020.

GEBRAEH

(Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema hereditário)

Solange O. R. Valle

Eli Mansour

Eliana Toledo

Faradiba S. Serpa

Herberto José Chong-Neto

L. Karla Arruda

Pedro Giavina-Bianchi

Régis A. Campos

Anete S. Grumach

Comunicado sobre o uso de Omalizumabe em pacientes com Urticária Crônica Espontânea e a COVID-19

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):136-7.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200016>

Considerando as informações **que possuímos até o presente momento**, vimos por meio desta trazer informações referentes ao tratamento da urticária crônica espontânea com omalizumabe em relação ao novo coronavírus SARS-CoV-2, o vírus causador da COVID-19.

Deste modo, considerando que as publicações atuais mostram que:

- 1) na fisiopatologia da infecção pelo vírus SARS-COV-2 não foi demonstrada até o momento a participação de anticorpos da classe IgE¹;
- 2) frequência aumentada de casos de maior gravidade da doença COVID-19 não foi reportada até o momento em pacientes portadores de urticária crônica espontânea em uso de omalizumabe. Sendo a prevalência mundial de urticária crônica espontânea de 0,5 a 1,0% da população, e a doença COVID-19 de progressão geométrica, acredita-se que uma maior predisposição às formas graves de COVID-19 já teria sido identificada neste grupo de pacientes, entretanto é importante o monitoramento contínuo dos pacientes^{2,3};
- 3) Omalizumabe não tem atividade imunossupressora².

Recomendamos aos médicos alergistas:

- manter o tratamento com omalizumabe na dose recomendada em bula (300 mg a cada 4 semanas), para os pacientes portadores de urticária crônica espontânea não responsivos às doses otimizadas de anti-histamínicos H1 de segunda geração;
- orientar seus pacientes com urticária crônica espontânea em uso de omalizumabe a comunicar-se imediatamente com o seu médico se apresentarem febre. A princípio não sugerimos a retirada do omalizumabe;
- caberá ao médico responsável avaliar sobre a retirada do omalizumabe em casos de agravamento do quadro clínico da infecção COVID-19.

Estamos acompanhando de perto as informações sobre a COVID-19 em pacientes com urticária crônica espontânea em uso de omalizumabe. Quaisquer alterações a estas recomendações serão imediatamente divulgadas.

São Paulo, 19 de março de 2020.

Referências

1. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. Clin Infect Dis. 2020; ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. Allergy. 2018;73:1393-414.
3. www.who.int/ [site da Internet]. Acesso em: 19.03.2020.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Departamento Científico de Urticária da ASBAI:

Luís Felipe Ensina
Alfeu Tavares França
Gabriela Andrade Coelho Dias
Janaína Michelle Lima Melo
Leila Vieira B. T. Neves
Rosana Câmara Agondi
Solange O. R. Valle
Régis A. Campos

Rede Urticária Brasil (RUBRA):

Roberta F. Criado
L. Karla Arruda
Régis A. Campos
Rosana Câmara Agondi
Solange O. R. Valle
Luís Felipe Ensina

**Medicações de uso contínuo
na pandemia COVID-19**

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):137-8.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200017>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) como uma pandemia, sendo confirmados mais de 697 mil casos até 30 de março de 2020, com mais de 33 mil mortes¹.

Na mesma data, o Ministério da Saúde do Brasil registrava 4.256 casos confirmados, com 136 óbitos².

Além da rápida disseminação desse novo vírus e o potencial de letalidade, parece claro que idade avançada e comorbidades cardiovasculares e respiratórias são fatores de risco para maior gravidade. Além disso, a segurança e eficácia de algumas medicações largamente utilizadas na prática clínica vêm sendo questionadas nos pacientes vítimas da COVID-19, como os corticosteroides, imunossupressores e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Nesse contexto, os alergistas e imunologistas clínicos de todo o mundo acabam por se deparar com seus pacientes em uso de medicações dessas classes e surge a grande dúvida: o que fazer nos pacientes de alto risco para essa nova infecção ou naqueles que já estão infectados?

Embora os inibidores da ECA (IECA) e até os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) não costumem ser medicamentos do escopo primário de tratamento das doenças alérgicas, são drogas largamente utilizadas no tratamento de doenças cardiovasculares (CV). É sabido que o coronavírus utiliza o receptor ECA-2 para adentrar as células, causando uma *downregulation* desse receptor. Por outro lado, os IECA e os BRA são descritos como possíveis causadores de *upregulation* do ECA-2 e, por esse motivo, seu uso poderia facilitar a entrada viral nas células³.

Contudo, o impacto clínico dessas variações não é conhecido. Além disso, a retirada ou substituição dos IECA ou BRA por drogas de outras classes pode levar a danos cardiovasculares de alto risco⁴. Assim, a recomendação atual da Sociedade Brasileira de Cardiologia é de avaliação individualizada e muito cautelosa, evitando retirar essas medicações em pacientes de alto risco CV⁵.

Quanto aos corticosteroides, são drogas amplamente utilizadas ambulatorialmente e em pacientes graves

hospitalizados. Os dados são controversos, mas é bem definido que pode suprimir a resposta antiviral do hospedeiro. Um posicionamento recente da OMS orienta a não utilização de corticosteroides sistêmicos no manejo da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada pelo novo coronavírus fora de ensaios clínicos⁶. A dúvida que permanece é quanto aos pacientes que utilizam essas medicações cronicamente em manejo ambulatorial.

Até o momento, não há dados quanto ao impacto do uso de corticosteroides orais de manutenção em dose baixa a moderada nesses pacientes, mas em doenças alérgicas e autoimunes, o descontrole dessas doenças também poderia acarretar maior inflamação aos pacientes infectados. Nesse momento parece razoável que se evite introduzir ou aumentar a dose dessas terapêuticas em pacientes com COVID-19. Também parece lógico um raciocínio similar para drogas imunossupressoras, tanto biológicas como não biológicas. Nesse caso, a retirada de um imunossupressor sistêmico poderia acarretar descompensação da doença de base e necessidade de controle mais rápido com corticoides orais, o que poderia aumentar o risco pela infecção⁷.

Entretanto, mais frequente ainda na prática diária do alergista e imunologista é o uso dos corticosteroides tópicos, tanto inalados para asma, como nasais para rinite. Não há até o momento nenhuma evidência de que asma aumente o risco de infecção pelo novo coronavírus, nem mesmo que a pré-existência dela aumente a gravidade desses pacientes. Uma casuística chinesa publicada recentemente mostra inclusive o interessante dado de que dentre 140 pacientes hospitalizados em Wuhan, nenhum era asmático, o que seria uma prevalência bem menor do que a da população geral⁸.

Com isso, ainda não se sabe qual o papel dos corticoides inalados em pacientes com a nova infecção. Por outro lado, parece razoável pensar que um paciente com asma acometido pela COVID-19 pudesse ter um maior risco de evoluir para insuficiência respiratória. Dessa forma, e levando-se em consideração o papel protetor dos corticosteroides inalados para evitar exacerbações e até de reduzir a mortalidade por asma⁹, consideramos mandatório manter o uso dessas medicações para os pacientes com asma nos Steps 2 a 5 de tratamento da GINA¹⁰ até que mais estudos possam contrapor esse conceito.

Porém, com a velocidade da chegada contínua de novas informações científicas, cabe a nós, especialistas, manter-nos atualizados, utilizando-nos de boas fontes de informação para continuar provendo a melhor assistência aos pacientes com doenças alérgicas e imunológicas durante a pandemia.

Referências

1. <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5b5e1b9125cd> [site na Internet].
2. <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46619-brasil-registra-4-256-casos-confirmados-de-coronavirus-e-136-mortes> [site na Internet].
3. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125(Pt A):21-38.
4. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin - Angiotensin - Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; in press.
5. <http://www.cardiol.br/sbcinforma/2020/20200313-comunicado-coronavirus.html> [site na Internet].
6. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) [site na Internet].
7. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 Infection and Rheumatoid Arthritis: Faraway, So Close! *Autoimmun Rev.* 2020 Mar 20:102523. Epub ahead of print.
8. Zang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected With SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Epub ahead of print.
9. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [site na Internet].
10. <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/asthma-library/covid-asthma> [site na Internet].

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Marcelo Vivolo Aun
Rosana Câmara Agondi
Jorge Kalil
Pedro Giavina-Bianchi

COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxiclороquina

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):138-40.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200018>

Por muitos anos, a hidroxiclороquina, a dapsona, o metotrexato e outros medicamentos foram utilizados para o controle da urticária dos pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) refratária aos anti-histamínicos (AH1). Após a introdução do omalizumabe, a maioria destes pacientes apresentou controle clínico mais rapidamente e com raros efeitos colaterais, sendo que suas eficácia e segurança se mostraram superiores aos demais medicamentos. Entretanto, embora a hidroxiclороquina apresente o início de ação lento para controle da UCE (chegando a 90 dias), este medicamento mostrou-se eficaz e seguro para uma parcela destes pacientes^{1,2}.

Sendo a UCE considerada atualmente uma doença autoimune, a hidroxicloroquina poderia ser uma opção para pacientes com UCE refratária aos AH1 e que apresentem uma impossibilidade para usar omalizumabe e ciclosporina. Esta carta tem como objetivo comentar o potencial efeito da hidroxicloroquina no tratamento dos pacientes com a síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) e lembrar seus efeitos na resposta imune.

Após o coronavírus humano 229E (HCoV-229E) (um alphacoronavírus) e CoV-OC43 (membro da linhagem 2a do betacoronavírus) descritos na década de 1960, SARS-CoV-1 (membro da linhagem 2b do betacoronavírus) que surgiu em março de 2003, o HCoV-NL63 (membro da linhagem 1b de alfacoronavírus) descritos em 2004, HCoV-HKU1 (membro 2a de linhagem betacoronavírus) descoberto em 2005 e, finalmente, MERS-CoV que surgiu em 2012 (classificado na linhagem 2c de betacoronavírus), o novo coronavírus é o sétimo coronavírus humano descrito até esta data, responsável pela pandemia de COVID-19, denominado de SARS-CoV-2 e classificado como um betacoronavírus^{3,4}.

A média de dias para que os pacientes com quadro grave evoluam, a partir dos primeiros sintomas, para a SARS, é de 8 dias (6 a 12 dias). Uma possível explicação para essa deterioração rápida e séria é a síndrome de liberação de citocinas ou "tempestade de citocinas" (*cytokine storm*), uma superprodução de células imunes e citocinas que levam ao rápido comprometimento de múltiplos órgãos, principalmente, pulmões, rins e coração⁵.

A enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) funciona como um receptor para os coronavírus SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2. A ligação ao receptor ECA2 requer uma unidade de superfície viral denominada proteína *spike* (*S-spike*). A entrada do vírus nas células também depende de uma serina protease, a TMPRSS2 (protease transmembrana, serina 2). O SARS-CoV-2 também utiliza este receptor para infectar as células. Portanto, a entrada do SARS-CoV-2 nas células pode ser bloqueada tanto por anticorpos neutralizantes da proteína S quanto por inibidores de TMPRSS2 (mesilato de camostatato)^{6,7}.

Apesar da substancial homologia estrutural entre ECA e ECA2, seus sítios ativos enzimáticos são distintos. Diferentemente da ECA, a ECA2 não converte a angiotensina I em angiotensina II, como também os IECA não inibem esta atividade. ECA2 é a mais potente das 3 enzimas que convertem a angiotensina II vasoconstritora para angiotensina-(1-7) que antagoniza o efeito da angiotensina II⁸. A angiotensina-(1-7) é reconhecida por ter propriedades órgão-específicas que se opõem e contrabalançam às propriedades da angiotensina II. ECA2

é uma enzima ligada à membrana e sua porção solúvel no sangue é muito baixa. O receptor de AT tipo1 (AT1), da angiotensina 2, ativa a metaloprotease 17 (ADAM17) que cliva a ECA2 na membrana, assim aumentando os níveis de ECA2 solúveis^{6,7}.

Como resultado, os inibidores da ECA (IECA) não afetam diretamente a atividade da ECA2. Teoricamente, os IECA podem parcialmente reverter a clivagem da angiotensina II, aumentando a expressão dessa enzima na membrana celular, portanto, é improvável que isso afete a entrada do SARS-CoV-2, que depende do ECA2 ligado à membrana. Durante lesão pulmonar aguda, a ECA2 alveolar parece estar sub-regulada. Isso diminuiria o metabolismo da angiotensina II, resultando em níveis locais mais altos desse peptídeo, o que aumenta a permeabilidade alveolar e promove a lesão pulmonar⁷.

Com base nas evidências disponíveis, e apesar das preocupações e incertezas teóricas sobre o efeito dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na ECA2 e a maneira como esses medicamentos podem afetar a propensão ou a gravidade da COVID-19, os inibidores do SRAA devem ser continuados em pacientes em condição estável. Além disso, os médicos precisam estar cientes das consequências não intencionais da interrupção precoce de terapias comprovadas em resposta a preocupações hipotéticas que podem se basear em evidências experimentais incompletas⁶.

Cloroquina é uma forma amina acidotrópica da quinina que foi sintetizada na Alemanha pela Bayer em 1934. Quinina é um composto encontrado na casca das árvores de cinchona nativas do Peru e era a droga prévia de escolha contra a malária. *In vitro*, a cloroquina aparece como um agente bioativo versátil que possui atividade antiviral contra vírus de RNA tão diversos quanto vírus da raiva, poliovírus, HIV, vírus da hepatite A, vírus da hepatite C, vírus influenza A e B, vírus influenza A H5N1, vírus Chikungunya, vírus da dengue, vírus Zika, vírus Lassa, vírus Hendra e Nipah, vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo e vírus Ebola, além de vários vírus de DNA, como vírus da hepatite B e vírus do herpes simplex³.

A hidroxicloroquina (HCQ) apresenta uma estrutura química muito semelhante à da cloroquina (CQ), a HCQ é um dos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Os DMARDs são amplamente utilizados no tratamento de muitas doenças reumáticas, e também demonstram uma forte capacidade imunomodulatória. A HCQ e a CQ são consideradas imunomoduladores e não imunossupressores. Em particular, o HCQ pode aumentar o pH intracelular e inibir a atividade lisossômica das células apresentadoras de antígenos (APCs), incluindo células dendríticas e células B, impe-

dindo o processamento de antígenos e a apresentação de autoantígenos no contexto do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II^{5,9}.

Esse processo reduz a ativação das células T, a diferenciação e a expressão de proteínas coestimuladoras (por exemplo, CD154 em células T CD4+) e as citocinas produzidas por células T e células B (por exemplo, IL-1, IL-6 e TNF). Enquanto isso, devido ao pH alterado de endossomas e a ligação interrompida entre receptores *toll-like* (TLR7 e TLR9) e seus ligantes RNA/ DNA, a sinalização TLR é suprimida pela administração de HCQ. No citoplasma, o HCQ também interfere na interação entre o DNA citosólico e o sensor de ácido nucleico GMP-AMP cíclico (cGAMP) sintase (cGAS). Como a sinalização TLR e a estimulação por cGAS dos genes do interferon (via STING) são impedidas pelo HCQ, a ativação subsequente da sinalização pró-inflamatória e a produção de citocinas, como interferons do tipo I, IL-1 e TNF, são atenuadas. Esses mecanismos dão forte apoio à hipótese de que o HCQ provavelmente confere a capacidade de suprimir a *cytokine storm*, desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2, através da qual a progressão da doença de leve a grave pode ser atenuada⁵.

Além de um papel na imunomodulação, a HCQ e a CQ inibem a ligação dos coronavírus ao seu receptor e a fusão à membrana, duas etapas principais necessárias para a entrada nas células. Foi demonstrado que a CQ exerce um efeito antiviral durante as condições pré e pós-infecção, interferindo na glicosilação da ECA2 e bloqueando a fusão do vírus com a célula hospedeira. A glicosilação terminal do ECA2 prejudicada pode reduzir a eficiência de ligação entre o ECA2 nas células hospedeiras e a proteína *spike* do SARS-CoV. A HCQ e a CQ se concentram nas organelas, como endossomas, vesículas de Golgi e lisossomos. Como o vírus usa endossomos como mecanismo de entrada celular, o aumento do pH dos endossomos, consequente ao uso da CQ, exerce uma influência negativa no processo de fusão do vírus e do endossomo, bloqueando a replicação e a infecção pelo coronavírus⁵.

A inibição da disseminação de SARS-CoV foi observada nas células tratadas com CQ antes ou após a infecção, sugerindo vantagens profiláticas e terapêuticas da CQ no combate ao SARS-CoV. Dado que a HCQ demonstra mecanismos moleculares semelhantes aos da CQ, é altamente provável que o HCQ tenha desempenho semelhante em termos de prevenção precoce e progressão da doença. Novamente, isso requer cuidadosos testes *in vitro* e *in vivo*⁵.

Tanto a HCQ quanto a CQ têm um bom histórico de segurança e são bem distribuídos por todo o corpo após

a administração oral, especialmente em compartimentos ácidos, como lisossomos e tecidos inflamados. Outra vantagem da HCQ e da CQ é que elas não trazem riscos de complicações infecciosas, diferentemente dos medicamentos imunossupressores, como o metotrexato e a leflunomida. Sintomas gastrointestinais, como vômitos e diarreia, são os efeitos adversos mais comuns desses dois medicamentos. Pacientes com exposição prolongada à CQ podem apresentar efeitos colaterais graves, como retinopatia, maculopatia (chamada de olho de boi), defeitos diamétricos na retina e cardiomiopatia^{5,10}.

Embora pareça ser uma esperança terapêutica para frear os danos causados pelo novo coronavírus e reduzir a morbimortalidade da COVID-19, ainda não há dados robustos que permitam prescrever essas drogas com eficácia comprovada. Diversos ensaios clínicos estão sendo realizados para tentar confirmar se elas verdadeiramente terão papel no manejo dessa nova síndrome. Enquanto isso, a diminuição da transmissibilidade e o suporte clínico, muitas vezes intensivo e invasivo, ainda são a principal intervenção terapêutica disponível.

Referências

1. Reeves GEM, Boyle MJ, Bonfied J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J*. 2004;34:182-6.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guidelines for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allerg*. 2018;73:1393-414.
3. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for Covid-19? *J Antimicrob Agents*. 2020; Epub ahead of print.
4. Li F. Structure, function, and evolution of Coronavirus spike. *Annu Rev Virol*. 2016;3:237-61.
5. Zhou D, Dai AM, Tong Q. Covid-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020; Epub ahead of print.
6. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; Epub ahead of print.
7. Jan Dansen AH, Epstein M, Battle D. Renin-angiotensin system blockers and the Covid-19 pandemic. *Hypertension*. 2020; Epub ahead of print.
8. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; Epub ahead of print.
9. Lotteau V, Teyton L, Peleroux A, Nilsson T, Karlsson L, Schmid SL, et al. Intracellular transport of class II MHC molecules directed by invariant chain. *Nature*. 1990;348:600-5.
10. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:155-66.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Rosana Câmara Agondi
Marcelo Vivolo Aun
Pedro Giavina-Bianchi

Escabiose mascarada por mastocitose sistêmica

Scabies masked by systemic mastocytosis

Iandra Leite Perez¹, Mara Giavina-Bianchi¹, Larissa de Queiroz Mamede¹,
Henrikki Gomes Antila¹, Grazielly de Fátima Pereira¹, Jorge Kalil¹, Pedro Giavina-Bianchi¹

RESUMO

Paciente do sexo feminino, com 59 anos de idade, portadora de mastocitose sistêmica há 20 anos. A mastocitose é doença rara, caracterizada pela proliferação excessiva e o subsequente acúmulo de mastócitos em órgãos e tecidos, principalmente na medula óssea, pele e no trato gastrointestinal. Há 1 mês, relatava história de novas lesões cutâneas caracterizadas por pápulas e placas eritemato-edematosas com escoriação e intenso prurido. Feito o raspado da pele com confirmação diagnóstica de escabiose.

Descritores: Escabiose, mastocitose sistêmica agressiva, prurido.

ABSTRACT

A 59-year-old female patient had a diagnosis of systemic mastocytosis for 20 years. Mastocytosis is a rare disease characterized by excessive proliferation and accumulation of mast cells in organs and tissues, especially in the bone marrow, skin and gastrointestinal tract. She reported new skin lesions characterized by erythematous papules and plaques with excoriation and intense itching for one month. Skin scraping confirmed the diagnosis of scabies.

Keywords: Scabies, mastocytosis, aggressive systemic mastocytosis, pruritus.

Introdução

A escabiose ou sarna é uma dermatose infecciosa, ainda muito frequente na população brasileira, provocada pelo *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. A prevalência mundial foi estimada em 300.000 milhões de casos. Apresenta distribuição mundial, com prevalência e incidência muito variáveis, mas é endêmica nos países subdesenvolvidos. Em climas temperados, a sarna é mais comum no inverno do que no verão, provavelmente devido a uma maior aglomeração física no inverno¹⁻⁴. Os surtos epidêmicos dependem de fatores diversos, como imunidade individual, condições de vida, hábitos higiênicos, migrações e aglomerados habitacionais. Esta parasitose ocorre em ambos os sexos, em todas as idades e raças e em todos os níveis socioeconômicos¹⁻⁴. Em adultos

jovens, o modo de transmissão ocorre geralmente através do contato sexual¹⁻⁵.

O quadro começa com pápulas e placas eritematosas, crostosas, acinzentadas, descamativas e mal definidas que se desenvolvem rapidamente, atingindo qualquer área do corpo e ultrapassando o círculo de Hebra, com predileção especial para couro cabeludo de crianças, mãos e pés. Se não tratada, a doença geralmente se espalha amplamente e pode, eventualmente, envolver toda a epiderme com eritema difuso e infiltrações cutâneas, apresentando aspecto liquenificado e hiperkeratótico em membros superiores e inferiores¹⁻⁴. A escabiose é um problema dermatológico comum, sendo as manifestações clínicas decorrentes da ação direta

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da USP - São Paulo, SP, Brasil.

do ácaro, quando este se movimenta nos túneis cutâneos, além da hipersensibilidade desenvolvida pelo paciente contaminado¹⁻⁴.

A sarna crostosa (ou Norueguesa) é uma variante rara e grave de escabiose. Corresponde à hiperinfestação por milhões de parasitas e é altamente contagiosa e de difícil tratamento. Afeta, sobretudo, indivíduos imunodeprimidos, sem cuidados de higiene e com precárias condições sociais⁵. O risco de surtos graves e de escabiose complicada é particularmente alto em instituições, populações carentes e indivíduos imunocomprometidos¹⁻⁵.

Os mastócitos são células provenientes de células hematopoiéticas e estão presentes na maioria dos tecidos. São estimulados pelo fator de célula-tronco através de seu receptor transmembrânico tipo tirosinaquinase (KIT - CD117). Os mastócitos são as principais células efectoras da fase imediata das reações de hipersensibilidade tipo-I, sendo ativados principalmente pela exposição aos alérgenos, que promovem ligação cruzada entre duas moléculas de IgE específicas, previamente ligadas a seu receptor de alta afinidade (FcεRI)⁶. A mastocitose é definida como uma expansão clonal anormal de mastócitos e seu acúmulo em diversos tecidos, como a medula óssea e a pele. A prevalência exata dessa doença é desconhecida, mas é estimada em 1 a cada 10.000 pessoas. É dividida primariamente em cutânea e sistêmica. A primeira, mais comum, previamente chamada de urticária pigmentosa, pode ser dividida em formas maculopapular monomórfica ou polimórfica, cutânea difusa e mastocitoma. A forma sistêmica é mais rara, sendo classificada em quatro subtipos: indolente, associada à neoplasia hematológica, agressiva e leucêmica. A forma sistêmica agressiva é caracterizada por lesão orgânica com repercussão clínica em decorrência do infiltrado mastocitário^{6,7}. Não existem ferramentas bem estabelecidas para acompanhamento dessa doença e avaliação de resposta terapêutica.

Relato de caso

Mulher de 59 anos, empregada doméstica, natural e procedente de Osasco, SP. A paciente é portadora de mastocitose sistêmica indolente há 20 anos e há cerca de 3 anos a doença preencheu critérios para a forma agressiva (lesões líticas ósseas), em uso de anti-histamínico anti-H1 diariamente. Referia novas lesões cutâneas há 1 mês, com uso de corticoide tópico local sem melhora do quadro. No momento da

avaliação, ao exame físico, a paciente apresentava lesões cutâneas em região de abdômen, cervical anterior, região de aréola mamária e membros superiores e inferiores, caracterizadas por pápulas eritematosas, pruriginosas, algumas com crostas e escoriações, em base edematosa (Figuras 1 a 5). No momento da avaliação, o cônjuge também apresentava quadro semelhante. Foi realizada pesquisa direta para o *Sarcoptes scabiei* no paciente e em seu companheiro, a qual foi positiva em ambos (Figura 6). Realizado tratamento com 200 µg de Ivermectina (paciente e contactantes da família), dose única, a qual foi repetida após 14 dias. Permetrina loção 5% também foi aplicada durante 3 noites consecutivas, com enxágue pela manhã, e repetida após 7 dias.

Discussão

Apesar da paciente apresentar história de prurido crônico e lesões cutâneas em decorrência da mastocitose sistêmica agressiva, a suspeita diagnóstica foi realizada baseando-se na observação de novas lesões, que embora atípicas, poderiam ser compatíveis com escabiose, além de terem distribuição típica e epidemiologia familiar sugestiva. Dois aspectos tornaram este caso relevante e de difícil manejo: a coexistência de lesões da mastocitose e da escabiose, e a aparência atípica das lesões de escabiose,



Figura1

Pápulas eritematosas crostosas em membro superior esquerdo da paciente, permeando as lesões máculo-papulares eritemato-acastanhadas da mastocitose

muito mais eritemato-edematosas que nos pacientes não portadores de mastocitose. O observado decorre da desgranulação dos mastócitos presentes em excesso na pele da paciente com mastocitose, e que são ativados com o ato de coçar.



Figura 2

Placas eritematosas escoriadas em região cervical anterior direita, permeando as lesões máculo-papulares eritemato-acastanhadas da mastocitose



Figura 3

Pápulas eritematosas umbilicadas crostosas em região de abdômen, permeando as lesões máculo-papulares eritemato-acastanhadas da mastocitose



Figura 4

Pápulas eritematosas com microvesículas em região periumbilical, permeando as lesões máculo-papulares eritemato-acastanhadas da mastocitose



Figura 5

Placas eritematosas crostosas escoriadas em região de nádegas, permeando as lesões máculo-papulares eritemato-acastanhadas da mastocitose

**Figura 6**

Sarcoptes scabiei var. *hominis*

Referências

1. Chosidow O. Scabies and pediculosis. Lancet. 2000;355:819-26.
2. Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. BMJ. 2005;331:619-22.

3. Fuller LC. Epidemiology of scabies. Curr Opin Infect Dis. 2013;26(2):123-6.
4. Currie BJ. Scabies and Global Control of Neglected Tropical Diseases. N Engl J Med. 2015;373(24):2371-2.
5. Towersey L, Cunha MX, Feldman CA, Castro CG, Berger TG. Dermoscopy of Norwegian scabies in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. An Bras Dermatol. 2010;85(2):221-3.
6. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and related disorders. N Engl J Med. 2015;373(2):163-172. doi:10.1056/NEJMra1409760
7. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Review Article Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood. 2017;129(11):1420-8.

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

Correspondência:
Pedro Giavina-Bianchi
E-mail: pbianchi@usp.br

Normas de Publicação

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

INFORMAÇÕES GERAIS

A revista "Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia" (AAAI) é a publicação científica oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), que tem como missão divulgar estudos e informações que tenham relevância na construção do saber na área de Alergia e Imunologia. A revista atinge mais de 2.000 leitores e instituições no Brasil e em toda a América Latina.

Submissão: a AAAI aceita a submissão de editoriais, artigos de revisão, artigos originais, relatos de casos, cartas ao editor e artigos especiais, podendo ser enviados em português, espanhol ou inglês. O envio de manuscritos deverá ser feito através do sistema de submissão *on-line* disponível no endereço: www.aaai-asbai.org.br. Após análise dos editores, chefe ou associados, os estudos selecionados serão encaminhados para dois revisores com *expertise* no tema, segundo a lista de revisores da revista. Caso seja necessário, um terceiro revisor poderá ser acionado para emitir seu parecer.

Afiliações: os autores devem designar suas afiliações na seguinte ordem: instituição, cidade, estado e país. Estas devem ser numeradas por ordem de aparecimento, e seus números devem vir sobrescritos nos nomes dos autores correspondentes.

Declaração de conflitos de interesse: todos os autores devem declarar seus conflitos de interesse e os financiamentos relacionados ao estudo realizado.

Registro de ensaios clínicos: os estudos nacionais deverão estar registrados na Plataforma Brasil, e os internacionais em instituições correspondentes.

Direitos autorais: os autores assinarão a transferência de direitos autorais por ocasião da publicação de seu trabalho. O autor responsável deve informar e-mail, telefone e endereço completo para contato.

TIPOS DE ARTIGO

Editoriais: são artigos em que o Editor ou Editores Associados convidam *experts* para escreverem sobre temas específicos.

Artigos de revisão: são artigos que incluem avaliação crítica e ordenada da literatura, em relação a temas de importância clínica, com ênfase em causa e prevenção de doenças, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Metanálises são incluídas nesta categoria. Artigos de revisão podem ser submetidos de duas formas: (1) profissionais de reconhecida experiência são convidados a escrever sobre assuntos de interesse especial para os leitores; ou (2) autores podem submeter proposta de artigo de revisão ao Conselho Editorial, com roteiro; se aprovado, o autor poderá desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Os artigos de revisão são limitados a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. Referências bibliográficas deverão ser atuais e em número mínimo de 30.

Artigos originais: são artigos que relatam estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa experimental. O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder a 30.

Comunicações Clínicas e Experimentais Breves: o número de palavras deve ser inferior a 2.000, excluindo referências e tabelas. O número máximo de referências é 15. Recomenda-se não incluir mais de duas figuras. Esta seção inclui os relatos de casos e estudos clínicos e experimentais que trazem informações novas e relevantes, mas que são preliminares ou sucintas.

Estudos clínicos e experimentais desta seção: devem ser estruturados da mesma forma dos artigos originais. **Relatos de casos:** tratam de pacientes ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. O manuscrito deve ser estruturado nos tópicos: introdução, relato do caso e discussão. O texto é composto por uma introdução breve que situa o leitor quanto à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s); por um relato resumido do caso; e por comentários que discutem aspectos relevantes e comparam o relato com a literatura.

Cartas ao editor: devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no AAAI, mas podem versar sobre outros temas médicos de interesse geral. Também são bem-vindos comunicados de investigação de assuntos relevantes, cujo conteúdo não seja suficientemente desenvolvido para ter sua publicação como artigo original. Recomenda-se tamanho máximo de 1.000 palavras, incluindo referências bibliográficas, que não devem exceder a seis. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

Artigos especiais: são textos não classificáveis nas categorias acima, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância para o manejo de pacientes alérgicos e/ou com imunodeficiência. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto a referências bibliográficas.

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

FORMATO E CONTEÚDO

FORMATO

Orientações gerais

O artigo para publicação – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, atualização de 2010 (<http://www.icmje.org>).

Extensão e apresentação

O artigo completo (original e de revisão) não deve exceder 25 laudas de papel tamanho A4 (21 cm x 29,7 cm), escritas em letra Times New Roman de tamanho 12, espaço duplo entre linhas. Se o revisor considerar pertinente, poderá sugerir ao autor a supressão de gráficos e tabelas, ou mesmo condensação de texto. As seções devem obedecer à seguinte ordem: texto do artigo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), e legendas das figuras. As figuras serão submetidas separadamente (cada figura completa, com título e notas de rodapé).

Título e autores

Um bom título permite aos leitores identificarem o tema e ajuda aos centros de documentação a catalogar e a classificar o material. O conteúdo do título deverá descrever de forma concisa e clara o tema do artigo. O uso de títulos demasiados gerais, assim como de abreviaturas e siglas, deve ser evitado. Devem ser citados como autores somente aqueles que participaram efetivamente do trabalho. Consideramos salutar que os responsáveis pelo artigo identifiquem a atuação de cada um dos autores na confecção do trabalho. Lembramos que podem ser considerados autores aqueles que cumprem as seguintes tarefas: 1 - concebem e planejam o projeto, assim como analisam e interpretam os dados; 2 - responsabilizam-se pela execução e supervisão da maior parte dos procedimentos envolvidos no trabalho; 3 - organizam o texto ou revisam criticamente o conteúdo do manuscrito.

Resumo e palavras-chave (descritores)

Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. Deve ser escrito em voz impessoal e NÃO deve conter abreviaturas ou referências bibliográficas. Resumo em artigos originais deve conter até 300 palavras e ser estruturado nas seguintes seções: Introdução (Incluindo Objetivo), Métodos, Resultados, Conclusões. De forma semelhante, o abstract deve ser estruturado em: Introduction (Including Objective), Methods, Results e Conclusions. Artigos de revisão, relatos de casos e artigos especiais têm resumo e abstract de até 250 palavras, mas os mesmos não precisam ser estruturados em seções. Editoriais e Cartas ao Editor não requerem resumo. Abaixo do resumo, fornecer três a seis descritores científicos, que são palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar descritores integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde" elaborada pela BIREME (www.bireme.org) e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br>). Utilizar a lista de "Medical Subject Headings", publicada pela U.S. National Library of Medicine, do National Institute of Health, e disponível em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Descritores também poderão ser acessados no próprio site do AAL, no passo 4 da submissão.

Contribuição dos autores

Seção obrigatória para artigos com mais de seis autores e optativa para os demais. A contribuição específica de cada um dos autores para o estudo deverá ser informada nesta seção, identificando cada autor por suas iniciais. Um autor pode contribuir com um ou mais aspectos do estudo.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria.

CONTEÚDO

Orientações sobre conteúdo de seções específicas

Resumos

Resumo em artigo original

Resumos em artigos originais são estruturados em seções e devem ter no máximo 300 palavras.

Introdução (incluindo o objetivo): informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais. Definir qual foi o objetivo principal e informar os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos.

Resumo em artigos de revisão

Resumos em artigos de revisão não são estruturados em seções. O resumo deve ter no máximo 250 palavras, e o texto do mesmo deve incluir aspectos como: fazer uma apreciação geral do tema; informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se ela enfatiza algum aspecto em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico; descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados; informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações; informar os principais resultados da revisão da literatura; apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas.

Resumo em relatos de casos

Resumos em relatos de casos não são estruturados em seções. O resumo deve ter no máximo 250 palavras, e o texto do mesmo deve incluir aspectos como: informar por que o caso merece ser publicado, com ênfase nas questões de raridade, ineditismo ou novas formas de diagnóstico e tratamento; apresentar sinteticamente as informações relevantes do caso; descrever as conclusões sobre a importância do relato para a comunidade médica e as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Resumo em artigos especiais

Resumos de artigos especiais não são estruturados em seções. O resumo deve ter no máximo 250 palavras, e o texto do mesmo deve incluir os aspectos mais relevantes do artigo e sua importância no contexto do tema abordado.

Texto

Texto de artigos originais

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

Introdução: deverá ser curta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

Métodos: devem descrever a população estudada, a amostra, critérios de seleção, com definição clara das variáveis e análise estatística detalhada, incluindo referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes que permitam a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição à que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já existentes na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

Texto de artigos de revisão

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática clínica, à luz da literatura médica. Podem ser descritos os métodos de seleção e extração dos dados, passando em seguida para a sua síntese, com apresentação de todas as informações pertinentes em detalhe. As conclusões devem correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Texto de relato de caso

O texto de relato de caso deve conter as seguintes seções:

Introdução: apresenta de modo sucinto o que se sabe a respeito da doença em questão e quais são as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve, porém atual, revisão da literatura.

Descrição do(s) caso(s): o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes. Quando o artigo tratar do relato de mais de um caso, sugere-se agrupar as informações em uma tabela, por uma questão de clareza e aproveitamento do espaço. Evitar incluir mais de três figuras.

Discussão: apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a importância do relato para a comunidade médica, bem como as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Texto de carta ao editor

O texto de carta ao editor não obedece a um esquema rígido de seções.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos entre parênteses. Devem ser formatadas no estilo Vancouver revisado (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). A seguir mostramos alguns exemplos que ilustram o estilo Vancouver para a elaboração e pontuação de citações

bibliográficas. Cabe ressaltar que quando as páginas final e inicial de uma citação estão em uma mesma dezena, centena, milhar etc. não há necessidade de grafarem-se números repetidos. Por exemplo, uma referência que se inicia na página 1320 e termina na 1329, deverá constar como 1320-9.

Se houver mais de 6 autores, cite os seis primeiros nomes seguidos de "et al."

Artigos em periódicos

a. De autores individuais

Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):23-48.

b. De autor corporativo

Pan American Health Organization, Expanded Program on Immunization. Strategies for the certification of the eradication of wild poliovirus transmission in the Americas. Bull Pan Am Health Organ. 1993;27(3):287-95.

c. Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect. 1994;102 Suppl 1:275-82.

d. Número com suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Womens psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol. 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

e. Volume com parte

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in noninsulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem. 1995;32(Pt 3):303-6.

f. Número com parte

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. N Z Med J. 1994;107(986 Pt 1):377-8.

Livros ou outras monografias

a. Capítulo em livro

Howard CR. Breastfeeding. In: Green M, Haggerty RJ, Weitzman M, eds. Ambulatory pediatrics. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.109-16.

b. De autoria pessoal

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2ª ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

c. Editor(es), compilador(es) como autor(es)

Norman IJ, Redfern SJ, eds. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

d. Organização como autora e publicadora

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

f. Anais de conferência

Kimura J, Shibasaki H, eds. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Quando publicado em português:

Costa M, Hemodiluição para surdez súbita. Anais do 46th Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia; 2008 Out 23-25; Aracaju, Brasil. São Paulo: Roca; 2009.

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

Blank D, Grassi PR, Schlindwein RS, Mello JL, Eckert GE. The growing threat of injury and violence against youths in southern Brazil: a ten year analysis. Abstracts of the Second World Conference on Injury Control; 1993 May 20-23; Atlanta, USA. Atlanta: CDC;1993:137-38.

h. Dissertações de tese

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [tese de doutorado]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Material eletrônico

a. Artigo de revista eletrônica

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [periódico eletrônico] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5];1(1). Disponível em: www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm.

b. Artigo com número de documento no lugar de paginação tradicional

Williams JS, Brown SM, Conlin PR. Videos in clinical medicine. Bloodpressure measurement. N Engl J Med. 2009 Jan 29;360(5):e6. PubMed PMID: 19179309.

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752. PubMed PMID: 19129307; PubMed Central PMCID: PMC2615549.

d. Material da Internet

Food and Agriculture Organization of the United Nations. Preparation and use of food based dietary guidelines [site na Internet]. Disponível em: www.fao.org/docrep/x0243e/x0243e09.htm#P1489_136013.

Obs.: uma lista completa de exemplos de citações bibliográficas pode ser encontrada na Internet, em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo".

Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela afirmação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme as abreviaturas do Index Medicus; uma lista extensa de periódicos, com suas respectivas abreviaturas, pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lisiou.html>

Tabelas

As Tabelas devem ser apresentadas em formato .doc (Microsoft Word®) ou .xls (Microsoft Excel®). Utilize a quantidade exata de linhas e colunas para a montagem da tabela. Linhas e colunas vazias ou mescladas poderão desarranjar a tabela, tornando-a incompreensível. Digite cada tabela com

espaçamento duplo em página separada, e não submeta tabelas como fotografias. Numere as tabelas consecutivamente na ordem da sua citação no texto. Cada tabela deve ter um título breve, mas completo, de maneira que o leitor possa determinar, sem dificuldade, o que se tabulou. O título deve estar acima da tabela. Dê a cada coluna um título curto ou abreviado, incluindo a unidade de medida; deve-se indicar claramente a base das medidas relativas (porcentagens, taxas, índices) quando estas são utilizadas. Coloque as explicações necessárias em notas de rodapé, com chamadas de notas usando letras colocadas como sobrescrito, em ordem alfabética: a, b, c, etc. Explique em notas de rodapé todas as abreviaturas sem padrão que forem utilizadas. Identifique medidas estatísticas de variações, como desvio padrão e erro padrão da média. Não use linhas horizontais e verticais internas. Esteja seguro de que cada tabela tenha sido citada no texto. Se usar dados de outra fonte, publicada ou inédita, obtenha permissão e os reconheça completamente.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página separada. Quando usados símbolos, setas, números, ou outros elementos em partes das ilustrações, identificar e explicar cada um claramente na legenda.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo. Figuras coloridas são aceitas pelo AAAI para publicação *on-line*. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Figuras devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento não costumam apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, devem ser convertidas a resolução gráfica superior a 300 dpi.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Fone/Fax: (11) 5575.6888 | **E-mail:** aaai@asbai.org.br

Regionais da ASBAI – Biênio 2019/2020

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Clarissa Lúcia T. S. Vieira Tavares
Secretário: Iramirton Figueredo Moreira
Tesoureira: Flávia Valença de Oliveira Neves
Av. Aryosvaldo P. Cintra, 239 – Gruta de Lourdes
57052-580 – Maceió – AL
Tel.: (82) 3338.5154

Amazonas

Presidente: Nádia de Melo Betti
Secretária: Paola Lizane Bazílio Dalmácio Ricci
Tessoureira: Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Av. Djalma Batista 1719 – Sala 06 – Torre Médica
69050-010 – Manaus – AM
Tel.: (92) 3342.6819

Bahia

Presidente: José Carlison Santos de Oliveira
Secretária: Paula Dantas Meireles Silva
Tessoureira: Leila Vieira Borges Trancoso Neves
Av. ACM, 771, Térreo – Itaigara
41825-000 – Salvador – BA
Tel.: (71) 3616.6130

Ceará

Presidente: Judith Marinho de Arruda
Secretária: Nathalia Siqueira Robert de Castro
Tessoureira: Monizi Campelo Gomes
Rua Dr. Mário Fernandes, 335 – Ap. 500
60810-025 – Fortaleza – CE
Tel.: (85) 3241.0385

Distrito Federal

Presidente: Marly Marques da Rocha
Secretário: Valcír Alves da Mata
Tessoureiro: Luiz Antonio Rosas de Melo
SCS Quadra 01 Bloco E, Edifício Ceará – S. 1201
70303-900 – Brasília – DF
Tel.: (61) 3033.4337

Espírito Santo

Presidente: José Carlos Perini
Secretária: Paula de Resende Campos Perini
Tessoureira: Juliana Salim Gonçalves Freitas
Rua Misael Pedreira da Silva, 70 – Sala 1006
29056-230 – Vitória – ES
Tel.: (27) 3227.3582

Goiás

Presidente: Lorena de Castro Diniz
Secretário: Lucas Reis Brom
Tessoureira: Gina Kimiê Iwamoto
Av. T 4, nº 619 – Sala 1301
74230-035 – Goiânia – GO
Tel.: (62) 3256.2030

Maranhão

Presidente: Ronney Correa Mendes
Secretária: Édyla Cristina Carvalho Ribeiro
Tessoureira: Nyla Thyara Melo Lobão
Av. Daniel Latouche – Rua Auxiliar II – Casa 14
Quadra 2 – Cohajap
65072-790 – São Luis – MA
Tel. (98) 3226.7708

Mato Grosso

Presidente: Ana Carolina A. F. de Sousa Santos
Secretária: Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Tessoureiro: Luiz Augusto Pereira Inez de Almeida
Av. Brasília, 1033 – Jardim das Américas
78060-601 – Cuiabá – MT
Tel.: (65) 3358.9470

Mato Grosso do Sul

Presidente: Maria das Graças de M. T. Spengler
Secretário: Leandro Silva de Brito
Tessoureira: Stella Arruda Miranda
Rua José Abrão, 76 – Jardim dos Estados
79020-075 – Campo Grande – MS
Tel.: (67) 3382.2067

Minas Gerais

Presidente: Fernando Monteiro Aarestrup
Secretária: Dora Inês Orsini Costa Val
Tessoureira: Ingrid Pimentel C. M. de Souza Lima
Av. Presidente Itamar Franco, 4001 –
Sala 515 – Torre Leste – Cascatinha
36033-380 – Juiz de Fora – MG
(32) 3241.3731

Pará

Presidente: Bruno Acatauassu Paes Barreto
Secretária: Nathalia Barroso Acatauassu Ferreira
Tessoureira: Bianca da Mota Pinheiro
Rua dos Mundurucus, Ed. Metropolitan Tower,
nº 3100 – Sala 2101
66073-000 – Belém – PA
Tel.: (91) 3242.5260

Paraíba

Presidente: Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Secretária: Zulmira Ernestina Pereira Lopes
Tessoureira: Maria Teresa Nascimento Silva
Av. Marechal Floriano Peixoto, 776 – 2º andar –
Sala 08
58400-180 – Campina Grande – PB
Tel.: (83) 3066.5733

Paraná

Presidente: Paula Bley Strachman
Secretário: Marcelo Jeferson Zella
Tessoureira: Laura Maria Lacerda Araújo
Rua Alferes Ângelo Sampaio, 555 – Água Verde
80250-120 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 3342.2928

Pernambuco

Presidente: Waldemir da Cunha Antunes Neto
Secretária: Ana Caroline C. Dela Bianca Melo
Tessoureira: Adriana Azoubel Antunes
Rua José de Alencar, 725 – Ilha do Leite
50070-475 – Recife – PE
Tel.: (81) 3221.7676

Rio de Janeiro

Presidente: Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Secretário: José Luiz de Magalhães Rios
Tessoureiro: Sérgio Duarte Dortas Júnior
Rua Siqueira Campos, 43 – Salas 927/928 –
Copacabana
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2256.4256

Rio Grande do Norte

Presidente: Eliane Paiva de Macêdo Oliveira
Secretário: Fernando Antonio Brandão Suassuna
Tessoureiro: Roberto César da Penha Pacheco
Av. Amintas Barros, 3700 – Torre B – Sala 709 –
Lagoa Nova
59075-810 – Natal – RN
Tel.: (84) 3322.2252

Rio Grande do Sul

Presidente: Betina Schmitt
Secretária: Luciane Failace Antunes de Oliveira
Tessoureiro: Sérgio Luiz Nadvorny
Rua Francisco Ferrer, 453 Sala 405 – Rio Branco
90420-140 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 3330.8079

Santa Catarina

Presidente: Jane da Silva
Secretária: Leda das Neves Almeida Sandrin
Tessoureira: Cláudia dos Santos Dutra Bernhardt
Rua Idalina Pereira dos Santos, 67 – Sala 805
88070-720 – Florianópolis – SC
Tel.: (48) 3244.0188

São Paulo

Presidente: Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr.
Secretária: Renata Rodrigues Cocco
Tessoureira: Veridiana Aun Rufino Pereira
Av. Prof. Ascendino Reis, 455 – Vila Clementino
04027-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5575.6888

Sergipe

Presidente: Sérgio Luiz de Oliveira Santos
Secretária: Maria Fernanda Malaman
Tessoureira: Maria Eduarda Cunha P. de Castro
Rua Campo do Brito, 1056 – Sala 206 – São José
49015-460 – Aracaju – SE
Tel.: (79) 2106.7126



É usufrua das seguintes vantagens:

- O nome e endereço na sessão "Procure seu Especialista" (Relação dos associados com Título de Especialista pela ASBAI e quites com a entidade).
- Descontos no Congresso Brasileiro e em todos os eventos promovidos pela ASBAI.
- Afiliação à World Allergy Organization (WAO).
- Acesso à Universidade ASBAI (Educação Médica Continuada on-line).
- Acesso on-line à revista "Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia", recebendo também a versão impressa.
- Acesso a boletins informativos.
- Representatividade de seus interesses junto à AMB/CFM e outras entidades médicas.
- Defesa coletiva dos interesses e direitos da especialidade.
- Suporte com informações e orientação em casos de conflitos e dúvidas na prática da especialidade.

Encaminhe sua proposta de associação utilizando o formulário no site:

www.asbai.org.br



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br