

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Volume 4 | Número 3 | Julho-Setembro 2020

4/3

■ EDITORIAL

Polietilenoglicol: o suspeito da anafilaxia à vacina BNT162b2 mRNA COVID-19

■ ARTIGOS ESPECIAIS

Abordagem das reações de hipersensibilidade perioperatória:

Orientações da SBA e ASBAI - Parte II: etiologia e diagnóstico

Vacinas COVID-19 e reações imunoalérgicas

Guia prático de aerosolterapia na criança e no adolescente: Documento conjunto da ASBAI e SBP

Guia prático do tratamento com omalizumabe para urticária crônica espontânea

Tratamento da asma: o que podemos aprender com um médico do século XVI

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Urticárias crônicas induzidas: atualização do tema

Importância do gênero em doenças alérgicas

Síndrome de Hiper IgD: espectros clínicos, achados genéticos e condutas terapêuticas

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Atopia e/ou angioedema no paciente com urticária colinérgica com revisão da literatura

Correlação entre o autodiagnóstico de alergia alimentar e a presença de IgE específica

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Erupção fixa bolhosa generalizada após reexposição à dipirona

Nova mutação no gene STAT1 associada com candidíase mucocutânea crônica

First administration of ecallantide in Peru

Infecção por SARS-CoV-2 em paciente com agamaglobulinemia ligada ao X tratado com altas doses de imunoglobulina endovenosa e plasma de convalescente

■ CARTAS AO EDITOR

Prof. Dr. Charles Reed

■ IMAGENS EM ALERGIA E IMUNOLOGIA

Hiperplasia gengival durante uso de ciclosporina

■ ERRATA



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Associe-se à **ASBAI**

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

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Julho-Setembro 2020

Volume 4, Número 3

Editorial / Editorial

- Polietilenoglicol: o suspeito da anafilaxia à vacina BNT162b2 mRNA COVID-19 245
Polyethylene glycol: the suspect of anaphylaxis to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine
 PEDRO GIAVINA-BIANCHI

Artigos Especiais / Special Articles

- Abordagem das reações de hipersensibilidade perioperatória:
 Orientações da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e da Associação Brasileira
 de Alergia e Imunologia - Parte II: etiologia e diagnóstico 247
*Approach to perioperative hypersensitivity reactions: Guidelines from the Brazilian Society of Anesthesiology
 and the 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, ROGEAN R. NUNES, NORMA DE PAULA M. RUBINI, JANE SILVA,
 MARIA ANGELA TARDELLI, ALEXANDRA S. WATANABE, ERICK F. CURI, FLÁVIO SANO
- Vacinas COVID-19 e reações imunoalérgicas 273
COVID-19 vaccines and immunoallergic reactions
 FÁTIMA RODRIGUES FERNANDES, ANA KAROLINA B. BERSELLI MARINHO, MÔNICA DE ARAÚJO ÁLVARES DA SILVA,
 CLAUDIA LEIKO YONEKURA ANAGUSKO, ADRIANA AZOUBEL ANTUNES, CLÁUDIA FRANÇA CAVALCANTE VALENTE,
 IRMA C. DOUGLAS BARRETO, LORENA DE CASTRO DINIZ, ALEXANDRA S. WATANABE, RENATA RODRIGUES COCCO,
 MARCELO VIVOLO AUN, PEDRO GIAVINA-BIANCHI, EKATERINI SIMÕES GOUDOURIS, DIRCEU SOLÉ, FLÁVIO SANO
- Guia prático de aerosolterapia na criança e no adolescente: Documento conjunto
 da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria 277
*Practical guide to aerosol therapy in children and adolescents: Joint document
 from the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics*
 DÉBORA CARLA CHONG-SILVA, ANTONIO CARLOS PASTORINO, MARIA DE FÁTIMA BAZHUNI POMBO SANT ANNA,
 GUSTAVO F. WANDALSEN, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, REGINA TERSE- RAMOS, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO,
 LUCIANA RODRIGUES SILVA, FLAVIO 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 Especiais / *Special Articles*

- Guia prático do tratamento com omalizumabe para urticária crônica espontânea 289
Practical guide to omalizumab treatment for chronic spontaneous urticaria
JANAINA MICHELLE LIMA MELO, LEILA VIEIRA BORGES, ALFEU TAVARES FRANÇA, GABRIELA ANDRADE DIAS,
LUIS FELIPE CHIAVERINI ENSINA, ROSANA CÂMARA AGONDI, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE,
RÉGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS
- Tratamento da asma: o que podemos aprender com um médico do século XVI 300
Asthma treatment: what we can learn from a 16th-century physician
RAUL EMRICH MELO

Artigos de Revisão / *Review Articles*

- Urticárias crônicas induzidas: atualização do tema 305
Chronic inducible urticaria: topic update
SÉRGIO DUARTE DORTAS JUNIOR, GUILHERME GOMES AZIZI, ANA CAROLINA MIRANDA SOUSA,
OMAR LUPI, ALFEU TAVARES FRANÇA, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE
- Importância do gênero em doenças alérgicas 317
Gender importance in allergic diseases
CRISTINE SECCO ROSÁRIO, CRISTINA ALVES CARDOZO,
HERBERTO JOSE CHONG-NETO, NELSON AUGUSTO ROSARIO
- Síndrome de Hiper IgD: espectros clínicos, achados genéticos e condutas terapêuticas 325
Hyper-IgD syndrome: clinical spectrum, genetic findings, and therapeutic approaches
ALEX ISIDORO FERREIRA PRADO, FABIO FERNANDES MORATO CASTRO, JORGE KALIL,
MYRTHES TOLEDO BARROS, LEONARDO OLIVEIRA MENDONÇA

Artigos Originais / *Original Articles*

- Atopia e/ou angioedema no paciente com urticária colinérgica com revisão da literatura 332
Atopy and/or angioedema in patients with cholinergic urticaria with a literature review
GUACIRA ROVIGATTI FRANCO, JAQUELINE CUBO BRANDÃO, GRAZIELLY DE FÁTIMA PEREIRA, JORGE KALIL,
ANTÔNIO ABILIO MOTTA, ROSANA CÂMARA AGONDI
- Correlação entre o autodiagnóstico de alergia alimentar e a presença de IgE específica 341
Correlation between self-diagnosis of food allergy and presence of specific IgE
FERNANDA CAROLINA PEREIRA EISMANN, VITÓRIA DESTRO VENTURIM, BRUNO ACATAUASSU PAES BARRETO

Comunicações Clínicas e Experimentais / *Clinical and Experimental Communications*

- Erupção fixa bolhosa generalizada após reexposição à dipirona: relato de caso e revisão da literatura 347
Generalized bullous fixed drug eruption after reexposure to dipyrone: a case report and literature review
NATHALIA MOTA GOMES ALMEIDA, MARIA INÉS PERELLÓ LOPES FERREIRA, MARA MORELO ROCHA FELIX
-

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Nova mutação no gene STAT1 associada com candidíase mucocutânea crônica 354
New STAT1 gene mutation associated with chronic mucocutaneous candidiasis
MARIANA JOBIM, ANNE PUEL, GISELE EWALD, BEATRIZ CHAMUN GIL, MELANIE MIGAUD,
IARA SANTOS FAGUNDES, JAQUELINE CARDONE, LUIZ JOBIM
- First administration of ecallantide in Peru: a case report of a Peruvian patient
with hereditary angioedema with normal C1-inhibitor 360
*Primeira administração de ecalantida no Peru: relato de caso de paciente peruano
com angioedema hereditário com inibidor de C1 normal*
OSCAR MANUEL CALDERÓN
- Infecção por SARS-CoV-2 em paciente com agamaglobulinemia ligada ao X
tratado com altas doses de imunoglobulina endovenosa e plasma de convalescente 363
*SARS-CoV-2 infection in a patient with X-linked agammaglobulinemia
treated with high doses of intravenous immunoglobulin and convalescent plasma*
MARIANA JOBIM, TIAGO SEVERO GARCIA, GISELE EWALD, LEO SEKINE, EDINO PAROLO,
JOSÉ AUGUSTO PELLEGRINI, PATRICIA SCHWARZ, NICOLE SANTOS, LAVINIA SCHULER, LUIZ JOBIM

Cartas ao Editor / Letters to the Editor

- Prof. Dr. Charles Reed 370
MARIO GELLER

Imagens em Alergia e Imunologia / Images in Allergy and Immunology

- Hiperplasia gengival durante uso de ciclosporina 371
Gingival hyperplasia during cyclosporine use
GUSTAVO GIOVANNI OJEDA SOLEY, ALEX ISIDORO PRADO, GRAZIELLY FATIMA PEREIRA,
ARIANA CAMPOS YANG, FÁBIO FERNANDES MORATO CASTRO

Errata / Erratum

- Errata em: 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 376
*Erratum on: 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*



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 Kuschnir (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

Ekaterini Goudouris

Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, 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 Kuschnir

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

Fernando Monteiro Aarestrup

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Juiz de Fora, MG, 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

Eli Mansour

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, 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

Goiânia, 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



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 Vívolo 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 Acatauassu 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 Gagete 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



Polietilenoglicol: o suspeito da anafilaxia à vacina BNT162b2 mRNA COVID-19

Polyethylene glycol: the suspect of anaphylaxis to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

Pedro Giavina-Bianchi¹

A pandemia da COVID-19 assola o mundo há quase um ano. Nesse período, houve cerca de 70 milhões de infectados e um milhão e meio de mortos. Os efeitos da pandemia na saúde pública, na economia e na sociedade foram devastadores, e a vacinação contra o coronavírus é uma das principais formas de minimizar essa catástrofe. Portanto, o ensaio clínico que mostra a eficácia e segurança da vacina BNT162b2 mRNA COVID-19 é encorajador e revolucionário¹.

A Inglaterra foi o primeiro país que começou a vacinar seus cidadãos. Dentre as milhares de pessoas vacinadas, foram descritos dois casos de anafilaxia associada à vacina “BNT162b2 mRNA COVID-19”, e o *National Health Service* (NHS) do Reino Unido declarou: “Qualquer pessoa com histórico de anafilaxia a vacinas, medicamentos ou alimentos não deve receber a Vacina da Pfizer/BioNTech”². Consideramos essa afirmação vaga e muito generalista. Pode causar medo e confusão, privando os pacientes com história de anafilaxia de serem vacinados. Logo após o início da vacinação na Inglaterra, os Estados Unidos iniciaram a imunização de sua população e também detectaram raros casos de anafilaxia. As recomendações do *Center for Disease Control* (CDC) foram que, enquanto os casos de anafilaxia sejam investigados,

“história de reação alérgica grave a qualquer vacina ou a qualquer terapia injetável” seja uma precaução, mas não contraindicação, à vacinação³.

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade imediata sistêmica grave, com risco de vida e induzida pela degranulação de mastócitos e basófilos. A anafilaxia pode ser classificada como alérgica, na qual há uma resposta imune específica mediada pelo anticorpo IgE, ou não alérgica, com degranulação direta de mastócitos/basófilos. As três principais causas de anafilaxia são medicamentos, alimentos e venenos de insetos da ordem dos himenópteros. A incidência, prevalência e fatalidades da anafilaxia induzida por medicamentos aumentaram⁴.

Observando os constituintes da vacina “BNT162b2 mRNA COVID-19”, identificamos uma possível causa para essas anafilaxias induzidas pela vacina: o polietilenoglicol (PEG). Na vacina, o RNA mensageiro com nucleosídeos modificados que codifica a proteína espícula (*spike protein*) do vírus SARS-CoV-2 é formulado em nanopartículas lipídicas, que contêm o PEG. Anafilaxias ao PEG, também conhecido como macrogol, são mal reconhecidas e mal compreendidas. Os PEGs constituem uma família de polímeros hidrofílicos de óxido de etileno ($H(OCH_2CH_2)_nOH$) e essas substâncias estão presentes em milhares de

1. Prof. Livre Docente Associado - Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
Visiting Professor da Harvard Medical School 2012-14.
Presidente da ASBAI-SP.
Editor dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia.

medicamentos, cosméticos e produtos alimentícios. Embora rara, a anafilaxia ao PEG tem sido descrita na literatura, principalmente em pacientes em uso de soluções laxantes de preparação para colonoscopia e de formulações com corticosteroides de depósito. Recentemente, anticorpos IgE específicos para o PEG foram detectados em pacientes com anafilaxia a essas substâncias, mostrando que pelo menos algumas dessas reações de hipersensibilidade imediata são alérgicas⁵.

Entendemos a preocupação do *National Health Service* inglês em evitar que a vacinação contra o coronavírus traga malefícios à população e, conseqüentemente, seja indevidamente contestada pela opinião pública. Importante seguirmos o ensinamento de Hipócrates, “*Primum non nocere*”, que por ironia foi publicado em sua obra *Epidemia*. Porém, estamos ansiosos para conhecer a investigação completa dos casos anafiláticos associados à vacina “BNT162b2 mRNA COVID-19”.

No momento, recomendação mais cautelosa e precisa seria a contra-indicação da vacinação em pacientes com alergia ao polietilenoglicol ou com anafilaxia de etiologia desconhecida. Estes pacientes deveriam ser encaminhados aos Alergistas e Imunologistas Clínicos para investigação diagnóstica. Decisões baseadas em evidências são cruciais para aumentar a confiança e adesão da população mundial à vacinação para a COVID-19.

Neste número dos “Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia”, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia publica importante documento com esclarecimentos e orientações sobre a vacinação contra a COVID-19⁶.

Referências

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2034577 .
2. Gov.UK. Confirmation of guidance to vaccination centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine. Press release [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine>. Acessado em: 20/12/2020.
3. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States [Internet]. Disponível em: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2F%2Finfo-by-product%2Fpfizer%2Fclinical-considerations.html. Acessado em: 20/12/2020.
4. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Kalil J. Drug-induced anaphylaxis: is it an epidemic? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(1):59-65.
5. Giavina-Bianchi P, Kalil J. Polyethylene Glycol Is a Cause of IgE-Mediated Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1874-5.
6. Fernandes FR, Marinho AKBB, da Silva MAA, Anagusko CLY, Antunes AA, Valente CFC, et al. Vacinas COVID-19 e reações imunoalérgicas. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(3):273-6.



Abordagem das reações de hipersensibilidade perioperatória: Orientações da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - Parte II: etiologia e diagnóstico

Approach to perioperative hypersensitivity reactions: Guidelines from the Brazilian Society of Anesthesiology and the 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: 02/07/2020, aceito em: 09/07/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):247-72.

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-callicreína, 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 C5-b-9, que disparam a ativação de mastócitos,

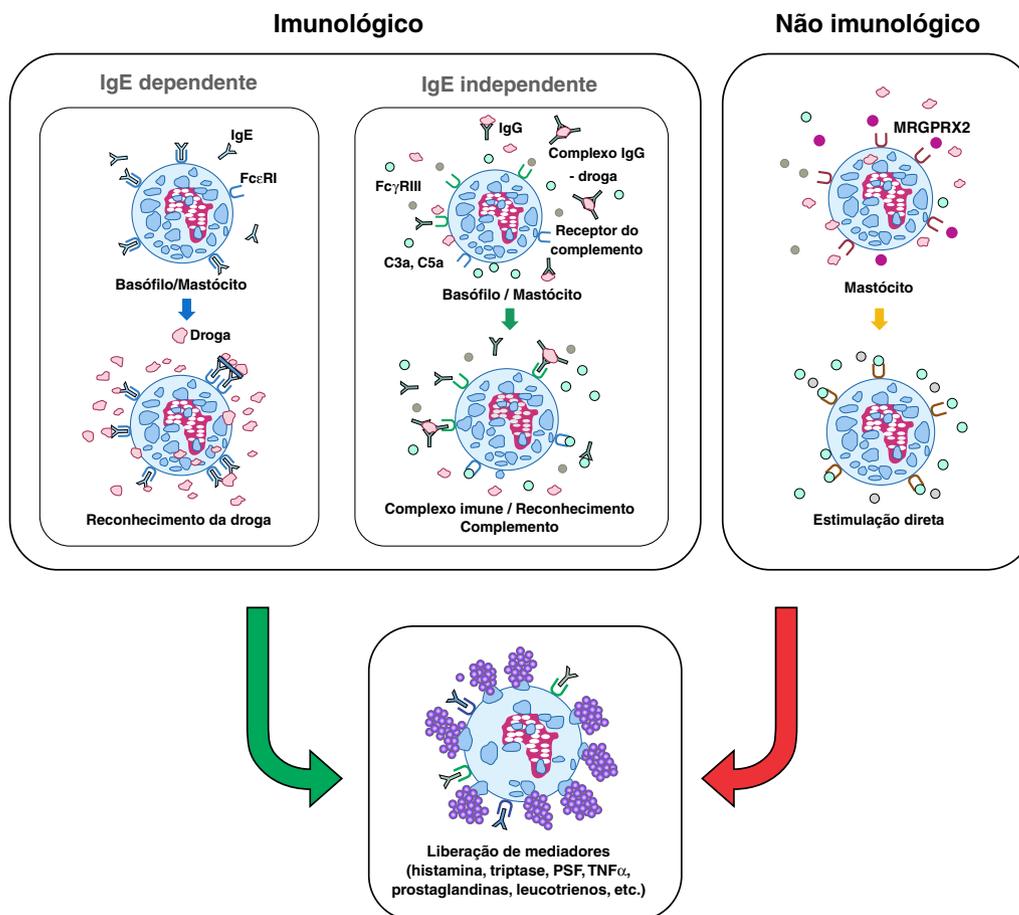


Figura 1
Mecanismos envolvidos na anafilaxia

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 persulfatado^{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 fenilpiperideno (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 anestesista 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 (cloprocaína, 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 antisépticas 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* ventriculoperitoneais⁷⁶⁻⁷⁸. 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-criese. 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 conseqüente 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 testadas. 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
Clorexidina	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 final 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 anestesistas 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-existentes, 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 lcatibanto (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 histaminoliberação⁴³. 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 do 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 cardioscopia- 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 OØ, 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, Khetarpal 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, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia 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. Scolaro 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 bifida, 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, Tereehorst 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, Melchioris 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-mediated 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, Skow 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, Commins 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 orthophthalaldehyde following flexible laryngoscope. *Laryngoscope*. 2015;125:2349-52.
84. Larrauri BJ, Torre MG, Malbran E, Juri MC, Fernández-Romero DS, Málbran A. Anafilaxias y reacciones alérgicas durante cirurgias 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 (orthophthalaldehyde): 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. Uytbroeck 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. Tinigate 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 immediate aux produits de contraste iodés et prevention des reactions. *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. Beatty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiopaque contrast 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-Favre 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-Favre, 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 anaphylactic 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 Ophthalmol*. 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 Imunopatol*. 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, Messrogli H, 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 dipyrone (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-Silca 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, Quezado 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



Vacinas COVID-19 e reações imunoalérgicas

COVID-19 vaccines and immunoallergic reactions

Fátima Rodrigues Fernandes¹, Ana Karolina B. Berselli Marinho¹,
Mônica de Araújo Álvares da Silva¹, Cláudia Leiko Yonekura Anagusko¹,
Adriana Azoubel Antunes¹, Cláudia França Cavalcante Valente¹, Irma C. Douglas Barreto¹,
Lorena de Castro Diniz¹, Alexandra S. Watanabe², Renata Rodrigues Cocco³, Marcelo Vívolo Aun⁴,
Pedro Giavina-Bianchi⁵, Ekaterini Simões Goudouris⁶, Dirceu Solé⁷, Flávio Sano⁸

RESUMO

A avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada para qualquer intervenção preventiva, diagnóstica ou terapêutica em Medicina. As vacinas, assim como qualquer imunobiológico, são consagradas pelas inúmeras vantagens inerentes à proteção da saúde, apesar dos potenciais riscos de eventos adversos que, na imensa maioria das vezes, são raros, leves e controláveis. O desenvolvimento de vacinas contra o novo SARS-CoV-2 representa um dos principais anseios da população mundial e representa extraordinário avanço da Ciência. Pacientes com histórico de alergias graves a algum componente das vacinas ou a uma dose prévia de alguma delas, devem ser avaliados com cautela pelo especialista para decidir se esta deverá ser contraindicada, aplicada com supervisão médica, ou se estará indicado protocolo de dessensibilização.

Descritores: Vacina COVID-19, reações imunoalérgicas, anafilaxia.

ABSTRACT

The assessment of risks and benefits must be carried out for any preventive, diagnostic, or therapeutic intervention in medicine. Vaccines, like any biologic, are recognized for the innumerable advantages in public health, despite the potential risks of adverse events that, in the vast majority of cases, are rare, mild, and controllable. The development of vaccines against the new SARS-CoV-2 represents one of the main wishes of the world population as well as an extraordinary advance in science. Patients with a history of severe allergies to any component of the vaccines or reaction to a previous dose of any of them should be carefully evaluated by the specialist to decide whether vaccination should be contraindicated or administered with medical supervision, or if a desensitization protocol will be indicated.

Keywords: COVID-19 vaccine, immunoallergic reactions, anaphylaxis.

As vacinas, assim como qualquer imunobiológico, são consagradas pelas inúmeras vantagens inerentes à proteção da saúde, apesar dos potenciais riscos de eventos adversos que, na imensa maioria das

vezes, são leves e controláveis. A literatura médica exibe evidências robustas de que, até o momento, os potenciais danos causados por vacinas não superam o risco individual e populacional das doenças por elas

1. Departamento Científico de Imunizações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.
2. Departamento Científico de Anafilaxia - ASBAI.
3. Departamento Científico de Alergia Alimentar - ASBAI.
4. Departamento Científico de Alergia a Drogas - ASBAI.
5. Editor dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia.
6. Diretora Científica Adjunta da ASBAI.
7. Diretor Científico da ASBAI.
8. Presidente da ASBAI.

Submetido em: 19/12/2020, aceito em: 20/12/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):273-6.

preveníveis. Hoje, o maior anseio da ciência e da população mundial é que nos livremos das mortes e complicações causadas pelo novo SARS-CoV-2¹.

De forma geral, as vacinas são consideradas seguras, mas reações adversas podem ocorrer com qualquer vacina. Dentre estas, reações imunoalérgicas, por diferentes mecanismos e de intensidades variáveis, estão entre as possibilidades para qualquer vacina ou medicamento, inclusive para aqueles considerados “naturais ou inocentes”. Felizmente, as reações alérgicas graves que ameaçam a vida são raras em todas as faixas etárias. A anafilaxia é uma reação grave e potencialmente fatal. No entanto, se adequadamente tratada, pode evoluir com um desfecho sem sequelas. Anafilaxia relacionada a vacinas é um evento raro, com incidência estimada em 1,31 casos para cada 1.000.000 de doses de vacinas aplicadas (IC95%: 0,90-1,84)².

Durante a investigação de uma possível reação alérgica a determinada vacina, é fundamental obter-se uma anamnese detalhada para identificar se a reação estava associada ou não a outras etiologias não relacionadas aos componentes vacinais (por exemplo, exposição ao látex presente na tampa dos frascos em pacientes alérgicos ao látex)³.

É importante ter em mente o conceito de que as reações imunoalérgicas são antígeno-específicas, ocorrem após um contato prévio com o determinado antígeno (comumente uma proteína), que ocasiona hipersensibilidade e pode deflagrar diferentes sintomas de alergia no indivíduo. Portanto, é necessário investigar a composição da vacina e qual componente específico da vacina poderia estar relacionado à reação alérgica. Dentre os potenciais componentes vacinais alergênicos estão os próprios antígenos vacinais, proteínas carreadoras, gelatina, ovalbumina, proteínas do leite, leveduras, látex e polietilenoglicol. Uma vez estabelecida a etiologia do componente responsável pelas reações alérgicas, é possível fazer uma orientação mais específica ao paciente^{2,4,5}.

Desde o início da pandemia pelo SARS-Cov-2, a busca por uma vacina eficiente e segura tem mobilizado centros de pesquisa em inúmeros países. Idealmente, este imunizante deve ser capaz de estimular uma resposta imunológica duradoura e estar disponível a todas as populações para permitir uma ampla cobertura vacinal. Atualmente existem centenas de vacinas para a doença causada pelo novo coronavírus em desenvolvimento

no mundo, em fases pré-clínicas ou clínicas. Os seis principais tipos de vacina em pesquisa para COVID-19 incluem plataformas de produção com vírus vivo atenuado (estudos pré-clínicos), vetor viral recombinante, vírus inativado, subunidade de proteína, partículas semelhantes ao vírus e com base em ácido nucleico (DNA ou RNA). A plataforma baseada em ácido nucleico inclui vacinas de RNA mensageiro (mRNA) (6 clínicas e 16 pré-clínicas) e vacinas de DNA de plasmídeo (4 clínicas e 11 pré-clínicas)⁶.

Um potencial efeito imunológico das vacinas é o desencadeamento de doença exacerbada por anticorpos (*antibody-dependent enhancement* – ADE), em que anticorpos não neutralizantes ou fracamente neutralizantes, induzidos pela vacina, se ligariam ao vírus, promovendo sua maior captação por células do hospedeiro, por meio dos receptores Fcγ. Esse fenômeno foi observado experimentalmente e clinicamente após a vacinação contra outros vírus, como o vírus da dengue, o vírus sincicial respiratório e o coronavírus felino. Em relação às vacinas COVID-19, a ocorrência desse evento está sendo monitorada, e as evidências são limitadas até o momento. Neste sentido, nos estudos clínicos, a verificação de resposta imunológica com produção de anticorpos IgG neutralizantes e ensaios que indiquem a polarização para resposta Th1, oferecem evidências de segurança que permitem prosseguir para a Fase 3 por terem baixo risco de desencadear a doença respiratória exacerbada por anticorpos⁷.

Há atualmente em estudo cerca de 20 vacinas que utilizam a tecnologia mRNA. O RNA mensageiro é transcrito *in vitro* a partir do RNA genômico e codifica antígenos dos vírus. É introduzido nas células, carregado por frações lipídicas, e induz a produção de proteínas dos vírus, que não produzem infecção, mas estimulam a resposta protetora do sistema imunológico. Este processo ocorre no citoplasma e o material genético não penetra no núcleo da célula e, portanto, não altera o DNA do hospedeiro. A vantagem desta tecnologia é que tem menor custo e pode ser produzida mais rapidamente⁸.

No estudo de fase 2/3 da vacina BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), que utiliza a tecnologia do mRNA, foram incluídos 43.448 participantes, sendo 21.720 no grupo vacina e 21.728 no grupo placebo. Os principais efeitos adversos relatados foram dor

local leve a moderada, fadiga e febre. As reações graves foram raras e semelhantes no grupo placebo e vacina. Quatro indivíduos do grupo BNT162b2 tiveram reações adversas graves: dano no ombro relacionado à administração da vacina, linfadenopatia, arritmia ventricular paroxística e parestesia de membro inferior à direita. Dois indivíduos no grupo BNT162b2 morreram, e quatro no grupo placebo. Nenhuma das mortes foi considerada pelos investigadores como relacionada à vacina ou placebo. Não foi observada morte por COVID-19⁹.

Portanto, é importante esclarecer que as atuais vacinas contra a COVID-19 estão passando por várias etapas de estudos, seguindo as clássicas fases clínicas 1, 2 e 3 de teste em seres humanos, que avaliam eficácia e segurança, antes de seu licenciamento para uso em larga escala na população, denominada fase 4. O diferencial é que essas fases foram aceleradas, seguindo normatizações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e entidades internacionais, diante da atual situação emergencial de morbimortalidade que a COVID-19 impõe sobre nós. Desta forma, qualquer vacina contra o SARS-CoV-2 somente é licenciada e liberada para uso na população quando se mostra segura de acordo com os protocolos internacionais de produção e pesquisa clínica para vacinas. Nenhuma vacina será utilizada sem estudos que avaliem a sua segurança. Eventos adversos mais raros poderão aparecer na fase pós-comercialização, quando o uso se amplia para um número muito maior de indivíduos. Estes eventos devem ser notificados e investigados quanto à associação causal com a vacina.

No primeiro dia de aplicação da vacina Pfizer/BioNTech no Reino Unido, foram relatados dois casos de reações adversas imediatas à vacina. Como medida inicial, até que seja esclarecida a etiologia específica dessas reações, foi veiculada uma orientação muito cautelosa de que, neste momento, não seja realizada a vacinação em pacientes alérgicos a medicamentos ou alimentos e pacientes que precisem portar adrenalina autoinjetável¹⁰.

Em relação aos eventos adversos de interesse especial em participantes randomizados que receberam pelo menos uma dose da vacina ChAdOx1 nCoV-19, que utiliza um vetor viral recombinante, foi relatado um caso de anafilaxia em 12.021 doses aplicadas (< 0,1%), caracterizando-a como um evento incomum¹¹.

Concluindo, pacientes alérgicos podem e devem receber todas as vacinas. As unidades de imunização devem estar preparadas para o atendimento de possíveis reações imediatas, que podem ocorrer com qualquer vacina. A grande maioria dos pacientes alérgicos a medicamentos ou a alimentos não são alérgicos a algum componente específico da vacina. Porém, os pacientes com histórico de alergias graves a algum componente das vacinas ou a uma dose prévia de alguma delas, devem ser avaliados com cautela pelo especialista para decidir se esta deverá ser contraindicada, aplicada com supervisão médica ou se estará indicado protocolo de dessensibilização. Em relação ao evento ocorrido com a vacina Pfizer/BioN, serão necessários mais detalhes do histórico alérgico desses pacientes que apresentaram reações adversas imediatas para esclarecer se o evento foi de fato relacionado a algum componente do imunógeno, e a qual.

Referências

1. Aps LRMM, Piantola MAF, Pereira SA, Castro JT, Santos FAO, Ferreira LCS. Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. *Rev Saude Pública*. 2018;52:40.
2. McNeil MM, Frank DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):463-72.
3. Guia de Imunização SBI/ASBAI – Asma, Alergia e Imunodeficiências 2020-2021 [Internet]. Disponível em: https://asbai.org.br/wp-content/uploads/2020/10/Guia-Imunizac%cc%a7o%cc%83e-ASBAI_SBI-2020-versa%cc%83o-final.pdf
4. Giavina-Bianchi P, Kalil J. Polyethylene Glycol Is a Cause of IgE-Mediated Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1874-5.
5. Yang Q, Jacobs TM, McCallen JD, Moore DT, Huckaby JT, Edelstein JN, et al. Analysis of Pre-existing IgG and IgM Antibodies against Polyethylene Glycol (PEG) in the General Population. *Anal Chem*. 2016; 88(23):11804-12. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b03437>.
6. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:615-20.
7. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS CoV2. *Nature*. 2020;584:353-63.
8. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020 Oct 14:NEJMoa2027906.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2034577 .

10. Information for Healthcare Professionals on Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/information-for-healthcare-professionals-on-pfizerbiontech-covid-19-vaccine>. Acessado em: 10/12/2020.
11. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2020; published online Dec 8. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).

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

Correspondência:

Fátima Rodrigues Fernandes
E-mail: fatimamaestre@gmail.com
Ana Karolina B. Berselli Marinho
E-mail: ana.marinho@hc.fm.usp.br



Guia prático de aerossolterapia na criança e no adolescente: Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria

*Practical guide to aerosol therapy in children and adolescents:
Joint document from the Brazilian Association of Allergy and Immunology
and the Brazilian Society of Pediatrics*

Débora Carla Chong-Silva¹, Antonio Carlos Pastorino^{2,3}, Maria de Fátima Bazhuni Pombo Sant Anna¹, Gustavo F. Wandalsen^{2,3}, Herberto Jose Chong-Neto^{2,3}, Regina Terse-Ramos¹, Nelson Augusto Rosário Filho³, Luciana Rodrigues Silva⁴, Flavio Sano³, Dirceu Solé^{3,5}

RESUMO

A via inalatória é a mais adequada para o tratamento das doenças respiratórias. Muitos fatores influenciam na deposição pulmonar do fármaco inalado, e, conseqüentemente, no sucesso terapêutico, desde fatores relacionados ao indivíduo, como questões anatômicas das vias aéreas, dinâmica respiratória, doença de base e técnica correta, até situações relacionadas às questões aerodinâmicas das partículas que compõem o aerossol, como o tamanho (diâmetro aerodinâmico mediano de massa) e a homogeneidade das partículas (desvio padrão geométrico). Nos últimos anos os dispositivos inalatórios se aperfeiçoaram, buscando atender às características necessárias que garantam uma deposição pulmonar satisfatória dos fármacos. A escolha do dispositivo inalatório deve ser individualizada, e o conhecimento das particularidades de cada dispositivo e das vantagens e desvantagens instrumentaliza o profissional na decisão, e impacta diretamente no sucesso terapêutico da medicação utilizada.

Descritores: Via inalatória, deposição pulmonar, aerossol, dispositivos inalatórios.

ABSTRACT

The inhalation route is the most adequate for the treatment of respiratory diseases. Many factors influence pulmonary deposition of the inhaled drug and, consequently, therapeutic success. They include individual factors such as airway anatomy, respiratory dynamics, underlying disease, and correct technique, as well as factors related to the aerodynamics of aerosol particles such as size (mass median aerodynamic diameter) and homogeneity of the particles (geometric standard deviation). In recent years, inhalation devices have improved to comply with the necessary characteristics that guarantee a satisfactory pulmonary deposition of drugs. The choice of the inhalation device must be individualized, and the knowledge about the features of each device and their advantages and disadvantages instrumentalizes health professionals in the decision and impacts directly the therapeutic success of the medication used.

Keywords: Inhalation, pulmonary deposition, aerosol, inhalation devices.

1. Departamento Científico de Pneumologia – Sociedade Brasileira de Pediatria.
2. Departamento Científico de Alergia – Sociedade Brasileira de Pediatria.
3. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia.
4. Sociedade Brasileira de Pediatria.
5. Coordenador dos Departamentos Científicos – Sociedade Brasileira de Pediatria.

Submetido em: 15/06/2020, aceito em: 22/06/2020.
Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):277-88.

Por que utilizar a via inalatória?

O racional

A via inalatória é a mais adequada para o tratamento das doenças respiratórias, especialmente quando comparada às demais vias de administração de fármacos, como a via enteral e parenteral¹.

O racional para a escolha da via inalatória na administração de medicações é esta via combinar o menor risco e o maior benefício^{1,2}.

A ação direta sobre a mucosa respiratória possibilita o efeito mais rápido dos fármacos em quantidades menores o que leva a baixas concentrações séricas e, com isso, menos efeitos adversos. A exemplo, o início rápido de ação dos broncodilatadores e a menor frequência de efeitos adversos dos corticosteroides, quando comparados ao seu uso enteral e parenteral^{3,4}.

A relação risco-benefício dos fármacos administrados por aerossóis é determinada pelo índice terapêutico, ou seja, pela razão entre o efeito farmacológico desejável *versus* efeito sistêmico indesejável. O fármaco inalado ideal deve apresentar índice terapêutico elevado, absorção pulmonar baixa, biodisponibilidade oral baixa e *clearance* sistêmico elevado⁵. A biodisponibilidade do fármaco e o seu índice terapêutico podem ser influenciados pelas características do dispositivo gerador, pelas propriedades do fármaco veiculado, e pela técnica inalatória⁵.

A asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram as primeiras doenças tratadas pela via inalatória. Até hoje são as principais condições que motivam a pesquisa e o desenvolvimento de novos dispositivos inalatórios^{1,2}.

Fatores que influenciam a deposição na via inalatória

Para que os fármacos escolhidos apresentem o efeito terapêutico desejado é necessário que haja deposição pulmonar adequada e suficiente nas vias respiratórias mais periféricas^{6,7}.

São muitos os fatores que influenciam essa deposição, desde fatores relacionados ao indivíduo, como questões anatômicas das vias aéreas, a dinâmica respiratória, a doença de base e o uso correto dos dispositivos, até situações relacionadas às questões aerodinâmicas das partículas que compõem o aerossol^{6,7}.

a) Aspectos relacionados ao indivíduo

Os princípios físicos da deposição da medicação inalatória são semelhantes nos seres humanos de qualquer idade, porém características da fisiologia respiratória de cada faixa etária, bem como níveis cognitivos, levando ao entendimento e colaboração adequados, variam entre lactentes, pré-escolares, escolares, adultos e idosos⁸.

Uma proporção significativa de partículas do medicamento inalado passa pela parte superior e central das vias aéreas e vai se depositar nos pulmões antes de ser exalada, sendo as pequenas partículas as mais propensas a atingir vias aéreas periféricas^{8,9}.

Mecânica respiratória na criança

As crianças têm a distribuição do aerossol influenciada por características próprias, como a idade e a anatomia das vias aéreas, cujo diâmetro é menor do que no adulto. O diâmetro reduzido das vias aéreas aumenta a deposição na via aérea central, ocasionado pelo alto impacto das partículas nessa região. Ainda nesta faixa etária o fluxo inspiratório é menor, o que tende a reduzir a possibilidade de impactação⁸.

Quando se trata de lactentes, a fisiologia respiratória é caracterizada por alta velocidade e fluxo aéreo, que se torna turbulento, acarretando aumento da deposição de partículas nas regiões proximais^{8,10}. Ainda a taquipneia, própria da idade, pode diminuir o tempo de permanência da partícula no pulmão e a sua deposição^{8,10}.

A predominância do padrão respiratório nasal também prejudica a deposição da medicação nas vias mais distais. Como o nariz é um filtro muito eficiente, a maior parte do aerossol inalado pelos lactentes e crianças jovens não chega aos pulmões. Partículas maiores que 10 µm são, na sua maioria, retidas com o padrão de respiração nasal, apenas as pequenas partículas estão propensas a vencer a passagem nasal e se depositarem em vias aéreas mais distais, quando comparadas às partículas maiores^{10,11}. Verificou-se que aerossóis inspirados por via nasal apresentam deposição pulmonar menor nos lactentes em comparação às crianças mais velhas. Os lactentes apresentam a capacidade vital e residual menores e os ciclos respiratórios mais curtos, quando comparados aos adultos¹¹.

O choro, comum em crianças submetidas à terapia inalatória, acarreta o aumento e a irregularidade da frequência respiratória, com aumento do fluxo inspiratório em cerca de seis a sete vezes. Estudos já

comprovaram que apenas uma fração da medicação inalatória é depositada nos pulmões quando a criança chora, acarretando drástico decréscimo do potencial terapêutico dos fármacos^{10,11}. Durante o sono, a redução da capacidade residual funcional e variações na relação ventilação/perfusão também acarretam menor deposição das partículas inaladas^{12,13}.

Outros fatores como a cooperação, a cognição e o desenvolvimento emocional influenciam a eficácia da terapia inalatória. Sem o entendimento adequado torna-se inviável o uso de bocais sendo a máscara facial uma opção utilizada, uma vez que propicia o uso passivamente, devendo-se estar atento ao encaixe no rosto, para que não haja escape e que não abranja os olhos¹⁰⁻¹².

Idosos e doenças pulmonares crônicas

Indivíduos idosos também apresentam redução de capacidade cognitiva e têm maior dificuldade para o uso de dispositivos inalatórios que dependam da colaboração e coordenação¹³.

Pacientes com doenças obstrutivas graves têm a deposição reduzida dos fármacos administrados por via inalatória, devido ao comprometimento substancial da fisiologia respiratória, com redução da capacidade vital¹³.

Doenças associadas, como baixa acuidade visual ou déficits cognitivo-motores, podem dificultar o uso de dispositivos que necessitam de disparo manual ou preparo de doses^{10,13}.

De maneira geral, inspirações rápidas propiciam a deposição por impacto na orofaringe e nas vias aéreas de grande calibre, tanto maior quanto maior o volume inalado. Por outro lado, a inalação lenta e profunda, com pausa inspiratória final de 5 a 10 segundos é apontada como facilitadora da deposição intrabronquica. Vale lembrar que a inalação pela boca deve ser sempre preferida à inalação nasal, uma vez que esta reduz em até 50% a quantidade de fármaco que atinge os pulmões^{5-7,10,11}.

b) Aspectos relacionados à dinâmica de deposição de partículas

A deposição de partículas no pulmão pode ocorrer por diferentes mecanismos influenciados especialmente pela propriedade das partículas geradas (diâmetro aerodinâmico mediano de massa – DAMM), pelo fluxo aéreo (alto ou baixo) e pelo calibre da via aérea. São eles, deposição por impactação, sedimentação, interceptação ou difusão^{8,9} (Figura 1).

A impactação das partículas por inércia, ocorre especialmente no caso de partículas de grande tama-

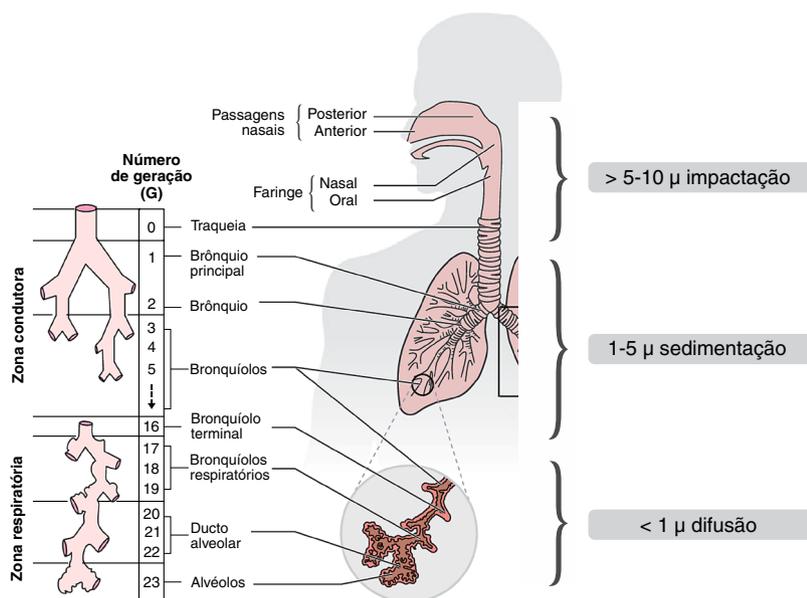


Figura 1
 Representação gráfica das vias aéreas e dos mecanismos de deposição de partículas conforme o diâmetro aerodinâmico mediano de massa (DAMM)
 Modificado de Kleistreuer et al.¹⁴

no, maiores que 5 μm , que impactam na orofaringe e na bifurcação das vias aéreas, principalmente quando das mudanças no fluxo de ar^{8,9}.

No caso da sedimentação gravitacional, a deposição ocorre quando a força gravitacional supera a força do fluxo de ar. O assentamento de partículas ocorre durante a sustentação da respiração. Esse mecanismo ocorre com partículas de 1 a 5 μm de tamanho. Partículas de natureza higroscópica podem aumentar de tamanho à medida que passam por correntes de ar e outros sedimentos^{8,9}.

A interceptação de partículas ocorre devido ao tamanho físico ou forma das partículas (ex.: sílica e amianto), sendo comum ocorrer este tipo de deposição em pequenas vias aéreas^{8,9}.

A difusão browniana ocorre no caso de partículas menores que 0,5 μm de diâmetro, onde estas partículas são inaladas e logo em seguida exaladas. Habitualmente, a difusão ocorre quando há baixo fluxo de ar e o movimento browniano ocorre no princípio da difusão^{8,9}.

Tamanho das partículas

O diâmetro de cada partícula liberada pelo dispositivo influencia diretamente as propriedades aerodinâmicas desse aerossol, e é um fator determinante na deposição do fármaco ao longo das vias aéreas. A medida fundamental para o cálculo da eficiência da inalação é o diâmetro aerodinâmico médio de massa (DAMM).

O DAMM de um aerossol nos fornece o tamanho médio das partículas que atingem as vias aéreas^{8,9,15,16}.

Devido à variabilidade no tamanho das partículas de cada aerossol gerado pelos diferentes dispositivos, as partículas se dispersam e se depositam com graus variados ao longo das vias aéreas, conforme descrito na Tabela 1. O tamanho ideal de partícula necessário para uma entrega pulmonar eficiente é de 1 a 5 μm ^{8,9,15,16} (Tabela 1).

Buscando obter o tamanho de partícula ideal, os métodos utilizados para a fabricação dessas partículas são micronização, secagem por pulverização, secagem por congelamento por pulverização (liofilização), cristalização por fluido supercrítico e método de emulsão dupla¹⁷⁻¹⁹.

Os dispositivos inalatórios

A via inalatória é conhecida de médicos e pacientes, desde a Antiguidade, há mais de quatro mil anos, quando raízes e folhas de *Datura sp.*, com efeito anticolinérgico, eram inaladas com fins medicinais. Esta via de administração consolidou-se para tratamento de doenças obstrutivas há aproximadamente 50 anos, com o aprimoramento dos nebulizadores há mais de um século, e o surgimento dos aerossóis dosimetrados (AD), em 1956²⁰.

Além dos AD, os inaladores de pó (IPO) desempenham um papel significativo no tratamento de doenças respiratórias. Foram criados na década de 1960, e em 1987 foi usado o primeiro dispositivo IPO multidoso com budesonida^{20,21}.

Os avanços continuaram ocorrendo na eficiência de administração de medicamentos por via inalatória, principalmente com o surgimento dos espaçadores, inaladores em pó (IPO) diferenciados e especialmente

Tabela 1

Tamanho das partículas, locais e mecanismos de deposição^{8,9,15,16}

Tamanho das partículas	Locais de deposição	Mecanismos de deposição
Maiores que 10 μm	Boca e orofaringe	Impactação por inércia
Entre 5 μm e 10 μm	Orofaringe e transição para as vias aéreas inferiores	Impactação por inércia
Entre 1 μm e 5 μm	Vias aéreas inferiores	Sedimentação gravitacional
Menores que 1 μm	Não depositam e são exaladas	Difusão browniana

desde a substituição dos propelentes com a troca do clorofluorcarbonado (CFC) pelo hidrofluorcarbono (HFA) (Tabela 2).

Hoje, vários dispositivos para liberação de partículas inaladas são produzidos e comercializados largamente, sempre em busca da partícula ideal com a melhor deposição²⁰.

Aerossóis dosimetrados (AD)

São os dispositivos mais usados para terapia inalatória até hoje. Neste dispositivo o fármaco encontra-se misturado a propelente (HFA), surfactante e lubrificantes. A pressão no interior do dispositivo chega a ser quatro vezes maior do que a da atmosfera. Após o disparo do aerossol as partículas são liberadas com diâmetro elevado de aproximadamente 40 µm de diâmetro e com velocidade de 100 km/hora. Com a evaporação do propelente as partículas adquirem diâmetro respirável (3-4 µm)^{22,23}.

Uma das maiores vantagens deste dispositivo é a disponibilidade para uso de quase todos broncodilatores e corticosteroides. Entre as desvantagens, está o fato de que seu uso adequado requer uma técnica coordenada. Para as crianças e pacientes com dificuldade de coordenação entre o disparo do aerossol e início da inspiração, o uso das aerocâmaras (espaçadores) se faz imprescindível²²⁻²⁴ (Figura 2).

Com o propelente HFA e com a otimização da técnica, especialmente com espaçadores, a deposição pulmonar aumenta consideravelmente, variando de 10% até 55% nas vias inferiores. A maior parte se deposita na orofaringe (pode chegar até 80%),

uma parte permanece junto à válvula do dispositivo, e até 1% das partículas é exalada^{22,23}.

Estudos comprovam que mais da metade dos adultos não utilizam os AD por técnica adequada, cometendo erros graves que comprometem consideravelmente a deposição pulmonar. Não agitar o dispositivo (perda de 36% da dose de aerossol), inspirar pelo nariz, inspirar após acionamento, não inspirar profundamente e não fazer pausa pós-inspiratória são os erros mais citados^{22,23}.

Espaçadores

Os espaçadores são acessórios criados para facilitar o uso dos AD, e otimizar a deposição pulmonar dos fármacos utilizados²²⁻²⁴.

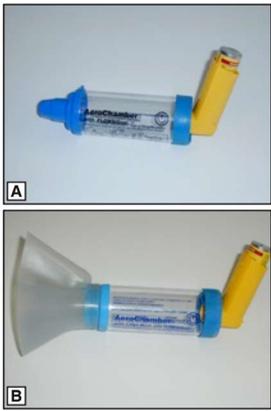
Os espaçadores comerciais variam em formato, material, volume, durabilidade, presença de sinalizadores de fluxo (apito) e presença de válvula. Espaçadores de grande volume (500 a 800 mL), valvulados, facilitam a técnica de uso dos AD por eliminar a necessidade de coordenação entre o disparo e a inspiração, o mesmo se percebe com espaçadores de menor volume (200 a 300 mL), que têm sido igualmente eficientes e práticos, muito apropriados para crianças, as quais não precisariam respirar muitas vezes para vencer todo o volume do medicamento que está na câmara^{23,24}.

A associação de máscara aos espaçadores é a opção adequada para o uso dos AD em lactentes e crianças pequenas, idosos e pacientes com déficit cognitivo. Tubos extensores de pequeno volume são úteis, porém menos eficientes do que os espaça-

Tabela 2

Evolução cronológica dos dispositivos inalatórios^{20,21}

-
- **Na Antiguidade (há 4000 anos):** inalação de imersão de folhas de *Datura sp.*
 - **Há 140 anos:** introdução dos vaporizadores portáteis
 - **Década de 1950:** nebulizadores de jato e primeiro inalador dosimetrado
 - **Década de 1960:** primeiro inalador de pó
 - **Década de 1980:** espaçadores (aerocâmaras)
 - **Década de 1990:** diversificação dos inaladores de pó (com marcadores de doses). Espaçadores de metal. Substituição do CFC por HFA nos inaladores dosimetrados
 - **Década de 2000:** novos dispositivos de pó. Inaladores de névoa suave. Nebulizadores de membrana vibratória (tecnologia *Mesh*)
-

Tipo	Figura	Vantagens	Desvantagens
<p>Inalador dosimetrado</p>		<ul style="list-style-type: none"> – Portáteis – Baixo custo da maioria das apresentações – Múltiplas doses (podem superar 120 doses) – Disponíveis na maioria das medicações – Marcador de doses (algumas marcas) – Maior deposição pulmonar periférica de alguns corticosteroides 	<ul style="list-style-type: none"> – Necessidade de coordenação entre o disparo e o início da inspiração – Temores infundados pela população – Efeitos adversos por deposição orofaríngea - rouquidão e candidíase – Variabilidade da porcentagem de aerossol liberado
<p>Inalador dosimetrado + espaçador e máscara</p>		<ul style="list-style-type: none"> – Facilitam o uso dos inaladores dosimetrados: dispensam coordenação disparo-inspiração – Reduzem deposição na orofaringe em mais de 10 vezes – Aumentam a deposição pulmonar – Uso independente da idade, incluindo recém-nascidos, lactentes e idosos debilitados 	<ul style="list-style-type: none"> – Dificuldade de transporte – Necessidade de limpeza periódica – Atração eletrostática para paredes do espaçador – Deposição pulmonar varia conforme dispositivo/droga/técnica – Custo
<p>Dispositivos de pó</p>	<p style="text-align: center;">UNIDOSE</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  Rotahaler </div> <div style="text-align: center;">  Spinhaler </div> </div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  Aerolizer </div> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p style="text-align: center;">MULTIDOSE/ MULTIUNIDOSE</p> <div style="display: grid; grid-template-columns: repeat(3, 1fr); gap: 10px;"> <div style="text-align: center;">  Turbohaler </div> <div style="text-align: center;">  Clickhaler </div> <div style="text-align: center;">  Diskhaler </div> <div style="text-align: center;">  Easyhaler </div> <div style="text-align: center;">  Accuhaler </div> <div style="text-align: center;">  Diskus </div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> – Sem propelentes, droga pura ou misturada a lactose (carreador) – Técnica de uso relativamente simples para crianças maiores de 6 anos e adultos – Múltiplas doses (turbuhaler, diskus, novolizer) – Alguns têm dispositivos que alertam que a dose foi inalada (aerolizer, handihaler e novolizer) – Maior deposição pulmonar (se técnica adequada) – Marcador de doses (algumas marcas) 	<ul style="list-style-type: none"> – Disponíveis para poucos β_2 curta ação – Maior custo do conjunto droga-dispositivo – Dificuldade de preparo da dose - variável de acordo com a preferência do paciente – Dúvidas se a dose foi liberada – Problemas com alta umidade/temperatura – Liberação da dose somente com fluxo mínimo de 30 L/min (dificuldade de alguns usuários) – Cápsula não gira ou é perfurada adequadamente (falhas nas técnicas de uso) – Sensação de pó na garganta ou gosto desagradável

Segue >

Figura 2
Vantagens e desvantagens dos dispositivos inalatórios

Tipo	Figura	Vantagens	Desvantagens
<p>Inaladores névoa suave</p>		<ul style="list-style-type: none"> – Sem problemas – Facilidade de uso: dispensa coordenação disparo-inspiração – Maior deposição pulmonar e menor deposição em orofaringe – Pode ser acoplado ao espaçador (lactente e pré-escolares) 	<ul style="list-style-type: none"> – Poucas opções de medicamentos
<p>Nebulizadores a jato</p>		<ul style="list-style-type: none"> – Permite uso em volume corrente – Permite uso em obstrução grave – Permite mistura de medicamentos – Uso de corticosteroides e antibióticos – Pode ser usado em qualquer idade – Moderada/baixa deposição na orofaringe – Alta porcentagem de geração de aerossóis de 1-5 µ 	<ul style="list-style-type: none"> – Custo compressor ou gasto com O₂ 6 L/m – Requer fonte de energia – Muito ruído – Débito variável – Demora na inalação – Requer manutenção e limpeza – Risco de uso de doses excessivas
<p>Nebulizadores ultrassônicos</p>		<ul style="list-style-type: none"> – Geram aerossóis maiores – Menos ruído – Nebulizam mais rápido – Partículas de tamanho equivalentes aos nebulizadores de jato – Evaporação é mínima 	<ul style="list-style-type: none"> – Podem degradar substâncias ativas – Podem aquecer a solução (contraindicado para suspensões - corticosteroides e antibióticos) – Custo
<p>Nebulizadores de membrana vibratória</p>		<ul style="list-style-type: none"> – Silenciosos – Leves e portáteis – Funcionam à bateria – Nebulizam soluções e suspensões – Menor tempo de nebulização – Deixam menor volume residual 	<ul style="list-style-type: none"> – Requerem manutenção e limpeza adequados – Custo – Incompatíveis com líquidos viscosos ou com cristais – Necessidade de ajuste de dose na transição do nebulizador de jato para o de membrana ativa (alguns fármacos)

Figura 2 (continuação)

Vantagens e desvantagens dos dispositivos inalatórios

dores valvulados de maior volume, não têm técnica padronizada de uso e não dispensam a coordenação entre o disparo e inspiração^{23,24}.

As principais indicações para o uso de espaçadores são: pacientes sem o entendimento para utilizar os IPO e sem a coordenação suficiente para utilizar os AD, o que ocorre especialmente com crianças pequenas e idosos; pacientes que referem tosse ao utilizar os AD, fato comumente visto em pacientes com as vias aéreas hipersensíveis. Os espaçadores são escolha também para o uso de broncodilatadores durante a crise de asma ou exacerbação da DPOC em pronto-socorro e durante hospitalização²³.

Diversos modelos de espaçadores e máscaras faciais foram idealizados por pesquisadores para adaptação adequada à face da criança, volumes compatíveis com a capacidade respiratória e melhora da eficiência na deposição das partículas.

Nesta linha, máscaras de material macio e alguns deles até com local para adaptação de chupetas, como é o caso da SootherMask® ou InspiraMask® se mostram interessantes por manterem as crianças tranquilas durante a administração do aerossol, lembrando que podem ter a desvantagem de favorecer a respiração exclusivamente nasal²⁵.

A prática de utilizar detergentes durante a higienização dos espaçadores tem se tornado rotina nas recomendações dos especialistas após estudos que mostraram que o revestimento interno das aerocâmaras com detergente impactou, de forma positiva, a deposição pulmonar dos fármacos, em crianças de diferentes idades. O detergente reduziria a carga eletrostática nas paredes do espaçador e com isso disponibilizaria maior quantidade do fármaco para a inalação, deposição e melhores resultados terapêuticos^{24,26}.

Inaladores de pó (IPO)

Os IPO apresentam boa relação de custo-benefício em relação aos demais dispositivos inalatórios, e, apesar de necessitar colaboração e entendimento do paciente para sua execução, não exigem a coordenação do disparo com a inspiração, fato que facilita a técnica e justifica a escolha para os pacientes adultos. Nos modelos de IPO atualmente mais utilizados, o aerossol é gerado e disparado pela inspiração do paciente. O medicamento não necessita de propelentes para ser inalado, e está disponível puro ou misturado a carreadores, como lactose^{27,28}. Neste caso, devemos ter especial atenção aos pacien-

tes com história de anafilaxia ao leite de vaca, pela possível contaminação das partículas de lactose com proteína do leite de vaca.

Para inalar a dose do aerossol é necessário que o paciente gere um fluxo inspiratório mínimo de 20 a 30 L/min, dependendo do dispositivo, por isso o uso por crianças pequenas e idosos é difícil^{27,28}.

Desde que foi criado, a cada ano, novos dispositivos IPO chegam ao mercado, utilizando tecnologias capazes de aumentar a deposição pulmonar de fármacos. Estudos confirmam diferenças na deposição pulmonar dos diversos IPO, variando em média de 10 a 30%^{27,28}.

As vantagens de utilizar um IPO são a não necessidade de propelente; técnica relativamente simples para adultos; dispositivos multidoses; muitos sinalizam que a dose foi realmente inalada; maior deposição pulmonar se a técnica estiver correta; marcadores do número de doses; e alguns exigem fluxo inspiratório mínimo, podendo ser utilizado em pacientes graves. Além disso, são dispositivos compactos e de fácil portabilidade^{27,28}. No Brasil, os IPO mais largamente comercializados são: *turbuhaler*, *aerolizer*, *diskus*, *pulvinal*, *handihaler*, *elipta*, entre outros (Figura 2).

O desempenho do IPO depende fundamentalmente do seu desenho, resistência ao fluxo e da capacidade do paciente em gerar e manter alto fluxo inspiratório^{27,28}.

Orientações simples, como guardar o dispositivo em ambiente com pouca umidade, bem como orientar o usuário a não exalar dentro do dispositivo, são importantes, buscando evitar o acúmulo de umidade no sistema e possibilitando que o pó, seco, seja melhor disponibilizado no acionamento^{27,28}.

Nebulizadores

Mesmo diante da facilidade de uso dos AD e das inovações dos IPO, os nebulizadores ainda ocupam espaço considerável no receituário de pediatras e especialistas.

Seu uso justifica-se pelo fato de alguns medicamentos estarem disponíveis somente na forma de solução, pela facilidade técnica em qualquer idade, por depender o mínimo da colaboração do paciente, e a constatação, na prática clínica, de que o uso do nebulizador faz parte da cultura da nossa população²⁹⁻³¹ (Figura 2).

As vantagens apontadas para o seu uso são: a possibilidade de nebulizar mistura de medicamentos

e a possibilidade de inalação mesmo com respiração em volume corrente, o que facilita o uso em qualquer idade, e permite o uso durante exacerbações das doenças obstrutivas graves^{29,30}. Outro ponto importante é o fato dos nebulizadores possibilitarem a administração concomitante de oxigênio em casos de hipoxemia (Figura 2).

Os nebulizadores convencionais têm grande perda de medicamento devido ao seu débito constante durante a inspiração e a expiração. O mecanismo de formação do aerossol se dá pela passagem do ar ou oxigênio através de um pequeno orifício (Venturi) e, ao alcançar o recipiente contendo o fármaco, o gás se expande, havendo queda brusca de sua pressão e grande aumento de sua velocidade. Diante disso, o líquido do reservatório é sugado, e assim são gerados aerossóis. As partículas maiores do aerossol são retidas em anteparos (parede do reservatório, entre outros) e se juntam ao restante do líquido, para serem renebulizadas, e as menores são inaladas^{29,30}.

Nebulizadores pneumáticos ou a jato (NJ)

São os nebulizadores mais populares e os primeiros a serem desenvolvidos. O fluxo recomendado para que os nebulizadores pneumáticos produzam partículas com DAMM < 5 µm é de 6 a 8 L/min, sendo recomendado volume de 4 a 5 mL de solu-

ção a ser nebulizada. Apesar de recomendado um tempo máximo de nebulização de 10 a 15 minutos (10 minutos para criança), quando o NJ funciona adequadamente, 80% da solução é nebulizada em 5 minutos, não se justificando prolongar o processo^{29,30} (Figura 3).

Os nebulizadores pneumáticos permitem nebulizar soluções (como soro fisiológico e salbutamol) ou suspensões (mistura de sólidos em líquidos, como corticosteroides e antibióticos), recomendando-se sempre que a respiração seja feita pela boca durante a nebulização^{29,30}.

Os principais determinantes de eficácia dos nebulizadores a jato são: débito adequado e constante do aerossol, fluxo adequado de oxigênio/ar utilizado, quantidade pequena do volume residual (líquido perdido para as paredes do reservatório de nebulização em geral 0,6 a 1 mL), padrão da respiração (nasal reduz em 50% da deposição pulmonar, respiração muito rápida e com fluxo turbilhonado aumenta a impactação em vias aéreas superiores), propriedades da solução/suspensão: concentração, viscosidade, tensão superficial e temperatura, carga eletrostática do recipiente de nebulização e condições ambientais^{29,30}.

Sistemas inteligentes, que otimizam e controlam o fornecimento do aerossol baseado em dados individuais, a chamada inalação controlada indivi-

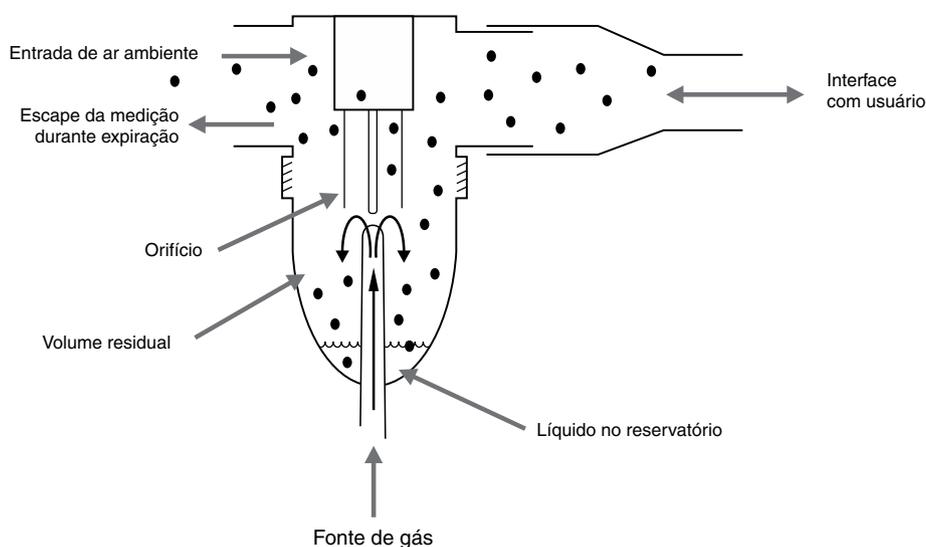


Figura 3

Desenho esquemático do funcionamento dos nebulizadores a jato de ar

Adaptado de Hess D.³⁰

dualizada (ICI), ocorre por meio de pressão de ar positiva fornecida por compressor controlado por computador, programado com base nos dados individuais da função pulmonar do paciente. Estudos realizados com a marca AKITA JET® mostraram melhor desempenho na deposição de medicamentos. Além destes dispositivos utilizarem bocais, sem possibilidade de acoplar máscaras, exigem uma mínima colaboração do usuário, o que limita o uso em lactentes e pré-escolares³².

Nebulizadores ultrassônicos (NU)

Os nebulizadores ultrassônicos têm como princípio a energia gerada por vibrações rápidas de um cristal de quartzo (piezoelétrico), transmitida à superfície da solução do fármaco. O processo gera gotículas que são liberadas da superfície da lâmina do líquido na forma de aerossóis³³ (Figura 4).

Estes equipamentos usualmente geram aerossóis maiores, fazem menos ruído e nebulizam mais rápido³³.

A frequência das ondas ultrassônicas determina o tamanho das partículas do aerossol. O fluxo gerado pelo nebulizador ultrassônico é superior aos dos nebulizadores a jato, e por isso estão indicados

para maiores volumes. É importante reforçar que os nebulizadores ultrassônicos estão indicados apenas para nebulizar soluções e não suspensões, ou seja, apropriados para nebulizar broncodilatadores, mas contraindicados para nebulizar corticosteroides, antibióticos, como a budesonida, ou outros fármacos que possam sofrer inativação por aquecimento³³.

Nebulizadores com tecnologia da membrana vibratória

Os nebulizadores que utilizam a tecnologia da membrana vibratória ou oscilatória representam a novidade neste grupo de equipamentos. São nebulizadores eletrônicos que contêm uma membrana microperfurada no topo do reservatório de líquido. No caso dos nebulizadores de membrana vibratória, a oscilação dessa membrana gera um gradiente de pressão que permite a passagem da solução através das microperfurações, gerando o aerossol^{31,34} (Figura 5).

Os nebulizadores de membrana vibratória apresentam vantagens quando comparados aos nebulizadores de jato, pois são considerados mais silenciosos, mais leves (excelente portabilidade), não necessitam de fonte de oxigênio ou ar compri-

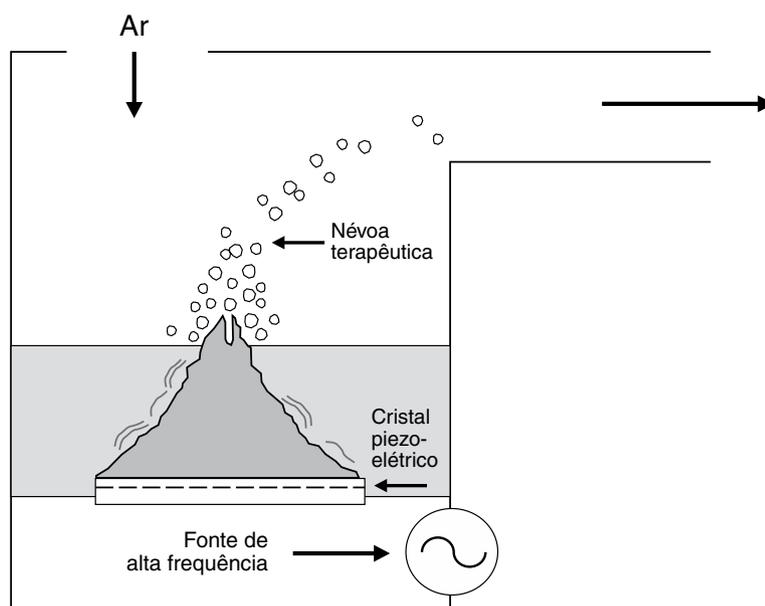
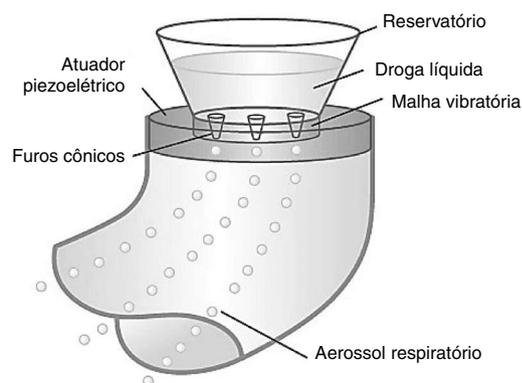


Figura 4

Desenho esquemático do funcionamento dos nebulizadores ultrassônicos

Adaptado de Hess D.³⁰

**Figura 5**

Desenho esquemático do funcionamento dos nebulizadores de membrana vibratória

Adaptado de Vecellio L.³⁶

mido e funcionam também à bateria e em diferentes posições do paciente. Quando comparados aos nebulizadores ultrassônicos, estes novos equipamentos permitem a nebulização de soluções e também de suspensões. Ainda, funcionalmente, apresentam tempo de nebulização mais curto, e deixam menor volume residual^{31,34,35}.

Os nebulizadores de membrana representam um avanço tecnológico em um campo com poucas mudanças nas últimas décadas. Suas características, tanto na geração de partículas quanto na portabilidade, representam maior eficácia e eficiência que os nebulizadores convencionais^{31,34,35}.

Qual dispositivo devo indicar para meu paciente?

A escolha do dispositivo inalatório deve ser individualizada e levando em conta as recomendações existentes, assim como as vantagens e desvantagens de cada dispositivo. A decisão deve ser discutida e compartilhada com o paciente e/ou os familiares. Algumas questões, listadas abaixo, podem auxiliar na escolha³⁷.

- Quais dispositivos são disponíveis e apropriados para a medicação desejada?
- O dispositivo pensado é adequado para a idade e condições do paciente?
- Qual será o custo para o paciente/família?

- A medicação e o dispositivo são aprovados pelos órgãos regulatórios?
- O dispositivo pensado é capaz de ser utilizado para outras medicações que o paciente necessita?
- Qual dispositivo é mais conveniente, portátil e econômico para o paciente?
- Qual é a preferência do paciente e/ou da família?

O pediatra e o clínico têm papel fundamental na orientação da escolha e da técnica de uso dos dispositivos inalatórios para seus pequenos pacientes.

O conhecimento das particularidades de cada dispositivo na geração do aerossol, bem como das vantagens e desvantagens, instrumentaliza o profissional na decisão e impacta diretamente no sucesso terapêutico da medicação inalatória utilizada.

Referências

1. Ravichandiran V, Masilamani K, Satheshkumar S, Joseprakash D. Drug delivery to the lungs. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2011;10(2):85-9.
2. Aguiar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Caiado J, Mendes A, et al. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. *Rev Port Imunoalergologia.* 2017;25(1):9-26.
3. Pereira LFF. Como administrar drogas por via inalatória. *J Pneumol.* 1998;24:133-43.
4. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Postgrad Med J.* 1996;72:151-56.
5. Witek TJ Jr. The fate of inhaled drugs: the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs administered by aerosol. *Respir Care.* 2000;45(7):826-30.
6. Feenstra TL, Rutten-Van Mölken MP, Jager JC, Van Essen-Zandvliet LE. Cost effectiveness of guideline advice for children with asthma: a literature review. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(6):442-54.
7. Skoner DP. Balancing safety and efficacy in pediatric asthma management. *Pediatrics.* 2002;109(2 Suppl):381-92.
8. Pandey Shivanand, Sweta B, Binal P, Mahalaxmi R, Viral D, Jivani P. Local and Systemic Pulmonary Drug Delivery of Small Molecules. *J Pharm Res.* 2009;2(8):1200-2.
9. Morton T, Yang Y. Deposition mechanics of pharmaceutical particles in human airways. In: Hickey AJ, ed. *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy.* New York: Marcel Dekker;1996. p. 1-21.
10. Santos CIS, Rosa GJ, Shiratori AP, d'Aquino AG, Bueno, Okuro RT. Influência do choro e de padrões respiratórios na deposição de medicação inalatória em crianças. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28(4):394-7.
11. Schüepf KG, Straub D, Möller A, Wildhaber JH. Deposition of aerosols in infants and children. *J Aerosol Med.* 2004;17:153-6.
12. Janssens HM, Tiddens HA. Aerosol therapy: the special needs of young children. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 (Suppl 1):S83-5.
13. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J.* 1997;10:2127-38.

14. Kleinstreuer C, Zhang Z, Donohue JF. Targeted drug-aerosol delivery in the human respiratory system. *Annu Rev Biomed Eng.* 2008;10:195-220.
 15. O'Callagan C, Barry PW. The science of nebulized drug delivery. *Thorax.* 1997;52(2):S31-S34.
 16. Eixarch H, Haltner-Ukomadu E, Beisswenger C, Bock U. Drug delivery to the lung: permeability and physicochemical characteristics of drugs as the basis for a pulmonary biopharmaceutical classification system (pBCS). *J Epith Biol Pharmacol.* 2010;3(9):1-14.
 17. Threlfall T. Crystallization of polymorphs: Thermodynamic insight into the role of solvent. *Org Proc Res Dev.* 2000;4(5):384-90.
 18. Rabbani NR, Seville PC. The influence of formulation components on the aerosolisation properties of spray-dried powders. *J Contr Release.* 2005;110(1):130-40.
 19. Mansour HM, Rhee Y, Wu X. Nanomedicine in pulmonary delivery. *Int J Nanomed.* 2009;4:299-319.
 20. Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: a chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20-40.
 21. Cochrane M, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. *Chest.* 2000;117:542-50.
 22. Newman SP. Metered dose pressurized aerosols and the ozone layer. *Eur Resp J.* 1990;3(10):495-7.
 23. Ram FS. Clinical efficacy of inhaler devices containing beta 2 agonist bronchodilators in the treatment of asthma: cochrane systematic review and meta-analysis of more than 100 randomized, controlled trials. *Am J Respir Med.* 2003;2:349-65.
 24. Abreu S, Silva L, Teixeira S, Marques R, Ramalhete N, Antunes H. Avaliação do desempenho de três câmaras de expansão. *Acta Med Port.* 2012;25:4-9.
 25. Amirav I, Newhouse MT, Luder A, Halamish A, Omar H, Gorenberg M. Feasibility of aerosol drug delivery to sleeping infants: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2014;4:e004124.
 26. Wildhaber JH, Janssens HM, Piérart F, Dore ND, Devadason SG, LeSouéf PN. High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:389-93.
 27. Jones BE. A history of DPI capsule filling. *Inhalation.* 2009;3(3):20-3.
 28. Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes RM. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Resp Med.* 2016;118:65-75.
 29. McCallion ONM, Taylor KMG, Bridges PA, Thomas M, Taylor AJ. Jet nebulizers for pulmonary delivery. *Int J Pharm.* 1996;130:1-11.
 30. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care.* 2008;54:699-725.
 31. Hess DR. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care.* 2000;45(6):609-22.
 32. Fischer A, Stegemann J, Scheuch G, Siekmeier R. Novel devices for individualized controlled inhalation can optimize aerosol therapy in efficacy, patient care and power of clinical trials. *Eur J Med Res.* 2009;14(Sup.4):71-7.
 33. Ari A. Jet, ultrasonic, and mesh nebulizers: an evaluation of nebulizers for better clinical outcomes. *Euras J Pulmonol.* 2014;16:1-7.
 34. Lass JS, Sant A, Knoch M. New advances in aerosolised drug delivery: vibrating membrane nebuliser technology. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006 Sep;3(5):693-702.
 35. Ehrmann S. Vibrating mesh nebulisers – can greater drug delivery to the airways and lungs improve respiratory outcomes? *Eur Resp Pulm Dis.* 2018;4(1):33-43.
 36. Vecellio L. The mesh nebuliser: a recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe.* 2006;2(3):253-60.
 37. Geller D. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. *Respir Care.* 2005;50:1313-21.
-
- Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.
- Correspondência:
Dirceu Solé
E-mail: dirceu.sole@unifesp.br



Guia prático do tratamento com omalizumabe para urticária crônica espontânea

Practical guide to omalizumab treatment for chronic spontaneous urticaria

Janaina Michelle Lima Melo¹, Leila Vieira Borges², Alfeu Tavares França³,
Gabriela Andrade Dias⁴, Luis Felipe Chiaverini Ensina⁵, Rosana Câmara Agondi⁶,
Solange Oliveira Rodrigues Valle³, Régis de Albuquerque Campos²

RESUMO

A urticária crônica é uma doença com grande impacto socioeconômico e na qualidade de vida do indivíduo. O adequado conhecimento de formas de tratamento eficazes e com perfil de segurança satisfatório, assim como dos mecanismos preditores de resposta ao tratamento, são essenciais para que se alcance um controle adequado da doença. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE com eficácia reconhecida e bom perfil de segurança no tratamento da urticária crônica. Objetivamos elucidar questões envolvidas no manejo desta medicação, através da revisão em literatura de estudos atuais e com relevância clínica. Foi realizado levantamento de questões importantes e pouco elucidadas, buscando respostas baseadas nestes estudos. Com isso, foram abordados aspectos práticos do tratamento com o omalizumabe, esclarecendo desde os fenótipos dos pacientes e conduta adequada para estas diferentes situações, trazendo possíveis fatores preditores de resposta ao tratamento e contemplando também um novo anticorpo monoclonal anti-IgE no manejo destes pacientes.

Descritores: Urticária crônica espontânea, omalizumabe, ligelizumabe, tratamento.

ABSTRACT

Chronic urticaria is a disease with great socioeconomic impact on people's quality of life. Adequate knowledge of effective treatments with a satisfactory safety profile as well as of the predictive mechanisms of response to treatment are essential for achieving adequate disease control. Omalizumab is an anti-IgE monoclonal antibody with recognized efficacy and a good safety profile in the treatment of chronic urticaria. We aim to elucidate issues involving the management of this medication through a literature review of current studies with clinical relevance. A survey of important and unclear questions was conducted, and the answers were sought in the studies. Thus, practical aspects of omalizumab treatment were addressed, including the phenotypes of patients and appropriate approaches for different situations. Possible predictive factors of response to treatment and a new anti-IgE monoclonal antibody for the management of these patients were also reported.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, omalizumab, ligelizumab, treatment.

Introdução

A urticária é uma condição clínica onde há desenvolvimento de urticas, angioedema ou ambos. É importante diferenciá-la de um grupo de doenças que

cursam com desenvolvimento de lesões urticariformes, que não devem ser considerados como subtipos de urticária, e devem fazer parte do seu diagnóstico

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Alergia e Imunologia Clínica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
2. Complexo Hospital Universitário Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, Ambulatório de Urticária - Salvador, BA, Brasil.
3. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Universidade Federal de São Paulo, Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - São Paulo, SP, Brasil.
6. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 20/08/2020, aceito em: 27/08/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):289-99.

diferencial, como a urticária vasculite, a mastocitose cutânea maculopapular (urticária pigmentosa), as síndromes autoinflamatórias (síndromes periódicas associadas à criopirina, síndrome de Schnitzler, etc.), angioedema não histaminérgico (ex. mediado por bradicinina), dentre outros¹.

A urticária crônica é caracterizada pela ocorrência de lesões diariamente ou quase diariamente, por período superior a 6 semanas¹. Pode ser classificada em urticária crônica espontânea (UCE), quando não existe um desencadeante específico, e urticária crônica induzida (UCInd), em que os sintomas podem ser induzidos por estímulos específicos como frio, calor, pressão, aumento da temperatura corporal (colinérgica), fricção (dermografismo sintomático), luz solar, entre outros menos frequentes¹.

O diagnóstico da UCE é essencialmente clínico, sendo recomendada uma investigação complementar que inclui somente o hemograma completo e VHS e/ou PCR, sendo os demais exames solicitados conforme a história, exame físico do paciente e necessidades previstas em algumas fases de tratamento (ex. uso de ciclosporina)¹.

A avaliação da atividade da doença, do impacto na qualidade de vida e do controle da urticária, devem ser feitos através da aplicação de questionários validados para a doença – exemplo: Escore de atividade da urticária (UAS), Teste de controle de urticária (UCT), e Questionário de qualidade de vida para urticária crônica (CU-Q₂oL)¹⁻¹¹.

O tratamento da UCE deve ser iniciado com anti-histamínicos H1 (anti-H1) de segunda geração em doses licenciadas, podendo ser utilizado até quatro vezes a dose recomendada em bula, quando necessário. Naqueles pacientes considerados refratários ao tratamento com os anti-histamínicos em altas doses, é indicado o omalizumabe^{1,12-15}.

Neste artigo, buscamos elucidar questões identificadas no seguimento dos pacientes com UCE, assim como aquelas inerentes ao tratamento, em forma de perguntas e respostas baseadas em evidências científicas.

Metodologia

Seis centros de referência e excelência em urticária (UCARE) realizaram um levantamento das principais questões comumente envolvidas no cuidado e tratamento dos pacientes com UCE. Foram selecionados artigos de revisão e artigos originais,

através de busca no PubMed com palavras-chaves como urticária, UCE, tratamento e anti-IgE, referente aos últimos 15 anos, que fornecessem as informações necessárias para responder às perguntas em questão.

Perguntas e respostas

1. De forma geral, qual o tratamento preconizado para a urticária crônica espontânea?

O tratamento farmacológico de primeira linha é o anti-H1 de segunda geração em doses licenciadas. Não está indicado o uso de anti-H1 de primeira geração em decorrência dos seus efeitos colaterais, que são bem conhecidos. Se após 2 a 4 semanas do início do anti-H1 de 2ª geração, o paciente se mantiver sintomático, ou antes disso, se os sintomas forem intoleráveis, deve-se dobrar ou até quadruplicar a dose, conforme necessidade de controle clínico. Se após 2 a 4 semanas da dose quadruplicada o paciente se mantiver sem controle adequado da urticária (UAS7 > 6 ou UCT < 12), é indicado o omalizumabe¹.

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, licenciado para o tratamento da UCE a partir de 12 anos de idade. Se após 6 aplicações do omalizumabe não se identifica melhora clínica, é considerado falha terapêutica, e poderá ser orientado uso de medicações com ação imunossupressora (a exemplo da ciclosporina)¹.

2. Quando devem ser utilizados os corticoides no tratamento da urticária crônica?

Não se recomenda uso prolongado de corticoide sistêmico devido aos seus efeitos colaterais. Cursos curtos de corticoide sistêmico, em doses habituais, podem ser ponderados nas exacerbações que não controlam com as medicações de uso habitual, e este não deve ultrapassar 10 dias^{1,16}. O uso de corticoides tópicos não é recomendado por ausência de evidências que indiquem eficácia.

3. Na etapa de tratamento com omalizumabe, qual a dose aplicada e intervalo?

O omalizumabe está disponível na apresentação em frasco ampola com 150 mg da medicação. É preconizada a aplicação via subcutânea da dose de 300 mg, a cada 4 semanas^{1,12,13,17}.

4. Omalizumabe é eficaz para qual tipo de urticária crônica?

A eficácia do omalizumabe foi bem definida para tratamento de pacientes com UCE. No entanto, existem evidências crescentes mostrando a eficácia do tratamento com omalizumabe em pacientes com UCE e UCInd associadas^{1,15,18-20}. Apesar do omalizumabe não ser licenciado para uso em pacientes com UCInd isoladamente, existem evidências que comprovam sua eficácia em pacientes com urticária dermatográfica^{21,22}, ao frio²³⁻²⁵ e solar²⁶, que não responderam a doses quadruplicadas do anti-H1.

5. Qual é a eficácia do omalizumabe de acordo com os estudos clínicos e de vida real?

O tratamento com o omalizumabe demonstrou um bom perfil de eficácia em estudos clínicos e estudos de vida real^{12-14,17,27-30}. Segundo o estudo ASTERIA I, que foi um estudo global de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, na dose de 300 mg/mês, em pacientes refratários a doses licenciadas de anti-H1, houve redução no escore do prurido (analisado através do ISS semanal) em 5,81 pontos (IC 95%: -7,49 a -4,10; $p < 0,0001$), assim como porcentagens mais altas de pacientes com sintomas controlados (UAS7 ≤ 6 : 51,9% vs. 11,3%; $p < 0,0001$) ou com remissão total dos sintomas (UAS7 = 0: 35,8% vs. 8,8%; $p < 0,0001$) em comparação ao placebo¹². No estudo ASTERIA II, que tinha um desenho semelhante, mas com observação por período mais curto, 44% dos pacientes que usaram o omalizumabe na dose de 300 mg/mês, após 12 semanas de tratamento, tiveram UAS7 de zero, ao passo que no grupo placebo somente 5% dos pacientes alcançaram este UAS7. E por fim, no estudo GLACIAL, em que pacientes refratários a doses quadruplicadas de anti-H1 foram tratados com omalizumabe, 34% dos casos ficaram assintomáticos após 12 semanas de tratamento com o omalizumabe, contra 5% do placebo^{13,17}. Estudos de vida real em pacientes refratários ao tratamento com anti-H1 em doses quadruplicadas demonstraram uma eficácia superior à descrita nos ensaios clínicos, de modo que uma recente metanálise descreveu que 72,2% dos pacientes apresentaram controle completo dos sintomas, e 17,8% do controle parcial com o omalizumabe³¹. Dados nacionais indicam que até 85% dos pacientes refratários aos anti-H1 tratados com omalizumabe apresentam resposta²⁹.

6. É necessário solicitar algum tipo de exame antes de indicar e iniciar o omalizumabe?

Não há indicação formal em literatura de realização de exames antes de iniciar a aplicação do omalizumabe¹. No entanto alguns estudos sugerem que os níveis totais de IgE se relacionam como preditores de resposta ao tratamento com o omalizumabe. Diante do exposto, se possível é recomendável realizar este exame antes do tratamento com omalizumabe nos pacientes com UCE^{15,32-38}.

7. O omalizumabe pode ser utilizado em gestantes e lactantes?

Por razões éticas não são realizados estudos clínicos em pacientes gestantes ou que amamentam, porém não foram observadas evidências de teratogenicidade ou embriotoxicidade em estudos pré-clínicos. No entanto, o omalizumabe parece atravessar a placenta e ser excretado em pequenas quantidades no leite materno. O registro EXPECT, que foi um estudo observacional pós-marketing em pacientes com asma que estavam em uso de omalizumabe, não evidenciou eventos adversos em mulheres grávidas expostas ao omalizumabe no período de 8 semanas antes da concepção ou durante a gravidez³⁹. Em estudos de vida real, também não foram observados eventos adversos relacionados ao feto ou ao lactente⁴⁰. O uso do omalizumabe em gestantes é categoria B de risco conforme definido pelo *Food and Drug Administration* (FDA)¹⁵.

8. O omalizumabe poderia ser utilizado em crianças menores de 12 anos?

Existem apenas alguns relatos de caso sobre eficácia e segurança do omalizumabe em crianças menores de 12 anos com UCE refratária ao tratamento com antiH1⁴¹. Na asma, o omalizumabe é indicado a partir dos 6 anos de idade. Caso seja proposto o uso do omalizumabe nesta faixa etária, é importante que o paciente (quando possível) e o representante legal, entendam que se trata de uso *off-label*^{1,15}.

9. Após iniciar o omalizumabe devem ser mantidos os anti-histamínicos?

A indicação até o presente momento é de que o omalizumabe seja uma terapia complementar aos anti-H1 na UCE¹. No entanto, o omalizumabe tem se mostrado eficaz sem a necessidade de manter

terapia concomitante com anti-H1 em até 60% dos casos⁴². Estudo retrospectivo, multicêntrico que avaliou o uso de anti-histamínico nos pacientes com UCE tratados e controlados com omalizumabe evidenciou que não havia associação significativa da gravidade com o uso dos anti-H1, assim como entre respondedores precoces ou tardios⁴³. Türk e cols. recomendam que se o paciente não apresentou nenhum benefício com o uso do anti-H1 antes de iniciar o omalizumabe no momento que este último é iniciado, o anti-H1 pode ser suspenso desde que esta decisão seja de forma conjunta com o paciente. Enquanto naqueles pacientes que se beneficiam de alguma forma do uso do anti-H1 ele deverá ser mantido até que se atinja uma resposta adequada com o omalizumabe, quando então o antiH1 poderia ser reduzido¹⁵.

10. Quais são os possíveis efeitos colaterais do omalizumabe e qual a frequência com que ocorrem?

O omalizumabe é um medicamento com baixa frequência de efeitos colaterais, de forma que somente 4% dos pacientes necessitam interromper a medicação por algum evento adverso^{30,31,44,45}. Os pacientes podem relatar cefaleia, astenia, fadiga e até exacerbação da urticária, porém em geral estes sintomas são leves e tendem a reduzir após a segunda aplicação da medicação^{15,44}. Eventos adversos graves que resultem em interrupção da medicação são raros, e compreendem trombocitopenia, hipertensão, abscesso pélvico, infecção retroperitoneal e anafilaxia⁴⁶⁻⁴⁹.

11. O omalizumabe é seguro e eficaz em pacientes oncológicos com UCE?

Existem poucos estudos que abordem esta correlação. Os estudos com maior tempo de uso de tratamento são para pacientes com asma, e não foi observado até o momento maior risco de câncer ou piora nestes pacientes⁵⁰⁻⁵².

12. Como proceder com o paciente que está em uso prévio de ciclosporina?

Como nas versões anteriores do consenso internacional, o uso da ciclosporina era indicado na mesma etapa de tratamento do omalizumabe⁵³, podemos encontrar alguns pacientes que após a dose quadruplicada de anti-H1 progrediram para

ciclosporina ao invés de omalizumabe. Portanto, podem existir três perfis de pacientes¹⁵:

- 1 - *Paciente com resposta completa da UCE em uso de ciclosporina* – avaliar retirada deste medicamento e checar se o paciente já evoluiu para remissão. Se na retirada lenta ocorrer recidiva das lesões, deve-se substituir para omalizumabe pelo risco/benefício;
- 2 - *Paciente sem resposta à ciclosporina* – suspender e iniciar o omalizumabe;
- 3 - *Paciente com resposta parcial à ciclosporina* – iniciar o omalizumabe mantendo a ciclosporina na dose eficaz mais baixa. Quando o controle completo com omalizumabe for alcançado, a ciclosporina deve ser interrompida.

13. Como avaliar a resposta ao tratamento com omalizumabe? Como considero um paciente controlado?

A avaliação da resposta ao tratamento com omalizumabe pode ser feita através de ferramentas clínicas validadas que são respondidas pelo próprio paciente, como o UAS7 ou UCT²⁻⁴.

O UAS7 é uma ferramenta prospectiva, que avalia os sintomas da urticária por 7 dias consecutivos (número de urticas e intensidade do prurido). O mínimo da pontuação é zero, e o máximo 42. Para considerar o paciente controlado, o UAS7 deve estar menor ou igual a 6^{2,3}.

O UCT é uma ferramenta retrospectiva, já validada em português¹¹, que pode ser aplicada no dia da consulta informando sobre 4 questões sobre o controle da urticária no último mês. Os valores variam de 0 a 16, e considera valores maiores do que 12 como doença controlada^{5,6}.

Outro questionário útil é o CU-Q₂oL, que demonstra a qualidade de vida do paciente, avaliando quanto os fatores relacionados com a urticária atrapalham o seu cotidiano, já validado em português¹⁰. Apresenta valores entre 23 a 115, onde 23 é considerado excelente qualidade de vida, e 115 pior qualidade de vida^{7,8,10}.

Assim como o UAS, o Escore de Atividade do Angioedema (AAS) é uma ferramenta validada de avaliação prospectiva, sendo composta de 5 perguntas com avaliação apenas do angioedema. Deve ser preenchida diariamente, durante as 4 semanas consecutivas anteriores à consulta, e sua pontuação semanal varia de 0 a 105 pontos. Dentre as suas

limitações, além de ser particularmente útil apenas nos pacientes com angioedema sem urtica e se tratar de uma ferramenta prospectiva, estão a dificuldade de adesão e não ter sido avaliada para uso em crianças^{3,4,54}.

O questionário validado que aborda o impacto do angioedema na qualidade de vida do paciente (AE-QoL) pode ser aplicado no máximo a cada 6 meses, referente ao período das 4 semanas anteriores à consulta. Os valores vão de 17 a 85, onde 17 é uma excelente qualidade de vida, e 85 uma pior qualidade de vida. Uma importante limitação desta ferramenta é o fato de não ter um ponto de corte para classificar sua gravidade^{3,4,55}.

14. Quais são os tipos de resposta ao tratamento com omalizumabe?

Podemos considerar três tipos de respondedores^{56,57}:

- *Respondedores rápidos*: correspondem a 61% dos pacientes, são aqueles que apresentam controle da UCE no primeiro mês da aplicação do omalizumabe ($UAS7 \leq 6$ ou $UCT \geq 12$), sendo que 28% respondem no primeiro dia do tratamento;
- *Respondedores tardios (lentos)*: correspondem a 27% dos pacientes, são aqueles que apresentam controle da UCE entre o primeiro e sexto mês de tratamento;
- *Não respondedores*: correspondem a 12% dos pacientes, são aqueles que não respondem após o sexto mês de tratamento.

Dentre os respondedores, podemos classificá-los em respondedores parciais e respondedores completos. Os respondedores completos são aqueles que melhoraram totalmente da UCE, mantendo escores de $UAS7 \leq 6$ ou $UCT \geq 16$ ⁵⁹⁻⁵⁰. Os respondedores parciais são frequentemente definidos por uma redução do $UAS7$ em pelo menos 30%, mas em menos de 90% ou por pacientes que mostrem um $UAS7 > 6$, mas com uma melhora no $UAS7$ em comparação com o valor basal. Em relação ao UCT , os respondedores parciais apresentam valores de 11 e 12⁵⁸.

15. Qual o tempo mínimo que devo manter o omalizumabe para avaliar eficácia ou falha de resposta?

O tempo mínimo para avaliar eficácia do omalizumabe é seis meses ou antes, se o paciente apresentar piora dos sintomas. Os estudos pivoteis

mostraram que a frequência de respondedores ao omalizumabe aumenta ao longo do tratamento nos seis primeiros meses^{15,44,56}.

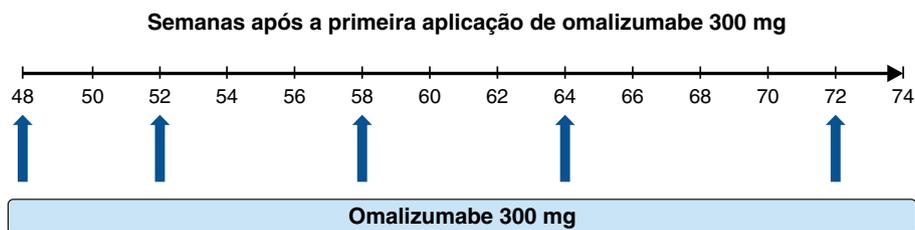
16. Se o paciente tiver boa resposta ao omalizumabe, por quanto tempo devo manter o tratamento?

O consenso internacional recomenda tratar a UCE até que a doença desapareça, ou seja, até o completo controle dos sintomas e estabilização da doença sem tratamento. Assim, não é possível prever por quanto tempo o omalizumabe deverá ser utilizado visto que não é um tratamento modificador ou curativo, apenas controla eficazmente os sintomas¹.

17. Como fazer a retirada do omalizumabe se o paciente estiver controlado?

Atualmente não existem biomarcadores que indiquem quando descontinuar o tratamento. Portanto, como a UCE é autolimitada, deve-se retirar o omalizumabe após o controle completo dos sintomas, para que se avalie a possibilidade de remissão da doença. Um dos esquemas mais utilizados é a retirada gradual, mantendo a dose de 300 mg via subcutânea, e aumentando os intervalos entre cada dose. Quando o paciente apresentar $UAS7$ igual a zero, por no mínimo 6 meses, pode-se aumentar o intervalo entre as doses para cada 6 semanas, em dois momentos. Se permanecer com os parâmetros de controle anteriores, espaçar para 8 semanas por mais dois momentos, e em seguida suspender o omalizumabe¹⁵ (Figura 1).

Outro esquema de retirada descrito na literatura envolve o espaçamento gradual por semana até chegar ao intervalo de 8 semanas e ser descontinuado. Este método foi descrito na Holanda, analisando 132 pacientes com UCE após 6 meses de uso contínuo de omalizumabe, com bom controle em 92%. Neste estudo, 73% dos pacientes foram capazes de estender o intervalo entre as doses para mais que 6 semanas, 57% para mais que 8 semanas, e somente 18% não conseguiram espaçar o intervalo para mais que 4 semanas. Foi observado neste estudo que os pacientes respondedores rápidos foram estatisticamente significante mais propensos ao êxito no espaçamento entre doses do que os pacientes respondedores tardios⁵⁹. Alguns pacientes podem ficar controlados com doses de omalizumabe em intervalos de até 12 semanas,

**Figura 1**

Esquema de retirada gradual do omalizumabe após controle completo da urticária crônica espontânea (UCE)

apresentando piora em períodos superiores a este (observação não publicada).

18. Como manejar pacientes que melhoram com omalizumabe, mas que a redução do UAS7 não foi suficiente para ser considerado como controle (UAS7 menor ou igual a 6)?

Alguns pacientes apresentam piora dos sintomas nos dias que antecedem a aplicação do omalizumabe dentro dos intervalos regulares de 4 semanas. Nestes casos, sugere-se encurtar o intervalo para 3 semanas^{15,60,61}.

Naqueles pacientes sem resposta adequada a omalizumabe 300 mg em intervalos de 4 semanas, pode-se aumentar a dose total mensal para 450 mg ou 600 mg (em dose única, ou fracionada em intervalos de 15 dias). O aumento da dose de omalizumabe para 450 ou 600 mg é eficaz para controlar a UCE em até 75% dos pacientes⁶².

19. Como manejar os pacientes que não apresentam resposta ao omalizumabe após os 6 meses?

Caso o paciente não apresente controle dos sintomas (UAS > 6 ou UCT < 12) após 6 meses de tratamento com omalizumabe, prosseguir avançando no algoritmo de tratamento e iniciar ciclosporina na dose de 3 mg/kg/dia^{1,15}.

20. Após suspensão do omalizumabe, qual a taxa de recorrência?

Nos ensaios clínicos e nos estudos de vida real, as taxas de recidiva após a interrupção do omali-

zumabe são altas, na maioria dos estudos acima de 40%^{15,63-65}. Se ocorrer recidiva após o término do tratamento, deve-se reiniciar o algoritmo do seu início, com anti-H1 em doses licenciadas e depois duplicadas ou quadruplicadas. Em caso de ausência de resposta aos anti-H1 novamente, ou em casos moderados a graves, não retardar o reinício do tratamento com omalizumabe. Os estudos mostram que o retratamento com omalizumabe é eficaz na maioria dos pacientes que eram previamente respondedores^{63,64,66-68}.

21. Existe algum perfil de paciente que pode recidivar antes dos outros?

Ferrer e cols. mostraram que a chance de recidiva está relacionada à gravidade da doença (UAS7 inicial) e também ao tempo de resposta ao omalizumabe⁶⁹.

- UAS7 inicial GRAVE e
 - Resposta RÁPIDA ao omalizumabe: maior chance de ter recidiva LEVE após retirada.
 - Resposta LENTA ao omalizumabe: maior chance de ter recidiva GRAVE após retirada.
- UAS7 inicial MODERADO e
 - Resposta RÁPIDA ao omalizumabe: maior chance de NÃO ter recidiva.

22. Existe algum biomarcador que indique melhor ou pior resposta ao omalizumabe?

Recentes estudos têm ajudado na compreensão da resposta ao tratamento com omalizumabe na UCE

(respondedores completos, parciais e não respondedores) e dos diferentes perfis de respondedores (rápidos e lentos) através de descobertas sobre mecanismos relevantes e biomarcadores que podem funcionar como preditores de resposta^{32,33,37,45,70-73}.

Um possível biomarcador é a dosagem da IgE total antes e durante o tratamento. Artigos recentes têm postulado que pacientes respondedores parciais ou não respondedores tinham baixos níveis de IgE total basal, ou seja, considerando assim dosagem menor que 40 UI/mL um possível preditor de má resposta ao omalizumabe^{32,35,74}. Ertas e cols. identificaram que os não respondedores apresentavam não somente IgE total basal mais baixa, mas também um aumento menor nos níveis totais de IgE na quarta semana de tratamento. Assim, uma proporção inferior a 2 entre os valores de IgE após a semana 4 e os valores basais podem estar associados a um risco maior de não resposta³³.

Outros biomarcadores que são citados como associados a baixa resposta ao omalizumabe e alta atividade da doença são os níveis elevados de D-dímeros^{36-38,75}, basopenia^{76,77}, eosinopenia⁷⁰ e teste de soro autólogo positivo⁵⁷. No entanto, mais dados são necessários para considerarmos estes parâmetros como úteis para o uso na prática clínica.

23. Quais informações no laudo técnico do médico são importantes para obter acesso ao omalizumabe?

O acesso ao omalizumabe ainda é um desafio para muitos pacientes em diferentes regiões do Brasil. No sentido de minimizar o tempo e aumentar a chance de sucesso no acesso, independente da via, na Tabela 1 são descritos os itens mais importantes para a elaboração de um laudo que será encaminhado para a rede pública ou privada.

24. Além do omalizumabe, existe alguma perspectiva de outra estratégia para inibir a ação da IgE no tratamento da UCE?

Sim. O ligelizumabe é um novo anticorpo monoclonal humanizado de alta afinidade anti-IgE, que vem sendo estudado comparativamente ao omalizumabe, evidenciando em ensaios clínicos, uma afinidade de 40 a 50 vezes maior para IgE *in vitro* e uma potência nove vezes maior em comparação ao omalizumabe⁷⁸. Esta superioridade do ligelizumabe com relação ao omalizumabe parece estar

relacionado a diferenças dos epítopos de ligação. Além do ligelizumabe se ligar ao receptor FcεRI da IgE com afinidade significativamente maior do que o omalizumabe e mostrar uma inibição aumentada da ligação de IgE a FcεRI e ativação de basófilos, ele interage através do dímero IgE-Fc e favorece o reconhecimento de IgE em uma conformação aberta diferente de suas conformações ligadas a FcεRII ou CD23⁷⁹.

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de fase 2b, foi avaliada a eficácia e segurança do ligelizumabe em pacientes com urticária moderada/grave (UAS7 ≥ 16), refratários ao tratamento com anti-H1 isolado ou associado a antileucotrienos ou anti-histamínicos H2⁸⁰. Os participantes foram randomizados em grupos distintos que receberam doses subcutâneas do ligelizumabe de 24, 72 e 240 mg, omalizumabe 300 mg ou placebo, todos em intervalos de 4 semanas, assim como dose única de 120 mg do ligelizumabe seguida de placebo. Avaliados após 12 semanas, foi observado que a dose de 72 mg foi associada com melhor desfecho, onde 44% dos pacientes tratados com ligelizumabe apresentaram controle completo dos sintomas, *versus* 26% dos tratados com omalizumabe, e nenhum com placebo. Com relação ao perfil de segurança, foi similar a porcentagem de pacientes que referiram pelo menos um evento adverso entre os grupos que receberam ligelizumabe, omalizumabe e placebo. Foram observadas reações leves a moderadas no sítio de aplicação em 4% dos pacientes tratados com a dose de 72 mg e 7% dos que receberam 240 mg, assim como eritema leve no local de aplicação em 2% e 6% respectivamente. Eventos adversos graves foram observados em 7%, 2% e 2% dos pacientes tratados com as doses de 24, 72 e 240 mg, respectivamente, contra 4% dos tratados com omalizumabe e 9% dos que receberam placebo. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram infecção viral do trato respiratório superior (20%), outras infecções do trato respiratório superior (13%) e cefaleia (11%). Não houve óbitos e nem quadro de anafilaxia em nenhum dos grupos neste ensaio clínico⁸⁰.

Diante disso, o ligelizumabe parece ser efetivo no tratamento da urticária crônica espontânea, parecendo ser mais efetivo que o omalizumabe nas doses ≥ 72 mg⁸⁰. Estudos de fase III estão em andamento e irão fornecer mais informações quanto ao melhor momento de usar o ligelizumabe, e em que perfil de paciente.

Tabela 1

Dados para elaboração do laudo de solicitação do omalizumabe

Dados	Descrição
Identificação do paciente	Nome, idade, sexo, RG, CPF e carteira do convênio (se pertinente)
Identificação da patologia e sintomas	<ul style="list-style-type: none"> – Identificação da doença com a classificação do CID-10 = L50.1.1 – Identificação dos sintomas correlatos à doença, quais deles têm se manifestado no paciente, periodicidade e intensidade conforme UAS7, UCT e CU-Q₂oL – Exames laboratoriais se necessários (Hemograma, VHS ou PCR e suspeita de piora com uso de medicamento, como anti-inflamatório não esteroideal)
Histórico de medicamentos já utilizados	<ul style="list-style-type: none"> – Breve histórico da evolução do paciente com os esquemas de tratamentos já utilizados, do primeiro ao atual, de acordo com os <i>guidelines</i> internacionais de urticária – Descrever as falhas primárias/secundárias, ou a contraindicação/restrrição por interações medicamentosas
Razão pela qual os tratamentos previamente usados não atingiram o resultado desejado	<ul style="list-style-type: none"> – Esclarecer quais as complicações verificadas com os esquemas de tratamentos utilizados, razão pela qual os mesmos não apresentaram os efeitos desejados ou apresentaram efeitos colaterais que inviabilizam o tratamento, seguindo os <i>guidelines</i> internacionais de urticária e UAS7 e/ou UCT para avaliar controle da doença
Razão pela qual o medicamento pretendido é o mais adequado ao tratamento	<ul style="list-style-type: none"> – Explicar por que razões o medicamento pretendido apresenta vantagens em relação aos demais e como pode beneficiar o tratamento do paciente, seguindo os <i>guidelines</i> internacionais de urticária e incluindo os resultados do UC-Q₂oL (impacto na qualidade de vida do paciente) – Informar ao seguro saúde e ao paciente que ainda não existem evidências sobre descontinuação de terapia biológica – Informar que o medicamento possui registro na ANVISA e não possui similares – Informar a superioridade do medicamento a outros tratamentos imunossupressores como ciclosporina, além do menor risco de eventos adversos, conforme já estabelecido pelos consensos – Caso tenha modificação na dose, informar razão da modificação – Informar que é de uso hospitalar

Conclusão

O uso do omalizumabe, anticorpo monoclonal anti-IgE, indicado nos casos de urticária crônica espontânea refratários a dose quadruplicada de anti-H1 é uma opção segura e eficaz. Deve ser usado por tempo mínimo de seis meses para avaliação da eficácia, na dose de 300 mg via subcutânea em intervalos de administração a cada quatro semanas.

Estudos recentes têm demonstrado segurança a longo prazo, inclusive em gestantes e lactantes. Existem novas evidências que essa recomendação possa ser modificada dependendo da resposta ao tratamento, com a possibilidade de aumentar a dose do omalizumabe para 450 ou 600 mg, ou diminuir o intervalo de administração para quinzenal, objetivando o controle total dos sintomas. O uso de questionários para avaliação da atividade (UAS7) e controle da

urticaria (UCT) é fundamental para a avaliação da resposta ao tratamento e também guiando a retirada gradual do omalizumabe. Caso o paciente apresente recidiva após a retirada, existe possibilidade de retratamento com boa eficácia, existindo perfis de pacientes com maior chance para recidiva, como os pacientes com UAS7 inicial grave e resposta tardia a anti-IgE. O papel de biomarcadores da resposta ao tratamento do omalizumabe ainda é limitado, sendo os níveis de IgE total o principal indicador. Por fim, para os casos de UCE que não respondem ao omalizumabe, existe uma nova perspectiva de terapia ainda não aprovada no Brasil, o ligelizumabe, que consiste num anticorpo anti-IgE com maior afinidade de ligação pelo receptor, e maior potência, comparado ao omalizumabe.

Referências

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
- Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1185-90.e1.
- Weller K, Siebenhaar F, Hawro T, Altrichter S, Schoepke N, Maurer M. Clinical Measures of Chronic Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):35-49.
- Moestrup K, Ghazanfar MN, Thomsen SF. Patient-reported outcomes (PROs) in chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1342-8.
- Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365-72.
- Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, Zuberbier T, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1710-3.
- Baiardini I, Braidó F, Bindslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2011;66(7):840-4.
- Baiardini I, Fasola S, Maurer M, Weller K, Canonica GW, Braidó F. Minimal important difference of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy*. 2019;74(12):2542-4.
- Baiardini I, Pasquali M, Braidó F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073-8.
- Dias GA, Pires GV, Valle SO, Franca AT, Papi JA, Dortas Jr. SD, et al. Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire - CU-Q2oL. *Allergy*. 2011;66(11):1487-93.
- Dortas Junior S, Valle S, Weller K, Lupi O, Maurer M. Adaptação transcultural do questionário "Urticaria Control Test" para o português brasileiro. *InterScience Place*. 2017;12:165-75.
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):925.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-35.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):567-73.
- Türk M, Carneiro-Leao L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgerit T, Maurer M. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):113-24.
- Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):386-90.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101-9.
- Gastaminza G, Azofra J, Nunez-Cordoba JM, Baeza ML, Echechipia S, Gaig P, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab (Xolair) for Cholinergic Urticaria in Patients Unresponsive to a Double Dose of Antihistamines: A Randomized Mixed Double-Blind and Open-Label Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1599-609.
- Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638-49.
- Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1726-34.
- Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2010;65(11):1494-5.
- Maurer M, Schütz A, Weller K, Schoepke N, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):870-3.
- Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):864-7.
- Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(4):243-9.
- Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1415-8.
- Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63(11):1563-5.
- Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1742-50.
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):202-9.
- Ensina LF, Valle SO, Juliani AP, Galeane M, Vieira dos Santos R, Arruda LK, et al. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: A Brazilian Real-Life Experience. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(2):121-4.

30. Rubini NPM, Ensina LFC, Silva EMK, Sano F, Sole D. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(6):515-22.
31. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):29-38.
32. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, Ellrich A, Sussman G, Koplowitz J, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy*. 2018;73(12):2406-8.
33. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018;73(3):705-12.
34. Deza G, Ricketti PA, Gimenez-Arnau AM, Casale TB. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1108-17.
35. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E, Ulas Y, Avci A, Atasoy M, et al. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1749-51.
36. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Genovese G, Cugno M. Baseline D-dimer plasma levels correlate with disease activity but not with the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2019;74(12):2538.
37. Ghazanfar MN, Thomsen SF. D-dimer as a potential blood biomarker for disease activity and treatment response in chronic urticaria: a focused review. *Eur J Dermatol*. 2018;28(6):731-5.
38. Cugno M, Genovese G, Ferrucci S, Casazza G, Asero R, Marzano AV. IgE and D-dimer baseline levels are higher in responders than nonresponders to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):776-7.
39. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407-12.
40. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Camelo-Nunes IC, Solé D. Omalizumab as Third-Line Therapy for Urticaria During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(5):326-7.
41. Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1152-61.
42. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(4):425-48.
43. Ensina LF, Arruda LK, Campos RA, Criado RF, Rodrigues Valle S, Melo JM, et al. H1-Antihistamines May No Longer Be Necessary for Patients With Refractory Chronic Spontaneous Urticaria After Initiation of Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(2):145-7.
44. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, Saini SS, Trzaskoma B, Chen H, et al. Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):743-50.
45. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Lodi Rizzini F, Detoraki A, Canonica GW. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(4):474-8.
46. Casale TB, Murphy TR, Holden M, Rajput Y, Yoo B, Bernstein JA. Impact of omalizumab on patient-reported outcomes in chronic idiopathic urticaria: Results from a randomized study (XTEND-CIU). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2487-90.
47. Larenas-Linnemann DES, Parisi CAS, Ritchie C, Cardona-Villa R, Cherrez-Ojeda I, Cherrez A, et al. Update on Omalizumab for Urticaria: What's New in the Literature from Mechanisms to Clinic. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(5):33.
48. Hide M, Igarashi A, Yagami A, Chinuki Y, Inomata N, Fukunaga A, et al. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. *Allergol Int*. 2018;67(2):243-52.
49. Mandel VD, Guanti MB, Liberati S, Demonte A, Pellacani G, Pepe P. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria Refractory to Conventional Therapy: An Italian Retrospective Clinical Analysis with Suggestions for Long-Term Maintenance Strategies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(2):291-301.
50. Navarro-Trivino FJ, Merida-Fernandez C, Linares-Gonzalez L, Ruiz-Villaverde R. Is omalizumab safe and effective in oncological patients? *Dermatol Ther*. 2019:e13115.
51. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):560-7.
52. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):983-9.
53. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
54. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
55. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98.
56. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):474-81.
57. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1059-61.
58. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38-45.
59. Aghdam MA, Pieterse RH, Kentie Manp PA, Rijken F, Knulst AC, Röckmann H. Effective omalizumab interval prolongation in the treatment of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020.
60. Turk M, Kocatürk E, Cure K, Yilmaz I. Two-week intervals during omalizumab treatment may provide better symptom control in selected patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1389-90.
61. Niemeyer-van der Kolk T, van Maaren MS, van Doorn MBA. Personalized omalizumab treatment improves clinical benefit in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1992-4.
62. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, Exposito-Serrano V, Guilabert A, Mele-Ninot G, et al. Omalizumab updosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):210-2.
63. Maurer M, Kaplan A, Rosen K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1138-9.
64. Türk M, Yilmaz , Bahçecio lu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int*. 2018;67(1):85-9.

65. Ensina LF, de Lacerda AE, Machado LM, Camelo-Nunes I, Sole D. Long-term omalizumab therapy for refractory chronic spontaneous urticaria: a real-life experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(6):536.
66. Nettis E, Di Leo E, Foti C, Cegolon L, Vacca A. Efficacy and rapid activity of omalizumab retreatment in chronic spontaneous urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1211-3.
67. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):288-90.
68. Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(2):126-9.
69. Ferrer M, Gimenez-Arnau A, Saldana D, Janssens N, Balp MM, Khalil S, et al. Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1191-7.
70. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in chronic spontaneous urticaria, is associated with high disease activity, autoimmunity, and poor response to treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):318-25.
71. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Fierro MT, Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):918-24.
72. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, C EHG, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427-36.
73. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Gonzalez-Aveledo L. Biomarkers of treatment efficacy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(1):5-9.
74. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, Kyin T, Patrie J, Borish L, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1386-8.
75. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. Elevated baseline D-dimer plasma levels are associated with a prompt response to omalizumab in patients with severe CSU. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1740-2.
76. Stitt JM, Dzieciatkowska M, Edwards MG, Hansen K, Hedlund G, Dreskin SC. The basophil proteome in chronic spontaneous urticaria distinguishes responders to omalizumab from non-responders. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(7):898-901.
77. Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol RM, Curto-Barredo L, Soto D, García M, et al. Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(6):698-704.
78. Wedi B. Ligelizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):853-61.
79. Gasser P, Tarchevskaya SS, Guntern P, Brigger D, Ruppli R, Zbären N, et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun*. 2020;11(1):165.
80. Maurer M, Gimenez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, et al. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1321-32.

Conflito de interesses: Melo JML declara ser *speaker* da Novartis, Sanofi, Astrazeneca, Chiesi. Ensina LFC declara ser *speaker*, *advisory board* e participante de pesquisa clínica da Novartis, *speaker* da Takeda e Mantecorp, *speaker e advisory board* da Sanofi e Abbvie. Agondi RC e Dias GA declaram ser *speakers* da Novartis. Valle SOR e Campos RA declaram ser *speakers* e participantes de pesquisa clínica da Novartis. Borges LV e França AT declaram não ter conflitos de interesses.

Correspondência:
Janaina Michelle Lima Melo
E-mail: janaina.doctor@gmail.com



Tratamento da asma: o que podemos aprender com um médico do século XVI

Asthma treatment: what we can learn from a 16th-century physician

Raul Emrich Melo¹

RESUMO

Girolamo Cardano, médico italiano do Renascimento, descreveu em suas memórias o tratamento detalhado de um arcebispo escocês que apresentava, havia mais de 10 anos, um quadro de asma grave. O tratamento, sem paralelo na história da Medicina até então, foi um verdadeiro sucesso, ajudando a firmar o nome de Cardano como um dos mais lidos e admirados personagens dos séculos XVI e XVII. Uma possível interpretação para a melhora significativa apresentada pelo paciente seria a resposta a uma medida de higiene ambiental antialérgica: a retirada do quarto de todo material que contivesse penas (colchão, mantas e travesseiros). No entanto, a análise detalhada do relato (excluindo-se a terapia medicamentosa, por não ter nenhum respaldo científico), faz surgir uma nova interpretação, pois a reeducação comportamental implementada foi surpreendente. Muitas das medidas defendidas por Cardano foram inovadoras para a época e, curiosamente, encontram ressonância na Hipótese da Biodiversidade, a mais recente tentativa de explicar a escalada da alergia e das doenças inflamatórias a partir de meados do século XX. A perseguição pela Inquisição, associada às críticas de irreligiosidade e possível retrocesso em sua capacidade mental, provavelmente impediram que o médico italiano fosse lembrado nos dias de hoje. O caso descrito nos relembra, em um momento de afã por novas medicações para asma, junto a tempos exageradamente curtos de consulta, que as medidas de orientação e educação podem ter um impacto significativo, chegando mesmo a se equiparar à terapêutica medicamentosa.

Descritores: História da asma, Medicina no Renascimento, Hipótese da Biodiversidade, Girolamo Cardano.

ABSTRACT

Girolamo Cardano, an Italian physician of the Renaissance, described in his memoirs the detailed treatment of a Scottish archbishop who had had severe asthma for more than 10 years. The treatment, unparalleled in the history of Medicine until then, was truly successful, helping to establish the name of Cardano as one of the most read and admired characters of the 16th and 17th centuries. A possible interpretation for the significant improvement presented by the patient is the response to an anti-allergic environmental hygiene measure: removing from the room all material containing feathers (mattress, comforters, and pillows). However, a detailed analysis of the report (excluding the drug therapy, which has no scientific support) gives rise to a new interpretation, as the implemented behavioral re-education measure was surprising. Many of the measures advocated by Cardano were innovative for the time and, interestingly, find resonance in the Biodiversity Hypothesis, the most recent attempt to explain the escalation of allergy and inflammatory diseases initiating in the mid-20th century. Persecution by the Inquisition, associated with criticisms of irreligiosity and possible retrogression in his mental capacity, probably prevented the Italian physician from being remembered today. The described case reminds us, in a moment of anxiety for new asthma medications, together with exaggeratedly short consultation times, that guidance and education measures can have a significant impact, possibly reaching the same level as drug therapy.

Keywords: History of Asthma, Medicine in the Renaissance, Biodiversity Hypothesis, Girolamo Cardano.

1. Faculdade das Américas (FAM) - São Paulo, SP, Brasil. Autor do romance histórico "Cardano - ascensão, tragédia e glória na Renascença Italiana", Rio de Janeiro: Ed. Record; 2013.

Introdução

No livro “Asthma and COPD: Basic Mechanisms”, de Peter Barnes, o capítulo sobre Higiene Ambiental, assinado pelo professor bósnio de cabelos esvoaçantes Adnan Custovic, inicia com a descrição daquilo que seria a primeira intervenção antialérgica da história. O protagonista em questão era Girolamo Cardano (1501-1576), um médico da Renascença Italiana que orientou a retirada do colchão e das almofadas de penas, seguindo-se então “a miraculous remission”¹.

Um aspecto interessante desta descrição, ocorrida em 1552, foi o fato ter sido relatada na própria autobiografia de Cardano, um gênero literário com poucos exemplos até então. O paciente, John Hamilton, sofredor de uma asma renitente, era um bispo escocês rico e atarefado. Ele ficou sabendo da capacidade do médico italiano em curar a asma em um de seus livros. “Curei a *phthisi*, a consumpção e a asma”, teria registrado Cardano, com certa petulância².

Phthisi era um termo confuso, que provavelmente incluía doenças infecciosas como a tuberculose. É verdade que os dois pacientes descritos como curados morreram logo após, mas isso é detalhe. O importante é que o convite para o desafio foi aceito (junto com um saco de moedas, claro)³.

Entender como um médico de Milão, o centro cultural da época, se dispôs a gastar quase um ano para atravessar boa parte da Europa no lombo de uma mula, fazer a consulta de um paciente que vivia na longínqua Escócia e voltar em meio a uma guerra que assolava a França e a Alemanha, é parte do charme desta história. Vamos a ela, sim, mas não sem antes captar as particularidades da vida de 500 anos atrás.

Renascimento

Não há consenso entre os historiadores de quando se iniciaria o Renascimento, uma época fascinante em que a ciência moderna dava seus primeiros passos. A invenção da imprensa, em meados do século XV, poderia ser esse divisor de águas. Mas, ao contrário do que muitos ainda pensam, a Idade Média estava longe de ser um período de trevas.

A Universidade de Bolonha, na Itália, foi inaugurada em 1088. Pádua, 1222. Nápoles, 1224. Pavia, onde Cardano iniciou os estudos, 1361. Segundo o historiador Peter Burke, já existiam 50 universidades europeias na virada de 1500⁴. As faculdades ajudaram a formar novos cidadãos, para novas funções da so-

cidade. Se na alta Idade Média (até o ano 1.000 d.C.) as pessoas se dividiam entre aqueles que rezavam (clérigos), os que lutavam (nobres), e os que trabalhavam (vassalos)⁵, agora surgem embaixadores, advogados, cientistas, descobridores e intelectuais independentes⁶. É também neste momento que se sobressaem os Homens de Letras, os *Viri Litterati*. Bem verdade que as mulheres passam a ser excluídas definitivamente desse novo processo intelectual. A italiana Isotta Nogarola, por exemplo, recebeu tanta humilhação pública por ser escritora que acabou se retirando em um convento⁷.

Currículo médico

Nosso colega Cardano, cujo pai era amigo de Leonardo da Vinci, completou os estudos na escola médica de Pádua (*Padova*), considerada a melhor do século XVI devido à sua tradição de liberdades civil, política e religiosa, com apoio da rica República de Veneza. Mas, afinal, como seria um currículo médico tanto tempo atrás?

Artigo de Regina Rebollo, de 2010, nos traz alguma luz sobre esse tema⁸. Nos três anos de curso, os professores, na parte da manhã, seguiam os livros de Avicena, Hipócrates e Galeno, respectivamente. Era a Medicina teórica ordinária. Aulas extraordinárias, frequentemente pagas, eram ministradas por professores de outras faculdades, no período da tarde.

A disciplina de Cirurgia e Anatomia, por outro lado, ganhou proeminência com a figura de Andreas Vesalius (1514-1564), iniciador da tradição dos grandes mestres da área, fazendo dissecações para grandes audiências, até mesmo em anfiteatros improvisados de igrejas⁹. Estes procedimentos eram realizados principalmente nos meses frios, quando a putrefação dos corpos (de criminosos homens, geralmente) era mais lenta.

Em 1543, Vesalius publicou um livro ilustrado, baseado em dissecações, que inaugurou a Anatomia moderna: *De Humani Corporis Fabrica* (algo como “a estrutura do corpo humano”)¹⁰. Foi um alvoroço. Após Vesalius, a mandíbula passou a ser uma peça única, o esterno não era mais formado por sete ossos e, pasmem, homens e mulheres teriam o mesmo número de costelas. Os escritos de Galeno, o maior médico do Império Romano, (e, com razão, reverenciado por tantos séculos) seriam definitivamente questionados¹¹. Cardano, um homem liberal e progressista, se correspondeu com Vesalius, elogiou-o publicamente

e escreveu em seu diário: “nunca o vi, embora não possa ter amigo mais íntimo” (*unquam vidi, ut neque Vesalium quamquam intimum mihi amicum*)¹².

Tratamento da asma

Sabemos que Hipócrates foi o primeiro a usar o termo asma, que em grego significa arfar, ou ofegar, apesar de descrições da doença existirem desde os primórdios da civilização – dos chineses aos egípcios¹³. Mas foi apenas no meio da Idade Média, com Maimônides, o médico judeu nascido na Espanha que prestou serviços para o sultão Saladino, que surgiria o primeiro Tratado de Asma, um compêndio único e minucioso¹⁴.

Maimônides não pregava o mesmo tratamento para todas as pessoas, mas sim o estudo criterioso do paciente, para que a orientação fosse, como se diz hoje, customizada. O regime de saúde, segundo ele, deveria se adaptar às necessidades específicas do cliente asmático¹⁵. É possível que este livro tenha chegado em mãos de Cardano antes dele empreender sua viagem à Escócia¹⁶. Em sua autobiografia, o médico italiano contou como atravessou os Alpes, passou por Lyon, foi recebido com pompa em Paris e rumou para o norte da Grã-Bretanha, sempre em uma mula. Ao chegar à Escócia, tomou conhecimento que já existiam três médicos franceses tratando o arcebispo obeso, estressado e sedentário, de nome John Hamilton. O ciúme entre os médicos tornou o ambiente tenso.

A teoria de retenção de humores tóxicos e úmidos no cérebro, defendida pelos médicos do arcebispo, foi rejeitada por Cardano, que implementou um programa de mudanças radicais na rotina do religioso após uma crise grave que por pouco não matou o paciente. Cardano analisou meticulosamente o dia a dia do arcebispo e elaborou um detalhado plano de tratamento, que tinha como ponto forte as medidas comportamentais, até porque a terapia medicamentosa nos parece hoje tão eficiente quanto uma simpatia da vovó: emplastro de alcatrão grego, mostarda, eufórbia (uma planta daninha) e mel, junto com uma pasta feita com o corpo de moscas².

Em artigo de 2006, Vallance et al. também afirmam, como Custovic, que este seria o primeiro caso de orientação de higiene ambiental antialérgica, quase quatro séculos antes da criação da palavra Alergia: a retirada de todas as penas do quarto do escocês¹⁷. Estudos da década de 1990 já questio-

navam a relação entre alergia ao ovo e às penas¹⁸, enquanto outros autores investigaram justamente a relação inversa entre uso de travesseiros com penas e possível melhora da asma¹⁹.

Mais bem documentado é o *feather duvet lung* (pulmão de edredon de penas), uma pneumonite por hipersensibilidade com mosaico de vidro fosco na tomografia de tórax e padrão restritivo de troca gasosa, que melhora com corticoterapia sistêmica e afastamento do agente envolvido²⁰.

Hipótese da biodiversidade

Mas a receita do dr. Cardano foi bem mais ampla. Não se limitou às citações de Custovic e Vallance. Ele orientou diminuir a inalação da fuligem de carvão e turfa (uma mistura de musgos que queimava até dentro da carruagem), manter sono e a alimentação sob controle, fazer exercícios físicos regulares, limitar as horas de trabalho e promover períodos de descanso e relaxamento. A orientação de banhos diários causou surpresa, pois acreditava-se que a lavagem do corpo retiraria as defesas da pele. Frutas frescas e passeios ao ar livre ajudavam a complementar um tratamento que provavelmente colaboraria para recompor uma microbiota alterada. Estas orientações estão hoje, curiosamente, na ordem do dia²¹.

Da mesma forma, sabe-se que o exercício, principalmente aeróbico, pode desencadear crises de asma em pacientes com a doença não controlada²². Em artigo de 1939, Detweiler orientava o paciente asmático a “ter uma vida plácida e monótona, pois o ato de correr, ou rir profundamente, poderiam desencadear uma crise”²³. Portanto, até meados do século XX, a orientação padrão para o asmático era evitar qualquer tipo de exercício. Até porque indivíduos asmáticos têm um condicionamento físico menor, com capacidades aeróbica e anaeróbica menores²⁴. Um círculo vicioso de menor atividade e sedentarismo poderia ser a explicação para o fato. Junte-se a isso a obesidade²⁵.

Sabe-se hoje que, à medida em que se adquire condicionamento físico, há melhora da asma. Programas de incentivo de exercício por 30 minutos, 3 vezes por semana, já são suficientes para se obter uma razoável resposta, medida pelo ACT (*asthma control test*), mesmo que a função pulmonar se mantenha inalterada²⁶. Barton & Pretty argumentam, por outro lado, que não se trata apenas de fazer o exercício, mas onde ele é realizado; o agora chamado

green exercise (exercício em ambientes próximos à natureza), parece trazer mais benefícios para a saúde física e mental do que se acreditava antes²⁷. Estudo recente com mais de 10.000 dinamarqueses demonstrou ainda que morar a mais de 1 km de distância de uma área verde já impactaria negativamente nos escores de saúde²⁸.

A poluição peculiar a que o paciente John Hamilton estava submetido, respirando em ambientes fechados o vapor tóxico da queima da turfa, merece um comentário à parte. Parece óbvio, para um morador do século XXI, que isso é prejudicial a qualquer indivíduo, principalmente para quem tem sintomas respiratórios. Mas nem sempre se pensou assim. Tome-se como exemplo algo aparentemente charmoso, como o *fog* de Londres. Aquela bruma era, na verdade, a mistura de um nevoeiro natural com uma densa camada de fuligem que, de tempos em tempos, pairava sobre a cidade. Permanecia por alguns dias, até meses²⁹.

A ideia de que a poluição era um mal necessário perdurou até a chegada do “*fog assassino*”, em dezembro de 1952, quando 3 meses de ar carregado, de 5 a 19 vezes acima do normal, foram suficientes para precipitar a morte de 12.000 londrinos³⁰. Este episódio provocou a mudança no comportamento geral em relação à poluição ambiental. Mas é preciso lembrar que até poucos anos atrás, para citar outro exemplo, se falava em cigarros para asma, junto a propagandas de marcas preferidas por médicos. Hoje está claro que a poluição *indoor*, além dos efeitos do tabagismo ativo e passivo, são devastadores para a saúde³¹.

Por último, o arcebispo foi obrigado a aceitar, a contragosto, a orientação de Cardano para que restringisse as visitas, como se dizia na época, às mulheres de má fama. Mas isso é outra história, e não cabe no escopo deste artigo.

O fato é que o paciente melhorou tanto, nos 35 dias de tratamento, que a reputação do médico de Milão correu toda a Europa. Príncipes e nobres solicitavam seus serviços. Foi recebido pelo rei na Inglaterra. Voltou para casa, 11 meses depois, como um verdadeiro herói. Sem exagero, pode-se considerar uma história de tratamento da asma sem paralelo até então, junto com um sucesso internacional.

Curioso é perceber que as orientações de Cardano soam incrivelmente atuais, mesmo sem ele ter lido a nova Hipótese da Biodiversidade, publicada em 2013 no periódico da Organização Mundial de Alergia²¹,

com um artigo de Haahtela e cols. na revista da ASBAI, no mesmo ano³².

Um polímata do Renascimento

Cardano foi um brilhante homem de seu tempo, um singular exemplo de renascentista intelectual independente. Para se ter uma ideia de sua genialidade, escreveu o mais importante livro de matemática desde a Grécia Antiga, com a solução da equação do 3º grau (*Ars Magna*)³³, o primeiro livro sobre probabilidade³⁴, seus desenhos originaram a peça automotiva que leva seu nome (eixo cardã), seu livro sobre o sofrimento inspirou Shakespeare no monólogo de Hamlet^{35,36} e pela primeira vez descreveu o tifo (fato ainda não reconhecido pela classe médica).

Infelizmente, a fama, fortuna e prazer acumulados com os livros e a atividade médica foram por água abaixo com o desacerto dos filhos. A filha desgarrouse, prostituiu-se e o abandonou. O filho menor, que o roubou e o chantageou, tornou-se torturador *free lancer* da Inquisição. Mas o golpe mais forte veio de quem ele tinha depositado todas as esperanças de uma vida normal. Seu filho mais velho, Gian Battista, médico, foi preso devido à acusação de ter matado a esposa infiel. Seria difícil encontrar uma descrição mais tocante que a de Cardano lutando pela vida do filho, escreve Waters, “em um lamento sobre a ruína da mente e do corpo que se abateu sobre ele”³⁷. Na noite de 7 de abril de 1560, o filho Gian Battista foi decapitado na prisão. Cardano parece não ter se recuperado completamente desses infortúnios³⁸.

E o paciente John Hamilton?

O arcebispo católico viveu bem melhor até ser sentenciado à morte, quinze anos após, quando a Inglaterra se tornou definitivamente protestante.

Referências

1. Custovic A, Woodcock A. Allergen avoidance. In: Barnes PJ, org. Asthma and COPD: basic mechanisms and clinical management. San Diego: Elsevier Science; 2009.
2. Cardan J. The Book of my life (De Vita Propria Liber). New York: E.P. Dutton & Co; 1930.
3. Bellini A. Gerolamo Cardano e il suo tempo. Milão: Ulrico Hoepli; 1947.
4. Burke P. Uma história social do conhecimento, de Gutenberg a Diderot. Rio de Janeiro: Jorge Zahar; 2003.

5. Mortimer I. The time traveller's guide to medieval England. Nova York: Touchstone; 2008.
6. Broton J. The Renaissance. A very short introduction. New York: Oxford; 2006.
7. Rodrigues PCP. Isotta Nogarola: a humanista que a História esqueceu (1418-1466) [dissertação de mestrado]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2015.
8. Rebollo, RA. A escola médica de Pádua: medicina e filosofia no período moderno. História, Ciências, Saúde-Manguinhos. 2010;17(2):307-31.
9. Castiglioni, A. The Attack of Franciscus Puteus on Andreas Vesalius and the defense by Gabriel Cuneus. Yale J Biol Med. 1943;16(2):135-48.
10. Vesalius, JA. De Humani Corporis Fabrica [Internet]. Disponível em: <http://archive.nlm.nih.gov/proj/flash/vesalius/vesalius.html>.
11. Gordon R. A assustadora história da Medicina. 4ª ed. São Paulo: Ediouro; 1993.
12. Cardano G. Opera Omnia [Internet]. Disponível em: <http://www.cardano.unimi.it/testi/opera.html>.
13. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. J Asthma. 1982;19(4):263-9.
14. Maimonides. On Asthma. A parallel Arabic-English edition translated by Gerrit Bos. Provo: Brigham Young University Press; 2002.
15. Rosner F. Moses Maimonides' Treatise on Asthma. Thorax. 1981;36:245-51.
16. Wykes A. Doctor Cardano. Physician extraordinary. Londres: Frederick Muller; 1969.
17. Vallance G, McSharry C, Wood S, Thomson NC. House dust mite control measures in the treatment of asthma. Ther Clin Risk Manag. 2006 Dec;2(4):347-54.
18. Añibarro Bausela B, Martín Esteban M, Martínez Alzamora F, Pascual Marcos C, Ojeda Casas JA. Egg protein sensitization in patients with bird feather allergy. Allergy. 1991;46(8):614-8.
19. Glasgow NJ, Ponsonby AL, Kemp A, Tovey E, van Asperen P, McKay K, Forbes. Feather bedding and childhood asthma associated with house dust mite sensitisation: a randomised controlled trial. Arch Dis Child. 2011;96(6):541-7.
20. Liu-Shiu-Cheong P, Kuo CR, Wilkie SW, Dempsey O. Feather duvet lung. BMJ Case Rep. 2019;12(11):e231237.
21. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: World Allergy Organization position statement. WAO J. 2013;6(1):3.
22. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. Allergy Clin Immunol. 2016;138(5):1292-5.
23. Detweiler HK. An Address on asthma. Can Med Assoc J. 1939;41(5):465-8.
24. Clark CJ, Cochrane LM. Assessment of work performance in asthma for determination of cardiorespiratory fitness and training capacity. Thorax. 1988;43:745-9.
25. Lucas JA, Moonie S, Hogan MB, Evans WN. Efficacy of an exercise intervention among children with comorbid asthma and obesity. Public Health. 2018;159:123-8.
26. Jaakkola JJK, Aalto SAM, Hernberg S, Kiihamäki SP, Jaakkola MS. Regular exercise improves asthma control in adults: A randomized controlled trial. Sci Rep. 2019;9(1):12088.
27. Barton J, Pretty J. What is the best dose of nature and green exercise for improving mental health? A multi-study analysis. Environ Sci Technol. 2010;44:3947-55.
28. Stigsdotter UK, Ekholm O, Schipperijn J, Toftager M, Kamper-Jorgensen F, Randrup TB. Health promoting outdoor environments – associations between green space, and health, health-related quality of life and stress based on a Danish national representative survey. Scand J Public Health. 2010;38:411-7.
29. Logan WP. Mortality from fog in London, January, 1956. Br Med J. 1956;31;1(4969):722-5.
30. Bell ML, Davis DL. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. Environ Health Perspect. 2001 Jun;109 Suppl 3(Suppl 3):389-94.
31. Ni Y, Shi G, Qu J. Indoor PM 2.5, tobacco smoking and chronic lung diseases: a narrative review. Environ Res. 2020;181:108910.
32. Haahtela T, von Hertzen L, Hanski I. Hipótese da biodiversidade explicando o aumento dos transtornos inflamatórios crônicos – alergia e asma entre eles – em populações urbanizadas? Braz J Allergy Immunol. 2013;1(1):5-7.
33. Cardano G. The rules of Algebra (Ars Magna). Nova York: Dover Publications; 1968.
34. Emerich R. O pai da Teoria das Probabilidades. In: Luiz Carlos Prestes Filho, org. Teoria das Probabilidades. Rio de Janeiro: E-Papers; 2017.
35. Cardan J. Three books of Consolation, English'd. Londres: B. Aylmer; 1683.
36. Gindikin SG. Tales of Physicists and Mathematicians. Hong Kong: Birkhauser Boston; 1988.
37. Waters WG. Jerome Cardan, a biographical study. Londres: Lawrence & Bullen; 1898.
38. Ekert A. Complex and unpredictable Cardano. Int J Theor Phys. 2008;47:2101-19.

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

Correspondência:
 Raul Emrich Melo
 E-mail: raulamba@uol.com.br



Urticárias crônicas induzidas: atualização do tema

Chronic inducible urticaria: topic update

Sérgio Duarte Dortas Junior¹, Guilherme Gomes Azizi¹, Ana Carolina Miranda Sousa¹, Omar Lupi¹, Alfeu Tavares França¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹

RESUMO

A urticária é uma doença comum, determinada pela ativação de mastócitos que se apresenta por urticas, angioedema, ou ambos. Convencionou-se classificar a urticária, quanto a sua duração, em duas formas: aguda (UA) e crônica (UC). A urticária é definida como crônica quando persiste por 6 semanas ou mais. A urticária crônica compreende urticária crônica espontânea (UCE) e urticárias crônicas induzidas (UCInd), que incluem as urticárias físicas e não físicas. Estudos sugerem que a presença de UCInd associada a UCE está ligada a um pior prognóstico e duração da doença. Essa revisão tem por objetivo atualizar as informações disponíveis sobre a prevalência, quadros clínicos, métodos diagnósticos e tratamentos das UCInd por estímulos físicos ou não.

Descritores: Angioedema, urticária crônica, dermatografismo, urticárias crônicas induzidas, urticárias físicas, urticária, urticária por pressão tardia, urticária ao frio.

ABSTRACT

Urticaria is a common disease determined by the activation of mast cells that presents with urticaria, angioedema, or both. According to its duration, urticaria is classified into two forms: acute (AU) and chronic (CU). Urticaria is defined as CU when it persists for 6 weeks or more. CU consists of chronic spontaneous urticaria (CSU) and chronic inducible urticaria (CIndU), which includes physical and nonphysical urticarias. Studies suggest that the presence of both CIndU and CSU is linked to worse prognosis and longer duration of these diseases. This review aims to update available information on the prevalence, clinical manifestations, diagnostic methods, and treatments of CIndU by physical or nonphysical stimuli.

Keywords: Angioedema, chronic urticaria, dermatographism, chronic inducible urticaria, physical urticaria, urticaria, delayed pressure urticaria, cold urticaria.

Introdução

A urticária é uma doença comum, determinada pela ativação de mastócitos que se apresenta por urticas, angioedema ou ambos¹. É uma enfermidade heterogênea, sendo facilmente reconhecida pelos pacientes e médicos. Entretanto, é altamente complexa ao considerarmos a etiologia e as terapias. Convencionou-se definir a urticária, quanto a sua duração, em duas formas: aguda (UA) e crônica (UC). A urticária é definida como crônica quando persiste por 6 semanas ou mais¹. A urticária crônica compre-

ende urticária crônica espontânea (UCE) e urticárias crônicas induzidas (UCInd), que incluem as urticárias físicas e não físicas².

A prevalência de urticárias físicas (UF) em adultos varia de 20 a 30% entre os casos de urticária, e 6,2 a 25,5% em crianças. Estima-se que as UF estejam presentes em até 5% da população geral. Em 10 a 50% dos pacientes com UC, uma UF (mais comumente o dermatografismo sintomático e urticária por pressão tardia) está presente³. Na verdade, é

1. Hospital Clementino Fraga Filho- Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 10/06/2020, aceito em: 18/08/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):305-16.

importante reconhecer que associações de UF e UCE são muitas vezes observadas, enquanto um paciente pode mostrar simultaneamente duas ou mais formas induzidas de urticária. Pacientes com UCE com um componente de UF têm pior prognóstico, com maior duração da doença^{4,5}. Por exemplo, em um estudo realizado por Kozel e cols., a taxa de remissão após 1 ano, em pacientes com associação UCE e UF, foi de 21%, em comparação com 47% em pacientes com UCE isolada⁶.

As UCInds podem ser diagnosticadas por meio da história clínica, exame físico e da reprodução das lesões através dos testes de provocação.

Nosso objetivo é atualizar as informações disponíveis sobre a prevalência, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e tratamentos das UCInd⁷.

Para realizar a atualização foram consideradas publicações que abordassem o tema “urticárias crônicas induzidas” por meio de revisão em bases de dados MEDLINE (PubMed), Cochrane, Scientific Electronic Library Online (SciELO), além de considerarmos os consensos e diretrizes recentemente publicados. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: urticária, angioedema, urticárias crônicas induzidas, dermatografismo, urticária por pressão tardia, urticária solar, urticária ao calor, urticária ao frio, urticária vibratória e urticária colinérgica.

Dermatografismo

Este tipo de urticária física caracteriza-se pela ocorrência de urticárias após uma pressão ou força de corte aplicada sobre a pele, o que pode ser causado durante a fricção, o ato de coçar ou esfregar, desenvolvendo lesões pruriginosas, raramente acompanhadas de angioedema⁸⁻¹⁰.

É a forma mais comum de UCInd, presente em 2 a 5% da população geral, alcançando de 30 a 50% dos casos^{2,11}, além de ser uma das urticárias crônicas induzidas mais comumente presente em pacientes com UCE⁴. O dermatografismo pode ser assintomático ou sintomático¹¹.

O dermatografismo pode ser confirmado por meio de uma pressão exercida sobre a pele com um objeto sem corte, de maneira suave, como uma espátula ou uma tampa de caneta romba. O teste é considerado positivo se uma pápula pruriginosa, estiver presente em até 10 minutos da provocação.

Pode ser avaliado também pelo uso do dermatografômetro, que é um instrumento de ponta de aço

lisa, de 2,3 mm de diâmetro, que pode ser calibrado para exercer a pressão desejada. As configurações de escala de 0 a 15 são equivalentes a pressões que variam entre 20 e 160 g/mm² (196-1569 kPa).

Três linhas paralelas (10 cm) devem ser feitas utilizando-se o dermatografômetro (Figura 1B) e uma régua apropriada, com as marcações 0 (20 g/mm²), 2 (36 g/mm²) e 5 (60 g/mm²) na região dorsal superior. O surgimento de uma pápula pruriginosa para a pressão aplicada é considerado diagnóstico de dermatografismo.

O Fric Test[®] (Moxie, Berlim, Alemanha), é outra ferramenta utilizada na confirmação do diagnóstico, sendo um dispositivo de plástico com quatro dentes (3.0, 3.5, 4.0 e 4.5 mm de comprimento, respectivamente) que deve-se aplicar sobre a pele, exercendo uma força similar pelo examinador, determinando o limite para a reação. O instrumento é colocado verticalmente, realizando uma fricção em uma única passagem sobre a região anterior do antebraço a uma distância de aproximadamente 60 mm da fossa cubital. O teste é considerado positivo no caso do surgimento de uma pápula de ≥ 3 mm de largura, dentro de 10 minutos, no local da provocação¹³ (Figura 1A).

A terapia de primeira linha é o anti-histamínico H1 de segunda geração. Caso não haja controle com a dose usual, pode-se até quadruplicar a dose da mesma medicação^{9,14,15}.

Outra opção de tratamento inclui o omalizumabe em casos selecionados^{9,16,17}. Uma análise retrospectiva mostrou que 86% dos pacientes ficaram assintomáticos e 14% tiveram uma melhoria significativa com o uso de omalizumabe¹⁸. Recentemente, observamos em 10 pacientes com UCE associada a dermatografismo boa resposta ao omalizumabe, com redução dos sintomas e ausência de positividade aos testes de provocação (Fric Test[®] e Dermatografômetro)¹⁹.

O uso de ciclosporina também se mostrou eficaz em casos refratários aos anti-histamínicos¹⁹. Fototerapia e fotoquimioterapia também foram relatados como eficazes²¹⁻²⁴ (Tabela 1).

Urticária por pressão tardia (UPT)

Pacientes com UPT desenvolvem urticária e/ou angioedema a partir de 4 a 6 horas de exposição da pele após um estímulo de pressão sustentado. As lesões podem surgir em até 12-24 h, as quais podem durar até 72 horas²⁵⁻²⁸. Como em outras urticárias físicas, a UPT pode ocorrer concomitante a diferentes urticárias

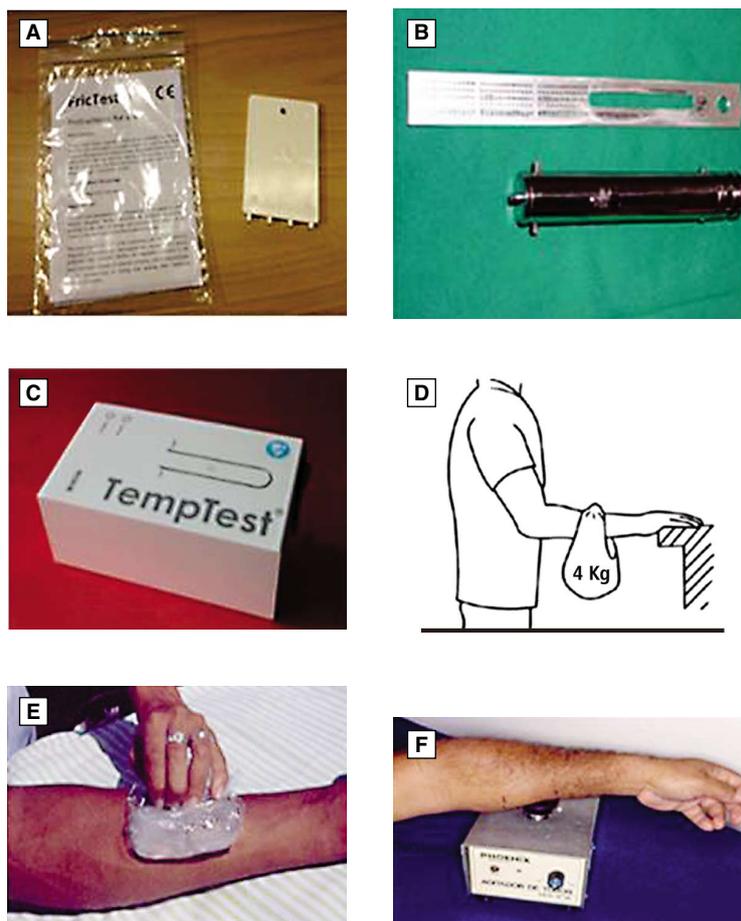


Figura 1

Testes de provocação para urticárias crônicas induzidas. A = FricTest 4.0, B= Dermografômetro, C = TempTest, D= Teste de Warin, E = Teste do cubo de gelo, F = Vórtex

crônicas, espontânea e/ou induzidas, podendo acometer 37% a 62% dos pacientes com UCE²⁹⁻³¹.

Os testes de provocação possuem como objetivo simular pressão suficiente, durante um tempo indicado e sustentado sobre a pele, para que a reação ocorra e possa ser analisada em tempos estipulados. Os métodos de teste incluem o apoio de alças com pesos sobre o ombro, aplicação de hastes com peso posicionadas verticalmente sobre a pele e sobre anteparo em região dorsal, coxa ou antebraço, ou o uso do dermografômetro (Figura 1B).

Logo, a UPT pode ser confirmada por meio de um teste, realizado através do posicionamento de 7 kg em uma alça de 3 cm apoiada sobre o ombro do paciente por 10 a 15 minutos. O resultado é considerado positivo quando há o desenvolvimento de urticária e/ou an-

gioedema no local de pressão após 4-5 horas². Outra opção para o diagnóstico da UPT é o teste de Warin, o qual consiste na aplicação, durante 5 minutos, de uma bolsa, pesando 4 kg, e uma esfera de 1,5 cm de diâmetro sob a alça de 3 cm de largura para exercer pressão localizada, no 1/3 médio do antebraço. A leitura imediata é realizada com 30 minutos e a tardia entre 4-6 horas. A positividade do teste é definida pelo surgimento de reação cutânea com edema e eritema, associada à queimação^{32,33} (Figura 1D).

A provocação pode ser realizada com o dermografômetro (Figura 1B), o qual é aplicado perpendicularmente com 100 g/mm² (981 kPa), durante 70 segundos, sobre a pele da região inferior da borda da escápula. A leitura deve ser feita entre 2-6 horas e 24 horas após o teste, sendo considerado positivo

quando ocorre o surgimento tardio de edema palpável com eritema com, no mínimo, 3 mm de diâmetro, aproximadamente 6 h após a provocação, podendo surgir até 24 h. A reação geralmente não está associada com prurido, mas pode ser acompanhada por uma sensação de dor e/ou queimação. A UPT deve ser diferenciada do dermatografismo sintomático que possui característica imediata e pode estar associado a alguns casos de UPT^{9,25,34,35}.

Para o controle deve-se aconselhar e buscar a compreensão do paciente sobre a UPT, evitando pressões estáticas, como por exemplo, calçados e roupas apertadas.

Os regimes de tratamento recomendados incluem anti-histamínicos H1 não sedantes. O uso de doses superiores à padrão é muitas vezes necessária e recomendada. Outras opções de tratamento incluem a combinação de anti-histamínicos e montelucaste³⁶⁻³⁸.

Um dos principais relatos do uso de omalizumabe em UPT é o caso de um paciente com 10 anos de doença, que utilizava 540 mg/dia de fexofenadina e 100 mg/dia de azatioprina, com alívio parcial dos sintomas. Após a administração de 150 mg de omalizumabe concomitante a fexofenadina, o paciente apresentou controle total dos sintomas após 2 dias da injeção. Outros casos semelhantes, de pacientes com UPT isolada ou associada a UCE, em uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração, foram relatados com boa resposta ao omalizumabe após a primeira dose^{19,37,39-42}.

Uma das maiores análises do uso do omalizumabe na UPT demonstrou que de 8 pacientes tratados, 7 (88%) alcançaram o controle completo dos sintomas, enquanto um (12%) teve melhora significativa¹⁸.

A dapsona⁴³, sulfasalazina^{44,45}, anti-TNF⁴⁶ e teofilina também já foram utilizadas para o controle dos sintomas da UPT⁴⁷ (Tabela 1). Grundamann e cols. utilizaram a dapsona como alternativa em 31 pacientes, demonstrando eficácia na redução dos sintomas em 74% da amostra⁴³.

Urticária ao frio

Urticária ao frio é definida pelo surgimento de urticárias após exposição ao frio, seja por objetos sólidos, ar ou líquidos frios. As lesões são causadas pela liberação de histamina, leucotrienos e outros mediadores pró-inflamatórios dos mastócitos^{2,4,6,48}.

A urticária ao frio é a segunda forma mais comum de urticária induzida física. Sua incidência anual estimada é de 0,05%. Sua frequência varia entre 5,2-33,8%, predominando no sexo feminino (2:1), sendo a faixa etária mais acometida entre 20-30 anos^{2,49,50}.

As lesões geralmente são limitadas ao local de contato com o frio (urticárias e angioedema), porém podem ser generalizadas e acompanhadas por manifestações sistêmicas, inclusive com evolução para insuficiência respiratória aguda e anafilaxia. Estas ocorrem principalmente em situações como carregar objetos refrigerados, nadar em água gelada, permanecer ou entrar em ambiente refrigerado^{33,51}.

Tabela 1

Opções terapêuticas nos casos refratários aos anti-histamínicos

Opções	Dermatografismo	UPT	Frio	Solar	Calor	Vibratória	Colinérgica
Montelucaste	+	+	+	+	+	?	+
Ciclosporina	+	-	-	+	+	?	+
Dessensibilização	-	-	+	+	+	-	+
Omalizumabe	+88%	+76%	+75%	+75%	+75%	-	+67%
Outros	Fototerapia/ fotoquimio- terapia	Dapsona Sulfasalazina Anti-TNF	Cetotifeno Antibiótico Anakinra	Fotoquimio- terapia Afamelanotide		Cetotifeno	Escopolamina Propranolol Toxina botulínica

A urticária ao frio pode ser adquirida ou familiar. A forma adquirida divide-se em primária (idiopática) e secundária, sendo a idiopática a mais comum^{2,4}.

A urticária ao frio familiar é uma forma muito rara. As lesões aparecem 30 minutos após a exposição ao frio. É acompanhada de calafrios e febre, durante 4-6 horas. Pode ser dividida em duas síndromes: urticária ao frio tardia e síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS). Esta última associada à mutação de *C1AS1*, levando à ativação de IL-1 β ^{33,49,52}.

O tipo adquirido secundário pode ser decorrente de infecções bacterianas ou virais, incluindo borreliose, sífilis, comprometimento respiratório pelo *Mycoplasma pneumoniae*, hepatites, mononucleose infecciosa e infecção pelo HIV. Outras anormalidades são crioglobulinemia, criofibrinogenemia, medicamentos e hemoglobinúria paroxística ao frio^{4,54,57}.

Os métodos de provocação para urticária ao frio incluem o clássico “teste do cubo do gelo” e o TempTest[®]^{2,4}.

O “teste do cubo de gelo” é realizado com a aplicação de um cubo de gelo envolto em plástico no antebraço do paciente durante 5 minutos. A leitura é realizada após 10 minutos, onde se observa, no local da aplicação do gelo, o surgimento de uma urtica² (Figura 1E).

O TempTest[®] é um novo método baseado no efeito Peltier, validado para o diagnóstico de pacientes com urticária ao frio e urticária ao calor, para medir seus limiares de temperatura e atividade da doença^{2,33} (Figura 1C).

A principal característica do TempTest[®] 4.0, a versão mais recente deste instrumento, é que ele tem um único elemento de temperatura (elemento Peltier), que fornece um gradiente contínuo de temperatura variando de 4 °C a 44 °C².

Os testes de provocação de temperatura são realizados colocando o antebraço do paciente no elemento de temperatura do TempTest[®] durante 5 minutos. Uma resposta positiva é definida pelo surgimento de uma pápula de 2 mm de largura (a largura do elemento da temperatura TempTest[®]) 10 min após a provocação (Figura 1C).

O comprimento das pápulas em pacientes com urticária ao frio corresponde aos seus limites de temperatura e atividade da doença. É muito fácil e rápido para determinar os limiares de temperatura, o que é muito relevante para os pacientes e para os médicos também².

Em nosso serviço avaliamos quatro pacientes, utilizando o TempTest[®], e identificamos positividade para temperaturas iguais ou inferiores a 27 °C⁵⁸.

O manejo da urticária ao frio inclui^{4,19,55,56} (Tabela 1):

- evitar exposição ao frio, bebidas ou alimentos frios;
- anti-histamínicos não sedantes nas doses recomendadas ou até quadruplicadas;
- indução de tolerância pela imersão gradual na água fria, em intervalos regulares;
- nos casos graves, com anafilaxia ao frio, um plano emergencial deve ser instituído, inclusive com a prescrição de autoinjetores de adrenalina;
- em casos selecionados o uso de omalizumabe; antibióticos: doxiciclina, penicilina; Anakinra e Etanercept mostraram benefício.

Urticária ao calor

A urticária ao calor é uma forma rara de urticária induzida caracterizada por eritema pruriginoso e urticas que surgem logo após a exposição ao calor. A maioria dos casos ocorre em mulheres (82%). A idade do início da urticária de calor é, em média, de 34,4 ± 19,5 anos, variando de 4 a 78 anos⁵⁷.

Pode-se apresentar sob duas formas: localizada e generalizada, na dependência da limitação da reação na área da pele diretamente exposta ou acometimento de áreas distantes, respectivamente⁵⁴.

As urticas surgem 2-15 minutos após a exposição e podem persistir até por aproximadamente 1-3 horas. Pode ocorrer sensação de queimação no local das lesões. Alguns pacientes podem apresentar manifestações sistêmicas como síncope, fadiga, náuseas, vômitos, dor abdominal, febre e dispneia. Este quadro ocorre, particularmente, se as áreas acometidas forem extensas⁵⁷.

O diagnóstico é confirmado por meio da aplicação de um estímulo quente na pele da superfície volar do antebraço (por exemplo, com um cilindro de metal/vidro cheio de água quente ou banhos de água quente até 44 °C, durante 5 minutos, com um período de observação de 10 minutos)^{2,4,57}.

O equipamento TempTest[®] pode ser usado como alternativa ao teste descrito anteriormente, com a vantagem de permitir a determinação dos limiares de temperatura (Figura 1C).

Em nosso serviço avaliamos três pacientes utilizando o TempTest[®], e identificamos positividade para temperaturas iguais ou superiores a 38 °C⁵⁸.

A urticária ao calor geralmente é tratada com anti-histamínicos não sedantes nas doses recomendadas ou até quadruplicadas. Há relatos do uso de omalizumabe em casos refratários de pacientes apenas com urticária ao calor ou associada a UCE, com controle dos sintomas^{4,19,56,57} (Tabela 1).

Urticária solar

Pacientes com urticária solar desenvolvem urticar rapidamente após a exposição da pele à luz solar (UVA, 320-400 nm; ou comprimentos de onda visíveis, 400-600 nm). Com menor frequência, as lesões são induzidas por UVB, 280-320 nm, ou radiação infravermelha > 600 nm. A urticária solar representa 7% de todas as fotodermatoses^{59,60}.

É classificada em dois tipos: o tipo I ocorre em pacientes com precursores no soro, plasma ou fluido de tecido cutâneo que se torna fotoalergênico e, uma vez ativado pelo comprimento de onda apropriado, se liga à autoanticorpos IgE ligados aos receptores de IgE, resultando em desgranulação de mastócitos e liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios. O tipo II também é mediado por IgE, porém os precursores são encontrados tanto em indivíduos saudáveis, quanto em pacientes com urticária solar^{4,33,59}.

Na maioria dos casos é benigna, mas em alguns pacientes pode haver sintomas sistêmicos associados, como dor de cabeça, náuseas, envolvimento mucoso e até mesmo anafilaxia⁶⁰.

O diagnóstico de urticária solar é feito testando o indivíduo para vários comprimentos de luz para simular a provocação da urticária^{2,4}.

Dentre os testes de provocação estão: lâmpada de projetor de slides (para luz visível), luz negra fluorescente (comprimentos de onda UVB e UVA), luz solar fluorescente (comprimentos de onda UVB e UVA), ou lâmpada infravermelha (comprimentos de onda infravermelhos). A dose eritematosa mínima (DEM) de urticária pode ser determinada expondo uma área de 1 cm² de pele a uma distância de 10 cm da fonte de luz².

Diferentes modalidades terapêuticas foram descritas, de acordo com a intensidade dos sintomas: protetores solares, anti-histamínicos orais, ciclosporina, dessensibilização com diferentes tipos de fototerapia,

omalizumabe, plasmaférese, imunoglobulina intravenosa (IgIV), afamelanotide, entre outros. Embora tenham sido propostas recomendações terapêuticas no contexto das urticar crônicas, não há diretrizes baseadas em consenso e baseadas em evidências que definam a abordagem específica para urticária solar^{4,56,59,61} (Tabela 1).

Urticária/Angioedema vibratório

Pacientes com urticária/angioedema vibratório apresentam prurido e urticar minutos após a pele expor-se a estímulos vibratórios, por exemplo, pilotar motocicletas, cavalgar ou praticar *mountain bike*; uso de britadeira, cortador de grama e tocar instrumentos musicais como guitarra. Este subtipo de urticária pode ser familiar, com herança autossômica dominante^{2,62}.

Pode ser diagnosticado por exposição da pele a um vórtice misturador, apoiando o antebraço do paciente sob o punho e o cotovelo, de modo que a pele do antebraço, mão ou dedo repouse no copo de borracha do vórtice. Então, o misturador vibra em uma velocidade constante entre 780 e 1380 rpm durante pelo menos 1 min e até 5 min^{2,4,62} (Figura 1F).

O tratamento da urticária vibratória consiste em evitar os estímulos provocativos, anti-H1 não sedativos, e exposição progressiva a estímulos vibratórios para induzir tolerância. Há apenas descrição de um relato de caso do uso de omalizumabe em urticária/angioedema vibratório, porém sem melhora dos sintomas^{4,63,64} (Tabela 1).

Urticária aquagênica

A urticária aquagênica é uma condição rara, desencadeada pelo contato com água, independentemente da sua temperatura⁶⁵⁻⁶⁷. Aproximadamente 30 minutos após o contato com a água, os pacientes desenvolvem urticar com 1-2 mm. Em sua maioria são casos isolados, entretanto, foram relatados casos familiares^{65,68}.

Sua fisiopatogenia não é bem compreendida, todavia, existe evidência de que a água atuaria como transportador de um antígeno epidérmico, capaz de ativar mastócito^{69,70}.

Antes de buscar o teste para urticária aquagênica deve-se excluir demais possibilidade dentre as urticar induzidas, tanto através da história clínica quanto por testes de provocação. O diagnóstico é confirmado

através da aplicação de uma compressa embebida em água a 35-37 °C ou soro fisiológico colocado no tronco do paciente. Retira-se a compressa ou a toalha após 40 minutos ou mais precocemente, caso o paciente relate prurido ou se houver surgimento de pápulas no local do teste. O teste é positivo se as lesões se desenvolverem na área de contato dentro de 10 min após a retirada da toalha².

Anti-histamínicos H1 e terapia com UV são empregados para o tratamento desta doença com resposta variável⁷¹⁻⁷⁴ (Tabela 1).

Urticária colinérgica

A primeira descrição da urticária colinérgica foi feita por Duke em 1924¹⁰, sendo caracterizada pelo surgimento de lesões micropapulares, relacionadas à elevação da temperatura corporal a partir de exercício físico ou aplicação local de calor, além do estresse emocional, comidas picantes ou bebidas quentes. As lesões possuem, aproximadamente, entre 1 e 3 mm, localizando-se em tronco e membros superiores⁷⁵⁻⁸⁰. Um dos mecanismos fisiopatológicos sugeridos depende da presença de um autoanticorpo para um antígeno do suor, visto que há descrição do surgimento de pápulas semelhantes após o teste do soro autólogo. Outros exemplos de possíveis mecanismos incluem a oclusão de poros e anidrose⁸¹⁻⁸³. Diferente de outros tipos de urticária, muitos pacientes com urticária colinérgica queixam-se de “formigamento”, o que tem grande impacto na qualidade de vida destes pacientes⁸⁴.

As lesões tendem a durar 15 a 60 minutos e podem estar associadas ao angioedema local. Na suspeita de urticária colinérgica é importante diferenciá-la da anafilaxia induzida pelo exercício, urticária aquagênica, urticária adrenérgica e urticária colinérgica induzida pelo frio⁸⁵⁻⁸⁸.

O teste de provocação para confirmar urticária colinérgica também possui como objetivo descartar a anafilaxia induzida pelo exercício. Deve-se ter cautela ao realizar o teste em indivíduos cardiopatas, e analisar pacientes com outras apresentações de lesões cutâneas. É consenso que um aumento na temperatura corporal acima 1 °C da linha de base, conforme indicado por um teste de aquecimento passivo sentado por ≤ 15 min em um banho com água a 42 °C confirma o diagnóstico de urticária colinérgica.

Um protocolo padronizado para diagnosticar e medir os limiares de urticária colinérgica, usando a

ergometria com controle da frequência cardíaca, tem sido proposto⁸⁶. O teste é realizado por ergometria com controle da frequência cardíaca. O paciente se posiciona na bicicleta ergométrica e inicia as pedaladas, sendo instruído de maneira que a pulsação se eleve em 15 batimentos por minuto a cada 5 minutos, alcançando 90 batimentos por minuto acima do nível basal após 30 minutos. O tempo para o surgimento da urticária é inversamente proporcional à intensidade da doença, ou seja, quanto menor o tempo para o surgimento das lesões, mais grave é considerada a urticária colinérgica⁸⁹.

Recentemente, relatamos um caso no qual foi realizado teste para urticária colinérgica utilizando um lance de escada (13 degraus) e parâmetros similares a protocolo padronizado, anteriormente descrito. Foi utilizado um frequencímetro (Polar F11[®]) para aferição e controle da frequência cardíaca (FC). O paciente foi instruído a realizar subidas e descidas de modo a elevar sua FC em 15 bpm por 5 minutos, sendo intensificadas, buscando 90 bpm a mais, do que o valor basal, após 30 min. Após 15 min e 45 bpm do valor basal, surgiram micropápulas e eritema em face, tórax e membros, sendo o teste positivo em exercício leve (57% da FC Máx)⁶².

A terapia de primeira escolha é composta por anti-histamínicos não sedativos^{90,91}. Entretanto, existem alternativas para casos refratários, como o omalizumabe^{92,93}, inclusive com relatos de casos nos quais os pacientes com apenas uma dose de omalizumabe tiveram reduções drásticas nos sintomas relacionados à urticária colinérgica, ao serem avaliados através dos DLQI e *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*⁹⁴. Brometo de escopolamina⁹⁵, combinações de propranolol, anti-histamínicos e montelucaste⁹⁶, e injeção de toxina botulínica, têm sido sugeridos⁹⁷. Protocolos de dessensibilização envolvendo exercício físico regular ou tratamento com suor autólogo já foram descritos em alguns pacientes⁹⁸. Há relato de efetividade com altas doses de danazol (600 mg por dia), porém com importantes efeitos colaterais⁹⁹⁻¹⁰¹ (Tabela 1).

A Tabela 2 resume os principais testes de provocação para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com urticárias induzidas.

Conclusão

As urticárias crônicas induzidas podem ser debilitantes devido a uma série de limitações impos-

Tabela 2

Técnicas de provocação para urticárias crônicas induzidas (UCInd)

UCInd	Nome da técnica	Técnica	Local de teste	Tempo de leitura	Resultado da leitura
Dermografismo	Dermografômetro	Faça um estímulo utilizando a ponta romba sobre a pele, como a extremidade de uma caneta ou a unha de um dedo	Superfície anterior do antebraço ou região dorsal	10 minutos	Avalie a presença da pápula. No dermatografismo sintomático encontra-se pápula e prurido; no simples, apenas pápula
Dermografismo	FricTest® 4.0	Verticalmente, de modo que as quatro pontas toquem a pele, e, em seguida, realizar uma pressão moderada	Superfície anterior do antebraço, a 60 mm da fossa cubital	10 minutos	Pápula de 3 mm = largura das pontas do instrumento
Urticária por pressão tardia	Técnica de Warin	Aplique por 5 minutos, no 1/3 médio do antebraço, um recipiente tipo bolsa com um peso de 4 kg e uma esfera de 1,5 cm de diâmetro sob a alça de 3 cm de largura para localizar a pressão	Superfície extensora do antebraço	4-6 horas até 24h	Avalie a presença de angioedema e eritema, geralmente acompanhados de queimação
Urticária ao frio	Teste com o cubo de gelo	Aplica-se um cubo de gelo envolto em plástico durante 5 minutos	Superfície anterior do antebraço	10 minutos	Avalie a presença de pápula
Urticária ao calor	Teste ao calor	Coloque um tubo de ensaio com água em um recipiente com água; aqueça a água até 50 °C. Aplique o tubo de ensaio com temperatura entre 40 e 50 °C na pele, por 5 minutos	Superfície anterior do antebraço	10 minutos	Avalie a presença de pápula
Urticária ao calor/ Urticária ao frio	Efeito Peltier, o TempTest 4.0®	Antebraço do paciente no elemento de temperatura do TempTest®	Superfície anterior do antebraço	5 minutos	Pápula de 2 mm de largura (a largura do elemento da temperatura TempTest). O comprimento das pápulas em pacientes com urticária ao frio e ao calor corresponde aos seus limites de temperatura e atividade da doença

Tabela 2 – continuação

Técnicas de provocação para urticárias crônicas induzidas (UCInd)

UCInd	Nome da técnica	Técnica	Local de teste	Tempo de leitura	Resultado da leitura
Urticária vibratória	Vórtice misturador	Meça a circunferência do terço médio do antebraço. Aplique o estímulo vibratório na região volar do antebraço, apoiando o local levemente sobre um <i>vortex mixer</i> (Cole-Parmer Instrument Co, Illinois), com 13-100 ciclos por segundo com amplitude de 2 mm. Dois pilares são colocados de cada lado do mixer (distância de cerca de 15 cm) para dar suporte ao braço. O estímulo é aplicado por apenas um minuto	Superfície anterior do antebraço	5 - 15 minutos	Prurido e edema, com um pico após 4-6 horas e duração de 24 horas
Urticária aquagênica	Compressa com água	Compressa embebida em água a 35-37 °C ou soro fisiológico	Tronco do paciente	40 min ou mais precoce	Lesões 10 minutos após a retirada da toalha
Urticária solar	Comprimento de onda similar ao solar (UVA e UVB)	Lâmpada de projetor de slides (para luz visível), luz negra fluorescente (comprimentos de onda UVB e UVA), luz solar fluorescente (comprimentos de onda UVB e UVA), ou lâmpada infravermelha (comprimentos de onda infravermelhos)	–	–	Pápula ao expor uma área de 1 cm ² de pele a uma distância de 10 cm da fonte de luz
Urticária colinérgica	Teste de aquecimento passivo	Aumento da temperatura corporal em 1,0 °C da linha de base, sentado em um banho com água a 42 °C	Sentado em banheira	15 minutos	Surgimento de pápulas de 1 a 3 mm por toda a superfície corpórea
Urticária colinérgica	Teste por ergometria	Subir em bicicleta ergométrica e iniciar as pedaladas, sendo instruído de maneira que a pulsação se eleve em 15 batimentos por minuto a cada 5 minutos, alcançando 90 batimentos por minuto acima do nível basal após 30 minutos	–	Inversamente proporcional à intensidade da doença	Surgimento de pápulas de 1 a 3 mm por toda a superfície corpórea, com predileção por tronco e membros superiores

tas à vida do paciente. Podem estar associadas à UCE, e mais de uma forma de UCInd podem ser observadas em um mesmo paciente. As UCInd estão associadas a um pior prognóstico e duração da doença, comprometendo a qualidade de vida do indivíduo acometido.

Os subtipos mais frequentes de UCInd são dermatografismo, urticária ao frio e urticária de pressão tardia.

Nossos dados corroboram os achados de outros estudos epidemiológicos, com uma maior prevalência de UC no sexo feminino, faixa etária (20-30 anos), associação UCE e UCInd, além do tipo mais frequente de UCInd (dermatografismo). Por outro lado, diferente dos achados de estudos europeus, encontramos maior duração da doença no grupo estudado (10,2 anos *versus* 3-5 anos).

O diagnóstico dos diferentes subtipos é estabelecido através de testes de provocação específicos (pressão, frio, calor, luz solar, vibração), e a conduta terapêutica é semelhante à indicada para outras formas de urticária crônica, englobando medidas de afastamento do agente causal, terapia farmacológica com anti-histamínicos não sedantes e medicamentos alternativos, dentre eles os imunobiológicos, nos casos refratários (Tabela 1).

Referências

- 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. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-414.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - TheEAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016 Jun;71(6):780-2.
- Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact. *Hautarzt*. 2010;61:750-7.
- Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(8):51.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:387-91.
- Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55(6):394-402.
- Maurer M, Metz M, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, et al. Definition, aims, and implementation of GA²LEN urticaria centers of reference and excellence. *Allergy*. 2016;71:1210-8.
- Breathnach SM, Allen R, Ward AM, Greaves MW. Symptomatic dermatographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol*. 1983;8:463-76.
- Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:225-46.
- Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents: (light, cold, heat, freezing, burns, mechanical irritation, and physical and mental exertion). *J Am Med Assoc*. 1924;83:3-9.
- Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:73-88.
- Soter NA, Wasserman SI. Physical urticaria/angioedema: an experimental model of mast cell activation in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66:358-65.
- Schoepke N, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermatographism. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40:399-403.
- Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M. Prevention of signs and symptoms of dermatographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:e137-e140.
- Sharpe GR, Shuster S. The effect of cetirizine on symptoms and wealing in dermatographic urticaria. *Br J Dermatol*. 1993;129:580-3.
- Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2010;65:1494-5.
- Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154:177-80.
- Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73:57-62.
- Valle SOR, Azizi GG, Dortas Junior SD. Chronic spontaneous urticaria (CSU) associated with chronic inducible urticaria (CIndU): Efficacy of omalizumab. Volume 74, Issue S106. Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 01-05 June 2019, Lisbon, Portugal.
- Toda S, Takahagi S, Mihara S, Hide M. Six cases of antihistamine-resistant dermatographic urticaria treated with oral ciclosporin. *Allergol Int*. 2011;60:547-50.
- Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:752-7.
- Adamski H, Viguier M. Solar urticaria. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139:324-8.
- Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1985;65:449-50.
- Johnsson M, Falk ES, Volden G. UVB treatment of factitious urticaria. *Photodermatol*. 1987;4:302-4.
- Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:247-58.
- Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol*. 1989;120:403-8.
- Ryan TJ, Shim-Young N, Turk JL. Delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol*. 1968;80:485-90.
- Barlow RJ, Ross EL, MacDonald D, Black AK, Greaves MW. Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol*. 1994;131:341-7.

29. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(6):1289-98.
30. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:954-8.
31. Sanchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:464-70.
32. Warin RP. A simple out-patient test for delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol.* 1987;116(5):742-3.
33. França AT, Valle SOR. Urticária e angioedema: diagnóstico e tratamento. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2014.
34. Lawlor F. Cellular, molecular and therapeutic aspects of the physical urticarias. MD theses (Dublin); 1990.
35. Black AK, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21(6):424-6.
36. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Vacca A. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155:1279-82.
37. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:212-3.
38. Berkun Y, Shalit M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast. *Allergy.* 2000;55:203-4.
39. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154:177-80.
40. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy.* 2010;65:138-9.
41. Rodriguez-Rodriguez M, Antolin-Amerigo D, Barbarroja-Escudero J, Sanchez-Gonzalez MJ, Alvarez-Mon M. Successful treatment of severe delayed pressure angioedema with omalizumab. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42:78-80.
42. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol.* 2016;175:404-6.
43. Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. Delayed pressure urticaria - dapsona heading for first-line therapy? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:908-12.
44. Engler RJ, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74:155-9.
45. Swerlick RA, Puhar N. Delayed pressure urticaria: response to treatment with sul-fasalazine in a case series of seventeen patients. *Dermatol Ther.* 2015;28:318-22.
46. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:752-4.
47. Kalogeromitros D, Kempuraj D, Katsarou-Katsari A, Gregoriou S, Makris M, Boucher W, et al. Theophylline as "add-on" therapy in patients with delayed pressure urticaria: a prospective self-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005;18:595-602.
48. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1) -antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1095-9.
49. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(3):241-5.
50. Koepfel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J. Urticaria caused by cold. 104 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1996;123(10):627-32.
51. Sánchez JM, Ramírez RH, Tamayo LM, Chinchilla CF, Cardona R. Cold urticaria: case series and literature review. *Biomedica.* 2011 Jun;31(2):168-77.
52. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004 May;24(2):259-86, vii.
53. Lemanske RF Jr, Bush RK. Cold urticaria in infectious mononucleosis. *JAMA.* 1982;247(11):1604.
54. Doeglas HM, Rijntjen WJ, Schröder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol.* 1986;114(3):311-8.
55. Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Sep;140(3):864-7.e5.
56. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):638-49.
57. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol.* 2016;175(3):473-8.
58. Azizi GG, Dortas Junior SD, Zylbersztejn SRS, Rosa M, Tavares JVV, Valle SOR. TempTest: uma ferramenta de precisão na urticária física. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(Supl 1):S208.
59. Pérez-Ferriols A, Barnadas M, Gardeazábal J, de Argila D, Carrascosa JM, Aguilera P, et al. Solar urticaria: Epidemiology and clinical phenotypes in a Spanish series of 224 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(2):132-9.
60. Jong CT, Finlay AY, Pearse AD, Kerr AC, Ferguson J, Benton EC, et al. The quality of life of 790 patients with photodermatoses. *Br J Dermatol.* 2008;159:192-7.
61. Snast I, Kremer N, Lapidoth M, Enk CD, Tal Y, Rosman Y, et al. Omalizumab for the treatment of solar urticaria: case series and systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Mar. pii: S2213-2198(18)30132-6.
62. Azizi GG, Ontiveros CM, Zylbersztejn SRS, Dortas Junior SD, Valle SOR. Teste de urticária colinérgica modificado e teste de urticária vibratória em hospital universitário. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(Supl 1):S209.
63. Ting S, Reimann BE, Rauls DO, Mansfield LE. Nonfamilial, vibration-induced angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1983 Jun;71(6):546-51.
64. Pressler A, Grosber M, Halle M, Ring J, Brockow K. Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:151-3.
65. Seize MB, Ianhez M, de Souza PK, Rotta O, Cestari CS. Familial aquagenic urticaria: report of two cases and literatura review. *An Bras Dermatol.* 2009;84:530-3.
66. Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic urticaria. Contact sensitivity reaction to water. *JAMA.* 1964;189:895-8.
67. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):88-101.
68. Pitarch G, Torrijos A, Martinez-Menchon T, Sanchez-Carazo JL, Fortea JM. Familial aquagenic urticaria and Bernard-Soulier syndrome. *Dermatology.* 2006;212:96-7.
69. Czarnetzki BM, Bretholt KH, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:623-7.

70. Sibbald RG, Black AK, Eady RA, James M, Greaves MW. Aquagenic urticaria: evidence of cholinergic and histaminergic basis. *Br J Dermatol.* 1981;105(3):297-302.
71. Parker RK, Crowe MJ, Guin JD. Aquagenic urticaria. *Cutis.* 1992;50:283-4.
72. Martinez-Escribano JA, Quecedo E, DelaCuadra J, Frias J, Sanchez-Pedreno P, Aliaga A. Treatment of aquagenic urticaria with PUVA and astemizole. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:118-9.
73. Yavuz ST, Sahiner UM, Tuncer A, Sackesen C. Aquagenic urticaria in 2 adolescents. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:624-5.
74. Park H, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS, et al. Aquagenic urticaria: areport of two cases. *Ann Dermatol.* 2011;23(Suppl. 3):S371-S374.
75. Czarnetzki BM. Ketotifen in cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86:138-9.
76. Illig L. On the pathogenesis of cholinergic urticaria. I. Clinical observations and histological studies. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1967;229:231-7.
77. Illig L, Heinicke A. On the pathogenesis of cholinergic urticaria. II. Studies on the relationships of cholinergic urticaria to sweat secretions with the help of various cholinomimetics. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1967;229:285-99.
78. Illig L, Heinicke A. On the pathogenesis of cholinergic urticaria. 3. The influence of sweat secretion inhibition on cholinergic urticaria. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1967;229:345-59.
79. Illig L, Heinicke A. On the pathogenesis of cholinergic urticaria. IV. On the problem of a true antigen-antibody reaction. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1967;229:360-71.
80. Illig L, Heinicke A. Pathogenesis of cholinergic urticaria. V. The pharmacologic reactivity of the Prausnitz-Kustner reaction and the origin of the antigen. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1967;230:34-47.
81. Moore-Robinson M, Warin RP. Some clinical aspects of cholinergic urticaria. *Br J Dermatol.* 1968;80(12):794-9.
82. Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, Oohashi A, Yu X, Ichihashi M, et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:397-402.
83. Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, Yoshimaru K, Shimazu K. Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. *Neurology.* 2004;63(8):1476-80.
84. Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, Ogura K, Yamada Y, Horikawa T, et al. Addition of lafutidine can improve disease activity and lead to better quality of life in refractory cholinergic urticaria unresponsive to histamine H1 antagonists. *J Dermatol Sci.* 2016;82(2):137-9.
85. Oda Y, Fukunaga A, Tsujimoto M, Hatakeyama M, Washio K, Nishigori C. Combined cholinergic urticaria and cold-induced cholinergic urticaria with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Allergol Int.* 2015;64(2):214-5.
86. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, pathophysiology, new categorization, and management. *Clin Auton Res.* 2018;28(1):103-13.
87. Kawakami Y, Gokita M, Fukunaga A, Nishigori C. Refractory case of adrenergic urticaria successfully treated with clonazepam. *J Dermatol.* 2015;42(6):635-7.
88. Montgomery SL. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep.* 2015;14:61-3.
89. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci.* 2014;75(2):88-93.
90. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rihoux JP, Czarnetzki BM. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:147-9.
91. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology.* 1996;193:324-7.
92. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.* 2008;63:247-9.
93. Kutlu A, Tanoglu A, Ozturk S. Healing effects of omalizumab in a patient with cholinergic urticaria associated severe dyspeptic complaints. *Chin Med J (Engl).* 2015;128:1559-60.
94. Otto HF, Calabria CW. A case of severe refractory chronic urticaria: a novel method for evaluation and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(3):333-7.
95. Ujije H, Shimizu T, Natsuga K, Arita K, Tomizawa K, Shimizu H. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:588-9.
96. Feinberg JH, Toner CB. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Mil Med.* 2008;173:217-20.
97. Sheraz A, Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* 2013;168:1369-70.
98. Kozaru T, Fukunaga A, Taguchi K, Ogura K, Nagano T, Oka M, et al. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticaria. *Allergol Int.* 2011;60:277-81.
99. Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Cholinergic pruritus, erythema and urticaria: a disease spectrum responding to danazol. *Br J Dermatol.* 1989;121:235-7.
100. La Shell MS, England RW. Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:664-7.
101. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, Ward AM. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol.* 1987;116:553-6.

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

Correspondência:
 Guilherme Gomes Azizi
 E-mail: gazizi247@gmail.com



Importância do gênero em doenças alérgicas

Gender importance in allergic diseases

Cristine Secco Rosário¹, Cristina Alves Cardozo², Herberto Jose Chong-Neto¹,
Nelson Augusto Rosario¹

RESUMO

As diferenças entre o sexo biológico, identidade de gênero e seu impacto na saúde podem ter implicações significativas para a prevenção, rastreamento, diagnóstico e tratamento de diversas doenças, inclusive as alérgicas. A medicina de precisão pode levar a novas classificações para as doenças, baseadas nos mecanismos moleculares. Já a medicina personalizada tem um significado mais amplo, levando em consideração o indivíduo a ser tratado. Embora a alergia seja mais prevalente em meninos na infância, isto muda rapidamente durante o desenvolvimento sexual das meninas, levando à predominância feminina vitalícia nas doenças alérgicas. Isso pode ser explicado pela influência dos hormônios sexuais, diferentes estilos de vida adotados por homens e mulheres, diferenças imunológicas, variações na microbiota, qualidade da alimentação, tipo de profissão, adesão ao tratamento, entre outros. Aspectos relacionados ao gênero devem se tornar parâmetros essenciais em alergologia para a estratificação diagnóstica e terapêutica, associados aos aspectos moleculares, genéticos e epigenéticos. Para o sucesso do tratamento é importante conhecer o indivíduo a ser tratado, levando em consideração seus aspectos biológicos, psicológicos, socioeconômicos e práticos, realizando uma abordagem personalizada.

Descritores: Gênero e saúde, alergia e imunologia, epidemiologia.

Introdução

As diferenças entre o sexo biológico, identidade de gênero e seu impacto na saúde podem ter implicações significativas para a prevenção, rastreamento, diagnóstico e tratamento de diversas doenças, inclusive as alérgicas. Gênero e sexo são multidimensionais, interativos, entrelaçados e, às vezes, são difíceis de separar; portanto, o uso das duas palavras (gênero

ABSTRACT

Differences between biological sex, gender identity, and their impact on health may have significant implications to screening, diagnosis, and treatment of several diseases, including allergies. Precision medicine may lead to new classifications of diseases based on molecular mechanisms. Personalized medicine, in turn, has a wider spectrum considering the individual patient to be treated. Although boys have allergies more often in childhood, this quickly changes during girls' sexual development, leading to a lifelong female predominance of allergic diseases. This can be explained by influence of sexual hormones, different lifestyles adopted by men and women, microbiota variations, diet quality, occupation, and adherence to treatment, among others. Gender-related aspects should become essential parameters in allergology for diagnostic and therapeutic stratification, associated with molecular, genetic, and epigenetic aspects. To obtain a successful treatment, knowing the individual to be treated, considering biological, psychological, socioeconomic, and practical aspects, is important to perform a personalized approach.

Keywords: Gender and health, allergy and immunology, epidemiology.

e sexo) pode ajudar a entender o contexto social, cultural e biológico¹.

Os conceitos de medicina de gênero, medicina personalizada e medicina de precisão estão intimamente relacionados e são muito importantes tanto para a pesquisa clínica, quanto para a prática diária. Esses conceitos muitas vezes são permutáveis e

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

2. Universidade Positivo, Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 05/06/2020, aceito em: 18/08/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):317-24.

podem se sobrepor, embora tenham pequenas diferenças. A medicina de precisão pode levar a novas classificações para as doenças, baseadas nos mecanismos moleculares. Já a medicina personalizada tem um significado mais amplo, levando em consideração o indivíduo a ser tratado. O grande desafio é incorporar os princípios da medicina personalizada na prática clínica diária, especialmente nos casos mais graves, em que o controle da doença é difícil^{2,3}.

A tecnologia possibilitou o conhecimento de mecanismos moleculares subjacentes às doenças alérgicas, o que contribuiu para o descobrimento e melhor definição de alvos terapêuticos. Assim, pode-se modificar o curso natural das doenças alérgicas, em vez de simplesmente controlar os sintomas. A melhor caracterização clínica, molecular e genética das doenças alérgicas (biomarcadores, fenótipos, endotipos) vem possibilitando a expansão do campo de pesquisa em terapias, inclusive com imunobiológicos^{4,5}.

Uma perspectiva que ganha importância junto à medicina de precisão é o conhecimento da microbiota, com suas variações intra e interindividuais, que tornam-se alvo terapêutico e podem alterar as respostas imunológicas⁶.

Designou-se o termo “*microgenderome*” para especificar as distinções na composição da microbiota (bactérias, fungos e vírus) entre os gêneros, porém, este pode não ser apropriado, uma vez que os principais fatores que influenciam a composição da microbiota são biológicos, e não sociais. Pesquisas em animais e humanos mostram que essas distinções começam a aparecer após a puberdade, o que, em parte, pode ter relação com as variações nos hormônios sexuais. A resposta imunológica à microbiota varia entre os gêneros, o que leva a diferenças no sistema imunológico inato (produção de interleucina [IL] 10 e TGF- β , estimulação de células linfoides inatas tipo 3, produção local de peptídeos antimicrobianos e neuropeptídeos) e adaptativo (diferenciação de linfócitos T helper 1, 2 e 17; indução de linfócitos T reguladores; estimulação do desenvolvimento de células B e produção de imunoglobulina [Ig] A). Uma microbiota saudável e normal permite a manutenção da homeostase imunológica. A relação entre microbiota, hormônios, metabolismo e imunidade é multidirecional, sendo que a disbiose pode desequilibrar a interação entre esses fatores, e o desequilíbrio sistêmico pode levar à disbiose⁷.

Estudos têm reconhecido a influência do microbioma da primeira infância no desenvolvimento da saúde e de doenças durante a vida. Fatores genéti-

cos e ambientais estão envolvidos na regulação da composição e do potencial funcional do microbioma. A microbiota humana é composta por 10 a 100 trilhões de células microbianas e seu catálogo genômico, o microbioma, é composto por 3,3 milhões de genes não redundantes, destacando o grande potencial funcional da microbiota. O microbioma humano é considerado um “segundo genoma”, que interage ativamente com o genoma derivado do esperma e do óvulo, resultando em modificações epigenéticas de longo alcance⁸.

A resposta imunológica a antígenos próprios e externos (de fungos, vírus, bactérias, parasitas e alérgenos) difere em relação ao sexo, por exemplo: 80% das doenças autoimunes ocorrem em mulheres, mulheres com infecção aguda pelo vírus da imunodeficiência humana têm 40% menos RNA viral no sangue, homens apresentam risco duas vezes maior de morte por câncer e a resposta à vacina sazonal para Influenza é pelo menos duas vezes mais forte em mulheres. Os mecanismos imunológicos sofrem variações durante o curso da vida. Quanto à imunidade inata, na infância, meninos têm maior inflamação e mais células *natural killer* (NK). Após a puberdade, as mulheres têm maior inflamação e as células NK mantêm-se em maior proporção em homens. Os homens idosos apresentam mais inflamação, e as mulheres têm níveis maiores de IL-10 e células NK. Já na imunidade adaptativa, na infância os meninos têm níveis mais altos de IgA e IgM e maior quantidade de linfócitos T reguladores (Treg). Após a puberdade, as mulheres têm maior número de linfócitos T CD4+ e linfócitos B, níveis mais altos de imunoglobulinas e maior ativação e proliferação de células T, enquanto os homens têm maior número de linfócitos T CD8+ e Treg, o que se mantém nos idosos⁹.

Para otimizar a prática clínica é necessário conhecer, além dos mecanismos moleculares e biomarcadores, os fenótipos das doenças alérgicas, bem como a diferença na distribuição delas entre os sexos. Isso é reconhecido como um elemento inovador, pois há evidências científicas de que homens e mulheres não apenas têm diferentes manifestações clínicas para a mesma doença, mas apresentam respostas terapêuticas distintas. Estas podem ser influenciadas por fatores biológicos (hormonais, orgânicos) e socioculturais (adesão ao tratamento, trabalho, poder aquisitivo)¹⁰.

Aspectos relacionados ao gênero devem se tornar parâmetros essenciais em alergologia para a estratificação diagnóstica e terapêutica, associados

aos aspectos moleculares, genéticos e epigenéticos. Doenças alérgicas altamente prevalentes como asma, alergia alimentar, dermatite atópica (DA), rinite alérgica (RA) e conjuntivite alérgica (CA) têm evidentes distinções na distribuição entre homens e mulheres¹⁰.

Aspectos epidemiológicos

Durante a infância (0-10 anos), a prevalência da RA é maior em meninos do que em meninas. Ao contrário, na adolescência (11-17 anos) a prevalência é maior nas meninas. No entanto, em adultos (18-79 anos), não há diferença na prevalência entre os sexos. O mesmo padrão ocorre, ainda mais pronunciado, quando há coexistência de asma e RA¹¹.

A exposição e sensibilização a alérgenos intradomiciliares é fator de risco para desenvolvimento de doenças alérgicas. No Brasil, diversos estudos têm demonstrado que a sensibilização a ácaros da poeira e baratas é dominante nos pacientes com asma e/ou RA. Isso pode ser explicado pelo alto grau de exposição aos alérgenos dos ácaros nos lares. A maior parte das casas dos pacientes alérgicos aos ácaros com asma e/ou RA no Brasil apresentou concentrações de alérgenos superiores a 10 µg/g de poeira em pelo menos um local¹².

Uma análise recente realizada em 4.520 adolescentes de 13-14 anos mostrou que as meninas têm maior prevalência de RA quando comparadas aos meninos, mas também de RCA, asma, conjuntivite alérgica (CA) e dermatite atópica (DA) (Figura 1A). Contudo, a sensibilização alérgica aos testes cutâneos é maior em meninos do que em meninas (Figura 1B). Foi observado que monossensibilização é mais frequente em meninas, enquanto polissensibilização é mais comum em meninos¹³. Em outros estudos, o padrão de sensibilização alérgica encontrado foi semelhante, tendo os meninos maiores índices de positividade no teste cutâneo alérgico (TCA) do que as meninas (50,1% *versus* 37,1%¹⁴; 57% *versus* 45%¹⁵). Em São Paulo, foram avaliados 996 adolescentes da mesma idade e 41,2% dos meninos tinham TCA positivo para pelo menos um alérgeno, enquanto 58,6% das meninas apresentaram sensibilização (OR = 1,21; IC 95% = 0,94-1,56; p = 0,16)¹⁶.

Outro inquérito epidemiológico observou que todos os sintomas de alergia ocular pesquisados, como prurido ocular, lacrimação, sensibilidade à luz e sensação de areia nos olhos foram significativamente

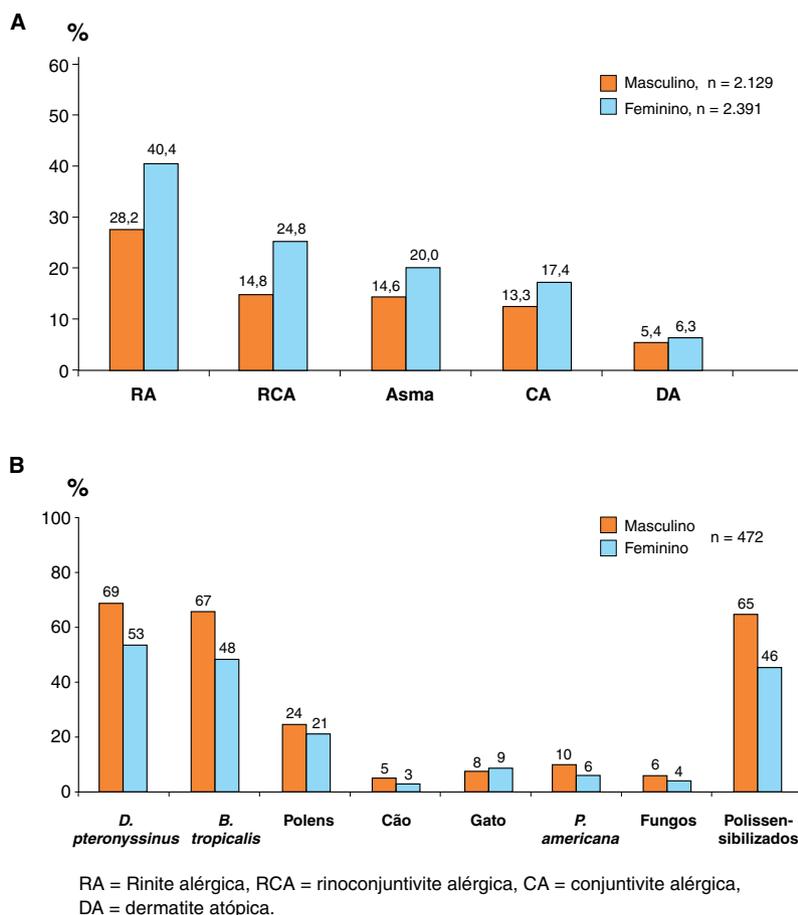
mais prevalentes em adolescentes do sexo feminino¹⁷. Há carência de dados internacionais sobre a prevalência de alergia ocular como entidade independente. Uma vez que grande parte dos pacientes apresenta sintomas oculares associados, muitos dos dados referentes à epidemiologia das alergias oculares são provenientes de estudos em RA. Diferentes termos utilizados, tais como rinoconjuntivite e febre do feno, dificultam a avaliação de dados epidemiológicos com relação aos sintomas oculares¹⁸.

Pesquisas atuais mostram uma tendência à mudança na prevalência dos sintomas de RCA e CA em relação ao sexo, em que na infância são mais frequentes nos meninos e, após a puberdade, nas meninas^{11,19}.

O impacto do sexo na asma varia consideravelmente da infância para a adolescência e idade adulta²⁰. Durante a infância, ser do sexo masculino é um fator de risco para asma devido ao menor diâmetro e maior tônus das vias aéreas, e os meninos apresentarem menores fluxos pulmonares durante o primeiro ano de vida. Na faixa etária de 6 a 7 anos, o risco de asma foi 2,4 vezes maior no sexo masculino²¹. Na adolescência, essa tendência se inverte. Rinite alérgica em adolescentes obesas pode ser um fator de risco para sibilância²². Padrões semelhantes foram observados nos trópicos, em que há um predomínio nos meninos que se equilibra gradualmente durante a infância e a melhora dos sintomas é comum, porém, menos provável se dois fenótipos alérgicos coexistem (por exemplo, asma e DA)²³.

Além das diferenças hormonais, os sexos também diferem quanto ao desenvolvimento e a função pulmonar. No sexo masculino há relativa lentidão no desenvolvimento das vias aéreas quando comparado com o aumento dos volumes pulmonares. Já no sexo feminino, o crescimento das vias aéreas e o aumento do volume pulmonar são proporcionais, consequentemente com maiores fluxos aéreos, o que é uma vantagem principalmente na sibilância desencadeada por infecções virais²⁴. Na puberdade essas diferenças se revertem com a aceleração de todos os índices de função pulmonar no sexo masculino^{25,26}.

Em Santa Maria, RS, foi observado predomínio de asma ativa, asma de maior gravidade, broncoespasmo induzido por exercício e tosse noturna entre as mulheres²⁷. Em Cuiabá, MT, também houve associação entre sexo feminino e asma²⁸.

**Figura 1**

Doenças alérgicas e sensibilização alérgica em adolescentes de acordo com o sexo. **A:** Prevalência das doenças alérgicas de acordo com o sexo (n = 4.520), estudo realizado em adolescentes de 13-14 anos de Curitiba. **B:** Padrão de sensibilização alérgica aos testes cutâneos de acordo com o sexo (n = 472) Adaptado de Rosário CS.¹³

A prevalência de asma muda de acordo com o sexo, da infância (predominância masculina) à adolescência e vida adulta (predominância feminina), porém, esta distribuição na RA e CA ainda não está clara. Há evidências de que para RA também ocorre esta mudança^{29,30}.

Em pacientes com RCA, os meninos apresentam mais inflamação conjuntival do que as meninas³¹. Em estudo brasileiro, identificou-se que a razão entre pacientes masculinos e femininos para a prevalência de RCA e asma coexistentes foi de 1,65 (IC 95% = 1,52-1,78) em crianças; 0,61 (0,51-0,72)

em adolescentes; e 1,03 (0,79-1,35) em adultos¹⁶. Estes estudos reportaram predominância do sexo masculino na associação entre asma e RA na infância e no sexo feminino na adolescência.

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele altamente prevalente na infância e envolve diversos mecanismos imunológicos e genéticos que interagem entre si. Dados mundiais sobre a prevalência da DA foram obtidos pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, em que foram avaliados 187.943 escolares (6 e 7 anos de idade) e 302.159 adolescentes (13 e 14 anos) de

153 centros localizados em 56 países, com resultados variáveis, oscilando de 1,5% no Irã a 20,9% na Suécia para os escolares, e entre 1,3% na China e 19,4% na Etiópia para os adolescentes³². Na América Latina e no Brasil os valores foram intermediários³³. Em São Paulo, observou-se prevalência do eczema em meninas adolescentes maior do que em meninos (OR = 1,9; IC 95% = 1,4-2,6; $p < 0,05$)¹⁵. Quanto ao sexo, acredita-se que a DA tenha distribuição equivalente nas crianças, porém, seja mais frequente nas mulheres quando adultas²⁸.

No geral, a pele das meninas é mais hidratada e responde melhor a emolientes. Meninos usam hidratante e medicações tópicas menos frequentemente do que meninas, o que pode interferir no controle dos sintomas, mas as meninas tendem a utilizar mais cosméticos e tecidos sintéticos, o que pode prejudicar a integridade da barreira cutânea³⁴.

O estudo MeDALL (*Mechanisms of the Development of Allergy*) mostrou maior prevalência de asma, rinite e multimorbidade respiratória em meninos antes da puberdade, e prevalência equilibrada após a puberdade³⁵. Multimorbidade é a presença de uma ou mais doenças ou condições clínicas coexistentes com uma doença primária ou os efeitos dessas doenças adicionais. Quando o órgão primário não é conhecido, o termo multimorbidade deve ser utilizado em vez de comorbidade. Nas doenças alérgicas, o termo deve ser multimorbidade. Esse termo foi desenvolvido a partir de um projeto iniciado pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica que visava avaliar as comorbidades da RA, uma vez que raramente esta é observada isoladamente e deve ser considerada no contexto de doença alérgica sistêmica associada a várias condições clínicas, como asma, otite crônica serosa, sinusite, hipertrofia linfóide com apneia do sono, alterações no sono e consequentes efeitos comportamentais e educacionais^{36,37}.

A urticária crônica é mais prevalente em mulheres de meia idade, com possíveis diferenças na frequência de algumas urticárias induzidas³⁸. Anafilaxia por todas as causas tem sido reportada com maior frequência em mulheres adultas do que em homens, e essa predominância aparece após a puberdade. No entanto, não há diferenças entre os sexos na anafilaxia fatal³⁹. A gestação influencia o curso da asma e da DA, no entanto, um número igual de mulheres tem os sintomas de asma e DA piores, mantidos e melhores durante a gestação. O curso das doenças alérgicas varia imprevisivelmente

durante a gestação, enquanto terapias de reposição hormonal em mulheres após a menopausa podem ter influência favorável no curso da asma⁴⁰.

Possíveis explicações

No primeiro ano de vida, as taxas de sensibilização alérgica (produção de IgE específica) são significativamente maiores em indivíduos do sexo masculino, assim como os níveis séricos de IgE total. Nessa faixa etária, níveis séricos de IgE total parecem sofrer forte influência genética e podem não predizer níveis de IgE total no mesmo indivíduo mais tardiamente,³³ embora espere-se que os níveis de IgE total aumentem com a idade⁴¹. Apesar de as taxas de sensibilização alérgica aumentarem com a idade nas meninas, os níveis aumentados de IgE e a prevalência de sensibilização nos meninos mantêm-se até a adolescência. Após a puberdade, acredita-se que os níveis séricos de IgE total e IgE alérgico-específica em homens permaneçam maiores ou comparáveis aos das mulheres. Na fase adulta, níveis de IgE diminuem em ambos os sexos. Além das mudanças ocorridas durante a vida, os níveis de IgE também sofrem influência dos ciclos menstruais, sugerindo participação de hormônios sexuais na regulação dos níveis de IgE⁴².

Experimentos em roedores confirmam efeitos do estrogênio na ativação de mastócitos e na sensibilização alérgica, enquanto a progesterona pode suprimir a liberação de histamina, mas potencializar a indução IgE. A dehidroepiandrosterona pode antagonizar a produção de citocinas Th2, mas os efeitos da testosterona e outros hormônios andrógenos não são bem estabelecidos⁴⁰.

Outros processos que sofrem a influência de hormônios sexuais, inibidora ou estimulante, são: expressão de receptores de reconhecimento de patógenos; ativação de células linfóides inatas; formação, maturação e migração tecidual de células dendríticas; apresentação de alérgenos, desenvolvimento e diferenciação de células T; produção de citocinas (interleucinas 6, 8, 10, 12); desgranulação de mastócitos dependente e não dependente de IgE; desenvolvimento e resposta das células B; e resposta a infecções⁴².

Hormônios sexuais também estão presentes no leite materno, e meninos e meninas respondem de maneira distinta a eles. A composição do leite materno pode diferir entre lactantes que tiveram filhos meninos e meninas. Um estudo mostrou que meninas amamentadas com leite com altas concentrações de leptina e insulina estavam mais propensas a

desenvolver possível asma com 3 anos de idade, sugerindo um possível papel no desenvolvimento da asma para os hormônios, considerando diferenças de gênero⁴³.

Homens e mulheres têm diferentes estilos de vida, quanto à escolha de profissões específicas, ao tipo de esportes que praticam, ao uso de medicações hormonais e à qualidade da alimentação. As células imunológicas (linfócitos, monócitos, eosinófilos e mastócitos) expressam receptores hormonais e podem, portanto, ser altamente influenciadas por hormônios endógenos e exógenos, os quais sofrem flutuações nas mulheres¹.

Embora na infância mais meninos apresentem asma, isto muda rapidamente durante o desenvolvimento sexual das meninas, levando à predominância feminina vitalícia nas doenças alérgicas. Um aspecto de sexo, por exemplo, é que a obesidade colabora para o desenvolvimento de asma nas meninas e não nos meninos da mesma idade. A testosterona aparenta ter papel protetor, enquanto o estrogênio agrava a asma. Este fenômeno acompanha as mulheres durante a vida, começando com a menarca, continuando com o uso de contraceptivos orais, gestação e, finalmente, com a terapia de reposição hormonal. Além disso, as mulheres estão mais expostas a toxinas ambientais, como fumaça de tabaco. Os efeitos do sexo na asma são documentados na epidemiologia, fisiopatologia e aumento de sintomas. Como resultado, medicações alternativas para asma são mais prescritas para pacientes asmáticas⁴⁴.

As terapias de substituição hormonal são indispensáveis na vida das mulheres modernas, em termos de planejamento familiar, fertilização *in vitro* e estratégias antienvhecimento. A substituição hormonal é utilizada não apenas para permanecer jovem, mas também para evitar diminuições nos níveis de hormônios, que são fatores de risco para osteoporose. Esta suplementação exógena de hormônios não-fisiológica parece ser gatilho para hipersensibilidades, que são caracterizadas por sintomas irregulares: enxaqueca, dores articulares, eczema, dispneia e dermatite “acne-like” foram descritos⁴⁵.

Além disso, reações imunomediadas são causas de abortos de repetição. Estas conexões são raramente consideradas hoje em dia, pois não há interação e intercâmbio funcionais entre alergistas e ginecologistas⁴⁵.

Em relação ao ambiente de trabalho, o qual é essencialmente determinado pelo ambiente e cultura,

há exposição a alérgenos ocupacionais. Os tópicos relacionados ao sexo incluem empregos de meio período, dois ou mais empregos, cuidados com crianças e idosos e “profissões femininas”, como enfermagem, indústria têxtil, produção alimentícia e cabeleireiros. Estas atividades profissionais prejudicam a barreira cutânea, levando a risco de sensibilização a alérgenos ambientais e de contato, especialmente nas mãos⁴⁵.

Portanto, pode-se concluir que o tipo de profissão claramente determina o alérgeno relevante. Por exemplo, mulheres são mais frequentemente afetadas por doenças ocupacionais de pele e procuram atendimento médico mais precocemente do que os homens. Há uma conexão entre doenças pulmonares obstrutivas, dentre elas alveolite alérgica extrínseca, que tipicamente é causada por alérgenos diferentes em mulheres e homens. Entre os desencadeantes de hipersensibilidade ocupacional, encontram-se pelo de animais e a maior parte dos cuidadores de animais é composta por mulheres. Estas alergias ocupacionais frequentemente causam dias de ausência no trabalho e, eventualmente, a mudanças na profissão. O tempo perdido para que seja realizado o treinamento para uma nova profissão é um problema econômico para o indivíduo afetado e para a sociedade⁴⁵.

A pele humana possui uma rica comunidade de microrganismos e há grandes variações de sua composição de acordo com a idade, sítio e período de análise. Diferentemente da microbiota intestinal, a população de bactérias na pele é composta por poucas espécies, incluindo *Staphylococcus spp.*, e os gêneros *Corynebacterium* e *Propionibacterium*, que representam mais de 60% das bactérias da pele. A distribuição destas bactérias na pele é influenciada pelo grau de hidratação, via de parto, poluição, exposição à radiação ultravioleta, hormônios sexuais, dieta, entre outros. Não só a pele, mas todo o corpo humano é colonizado por uma grande diversidade de microrganismos. Esse vasto ecossistema microbiano interage intimamente com seu hospedeiro humano, desempenhando funções metabólicas essenciais, como fermentação de polissacarídeos e biossíntese de vitaminas que afetam múltiplos aspectos da fisiologia do hospedeiro, inclusive, a ativação e o desenvolvimento do sistema imunológico. Por isso, compreender esta complexa interface que envolve a microbiota (microrganismos e seus subprodutos), receptores e células especializadas é fundamental para o entendimento dos mecanismos de tolerância ou desequilíbrio imunológico, os quais estão respec-

tivamente ligados ao estado fisiológico de saúde ou aos processos fisiopatológicos de diversas doenças, sobretudo aquelas de mecanismo imunológico⁹.

Conclusão

As doenças alérgicas são mais prevalentes nos meninos na infância e nas meninas após a puberdade. Para o sucesso do tratamento, é importante conhecer o indivíduo a ser tratado, levando em consideração seus aspectos biológicos, psicológicos, socioeconômicos e práticos, realizando uma abordagem personalizada. Estes conhecimentos podem facilitar a identificação de pacientes respondedores a tratamentos específicos, bem como o controle de outras situações que possam levar ao aparecimento de sintomas. Indivíduos do gênero masculino e feminino apresentam padrões distintos de distribuição das doenças alérgicas durante a vida, com influência dos hormônios sexuais, e respondem de maneiras diferentes ao tratamento.

Referências

1. Franconi F, Campesi I, Colombo D, Antonini P. Sex-Gender variable: methodological recommendations for increasing scientific value of clinical studies. *Cells*. 2019;8(5):476. doi: 10.3390/cells8050476.
2. Canonica GW, Ferrando M, Baiardini I, Puggioni F, Racca F, Passalacqua G, et al. Asthma: personalized and precision medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18:51-8. doi: 10.1097/ACI.0000000000000416.
3. Heffler E, Canonica GW, Diamant Z, Fonseca J, Malinovschi A. Personalized approach to severe asthma. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2465172. doi: 10.1155/2018/2465172.
4. Roth-Walter F, Adcock IA, Benito-Villalvilla C, Bianchini R, Bjermer L, Caramori G, et al. Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper. *Allergy*. 2019;74:432-48. doi: 10.1111/all.13642.
5. Solé D, Sano F, Rosário NA, Antila MA, Aranda CS, Chong Neto HJ, et al. Guia prático de atualização: medicamentos biológicos no tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(3):207-58. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20190035>.
6. Kuntz TM, Gilbert JA. Introducing the microbiome into precision medicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38:81-91. doi: 10.1016/j.tips.2016.10.001.
7. Vemuri R, Sylvia KE, Klein SL, Forster SC, Plebanski M, Eri R, et al. The microgenderome revealed: sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility. *Semin Immunopathol*. 2019;41:265-75. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0716-7>.
8. Chong-Neto HJ, Pastorino AC, Melo ACCDB, Medeiros D, Kuschnir FC, Alonso MLO, et al. A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(4):406-20. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20190055>.
9. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90.
10. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Di Silvestre D, Ginaldi L. Sex and gender aspects for patient stratification in allergy prevention and treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1535. <https://doi.org/10.1016/j.iaip.2018.08.008>.
11. Frohlich M, Pinart Gilberga 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. doi: 10.1186/s13601-017-0176-5.
12. Rosario-Filho NA, Jacob CM, Sole D, Condino-Neto A, Arruda LK, Costa-Carvalho B, et al. Pediatric allergy and immunology in Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(4):402-9. <https://doi.org/10.1111/pai.12069>.
13. Rosario CS. Fatores associados à conjuntivite alérgica em adolescentes de Curitiba, Paraná [dissertação]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2018. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/65989>.
14. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(11):941-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00279.x.
15. Pastorino AC. Estudo da prevalência de asma e doenças alérgicas, da sensibilização a aeroalérgenos e da exposição aos fatores de risco em escolares de 13-14 anos na região oeste da cidade de São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-22032006-225713/publico/TESEPASTORINO.pdf>;
16. Pastorino AC, Kuschnir FC, Arruda LK, Casagrande RR, de Souza RG, Silveira HH, 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. doi: 10.1157/13115665
17. Geraldini M, Chong Neto HJ, Riedi CA, Rosário NA. Epidemiologia da alergia ocular e comorbidades em adolescentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(4):354-60. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.01.001>.
18. Rosario N, Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:471-6. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834a9676.
19. Keller T, Hohmann C, Standi M, Wijga AH, Gehring U, Melén E, et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty – a study by MeDALL. *Allergy*. 2018;73(3):602-14. doi: 10.1111/all.13312.
20. Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex differences in factors associated with childhood – and adolescent-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(1):45-54. doi: 10.1164/rccm.200412-1738OC.
21. Casagrande RRD, Pastorino AC, Souza RGL, Leone C, Solé D, Jacob CMA. Asthma prevalence and risk factors in schoolchildren of the city of São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2008;42(3):517-23. doi: 10.1590/s0034-89102008000300018.
22. Kalm-Stephens P, Nordvall L, Janson C, Neuman A, Malinovschi A, Alving K. Different baseline characteristics are associated with incident wheeze in female and male adolescents. *Acta Paediatr*. 2020 Mar 18. doi: 10.1111/apa.15263 [epub ahead of print].
23. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, Soh JY, Sánchez-Borges M, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J*. 2016;9(20):1-44. doi: 10.1186/s40413-016-0110-7.
24. Horner CC, Strunk RC. Age-related changes in the asthmatic phenotype in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(3):295-9. doi: 10.1097/MOP.0b013e32809913a2.
25. Almqvist C, Worm M, Leynaert B, working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy*. 2008;63(1):47-57. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x.
26. Koper I, Hufnagl K, Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma – Secondary publication and update. *World Allergy Organ J*. 2017;10(46):1-7. doi: 10.1186/s40413-017-0177-9.

27. Cassol VE, Solé D, Menna-Barreto SS, Teche SP, Rizzato TM, Maldonado M, et al. Prevalência de asma em adolescentes urbanos de Santa Maria, RS. Projeto ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Bras Pneumol.* 2005;31(3):191-6. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000300003>.
28. Jucá SCBMP, Takano OA, Moraes LSL, Guimarães LV. Prevalência e fatores de risco para asma em adolescentes de 13 a 14 anos do Município de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2012;28(4):689-97. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000400008>.
29. Pinart M, Keller T, Reich A, Fröhlich M, Cabieses B, Hohmann C, et al. Sex-related allergic rhinitis prevalence switch from childhood to adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(4):224-35. doi: [10.1159/000464324](https://doi.org/10.1159/000464324).
30. Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Arshad SH. Gender and Atopy influences on the natural history of rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(1):7-12. doi: [10.1097/ACI.0b013e32834ecc4e](https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834ecc4e).
31. Gelardi M, Leo ME, Quaranta VN, Iannuzzi L, Tripodi S, Quaranta N, et al. Clinical characteristics associated with conjunctival inflammation in allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:387-91. doi: [10.1016/j.jaip.2015.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.01.006).
32. 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. doi: [10.1016/j.jaci.2007.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.004).
33. Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BAP, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):30-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.05.002>.
34. Ballardini N, Kull I, Söderhäll C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):588-94. doi: [10.1111/bjd.12196](https://doi.org/10.1111/bjd.12196).
35. Hohmann C, Keller T, Gehring U, Wijga A, Standi M, Kull I, et al. Sex-specific incidence of asthma, rhinitis and respiratory multimorbidity before and after puberty onset: individual participant meta-analysis of five birth cohorts collaborating in MeDALL. *BMJ Open Respir Res.* 2019. doi: [10.1136/bmjresp-2019-000460](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000460).
36. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momass I, et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:388-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.940>.
37. Cingi C, Gevaert P, Mösges R, Rondon C, Hox V, Rudenko M, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:17. doi: [10.1186/s13601-017-0153-z](https://doi.org/10.1186/s13601-017-0153-z).
38. Cassano N, Colombo D, Bellia G, Zagni E, Vena GA. Gender-related differences in chronic urticaria. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151:544-52.
39. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1169-78. doi: [10.1016/j.jaip.2017.06.031](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.031).
40. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2008;63:1418-27. doi: [10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x).
41. Rosario CS, Cequinel TF, Rossette D, Silva AG, Pires IAT, Lazzanha LFF, et al. Níveis séricos de IgE total em pacientes asmáticos. *J Paran Pediatr.* 2017;18(3):61-4.
42. Leffler J, Stumbles PA, Strickland DH. Immunological processes driving ige sensitisation and disease development in males and females. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1554. doi: [10.3390/ijms19061554](https://doi.org/10.3390/ijms19061554).
43. Chan D, Becker AB, Moraes TJ, Mandhane PJ, Sears MR, Turvey SE, et al. Sex-specific association of human milk hormones and asthma in the CHILD cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Jul;31(5):570-3. doi: [10.1111/pai.13219](https://doi.org/10.1111/pai.13219). Epub 2020 Mar 2. PMID: 31954068.
44. Untersmayr E, Jensen AN, Walch K. Sex hormone allergy: clinical aspects, causes and therapeutic strategies – Update and secondary publication. *World Allergy Organ J.* 2017;10(45):1-6. doi: [10.1186/s40413-017-0176-x](https://doi.org/10.1186/s40413-017-0176-x).
45. Jensen-Jarolim E. Gender effects in allergology – Secondary publications and update. *World Allergy Organ J.* 2017;10(47):1-3. doi: [10.1186/s40413-017-0178-8](https://doi.org/10.1186/s40413-017-0178-8).

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

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



Síndrome de Hiper IgD: espectros clínicos, achados genéticos e condutas terapêuticas

Hyper-IgD syndrome: clinical spectrum, genetic findings, and therapeutic approaches

Alex Isidoro Ferreira Prado^{1,2}, Fabio Fernandes Morato Castro¹, Jorge Kalil¹,
Myrthes Toledo Barros¹, Leonardo Oliveira Mendonça^{1,2}

RESUMO

A deficiência de mevalonato quinase (MVK; MIM #142680; ORPHA #343) é uma doença genética, espectral, rara, associada a mutações ao longo do gene MVK causando distúrbios na síntese do colesterol, que culminam em: inflamação sistêmica com febre, adenopatia, sintomas abdominais e outros achados clínicos. Enquanto no polo leve da doença os achados mais comuns são febres recorrentes com linfadenopatia, no polo mais grave adiciona-se o acometimento do sistema nervoso central (meningites assépticas, vasculites e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor) e do sistema hematopoiético (síndrome de ativação macrofágica). Apesar de inúmeras terapêuticas, os bloqueadores da interleucina-1 ainda são os únicos medicamentos capazes de controlar a doença e de impedir a evolução para amiloidose. Os estudos atuais visam tentar novos tratamentos, como o transplante de células-tronco hematopoiéticas, ou mesmo a terapia gênica.

Descritores: Imunoglobulina D, deficiência de mevalonato quinase, doenças hereditárias autoinflamatórias.

ABSTRACT

Mevalonate kinase deficiency (MVK; MIM #142680; ORPHA #343) is a rare spectral genetic disorder linked to mutations along the MVK gene leading to impaired cholesterol synthesis, clinically observed as systemic inflammation with fever, adenopathy, abdominal manifestations, and other clinical findings. While on mild forms recurrent fever with lymphadenopathy is commonly observed, severe forms add to that neurological (aseptic meningitis, vasculitis, and neuropsychomotor developmental delay) and hematopoietic involvement (macrophage activation syndrome). Despite of several therapeutic approaches, blocking interleukin-1 is the only effective method to control the disease and prevent the development of systemic amyloidosis. Ongoing studies aim to test new treatments, such as hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy.

Keywords: Immunoglobulin D, mevalonate kinase deficiency, hereditary autoinflammatory diseases.

Introdução

A deficiência de mevalonato quinase (DMQ - MIM #142680; ORPHA #343) ou síndrome de Hiper IgD (SHID) compõe um grupo de doenças espectrais inseridas no grupo das síndromes autoinflamatórias. Descrita pela primeira vez em 1984, por van der Meer e cols.¹, como uma síndrome febril com hipergamaglobulinemia IgD, geneticamente é caracterizada por mutações ao longo do gene MVK responsável

pela codificação da proteína mevalonato quinase. Sua herança é autossômica recessiva, e 80% dos pacientes carregam a mutação V377I. Apesar disso, a grande maioria dos pacientes com a doença são heterozigotos compostos².

A proteína mevalonato quinase atua na via do metabolismo dos colesterolis e dos isoprenoides, tendo

1. Universidade de São Paulo, Departamento de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital 9 de Julho, Ambulatório de Doenças Raras - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 11/05/2020, aceito em: 12/09/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):325-31.

como função transformar o mevalonato, oriundo da molécula β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), em um isoprenoide que poderá ser convertido posteriormente para colesterol em nível celular ou adicionado a proteínas. Determinadas enzimas, como a farnesil transferase, são responsáveis pela prenilação de proteínas – adição de cadeias lipídicas isoprenoides nas proteínas, modificando sua conformidade e função³. Quando ocorre redução dos isoprenoides, um grupo pequeno de GTPases é afetado negativamente, incluindo Rac1 e RhoA. Em um estudo com células humanas viu-se que níveis reduzidos de RhoA por ausência de prenilação mantinha a atividade de GTP elevada com síntese de proteína quinase B e, por consequência, maior síntese de RNAm de interleucina 1B (IL1-b)^{2,4,5}. Portanto, tais alterações demonstram que a enzima mevalonato quinase desempenha um importante papel no mecanismo da inflamação, e que sua ausência qualitativa ou quantitativa está associada à elevação de IL1 β ⁶. A Figura 1 traz um esquema representativo da fisiopatologia da formação da interleucina 1 derivada do gene MVK.

Clinicamente, a DMQ possui dois polos principais que se relacionam com a gravidade e a atividade enzimática da MVK: em um polo de gravidade moderada, a síndrome de hiper IgD (SHID), no qual a atividade da MVK está entre 1% a 10% do normal, e a acidúria mevalônica (AM), polo mais grave em que a atividade da MVK está inferior a 1%⁷. A maioria dos casos descritos localiza-se na Europa Ocidental, com aproximadamente 60% ocorrendo em holandeses e franceses⁸. Ainda não há dados brasileiros sobre a prevalência da doença que, apesar de rara, deve ser subdiagnosticada em nível mundial.

Este trabalho propõe-se a revisar os principais achados clínicos, laboratoriais e genéticos, bem como as opções terapêuticas disponíveis.

Material e métodos

Foram feitas buscas nas redes de dados PubMed, Bireme e Cochrane, utilizando ou Hiper IgD (*hyper igd*) ou Deficiência de mevalonato quinase (*Mevalonate kinase deficiency*), sem uso de qualquer filtro. Os

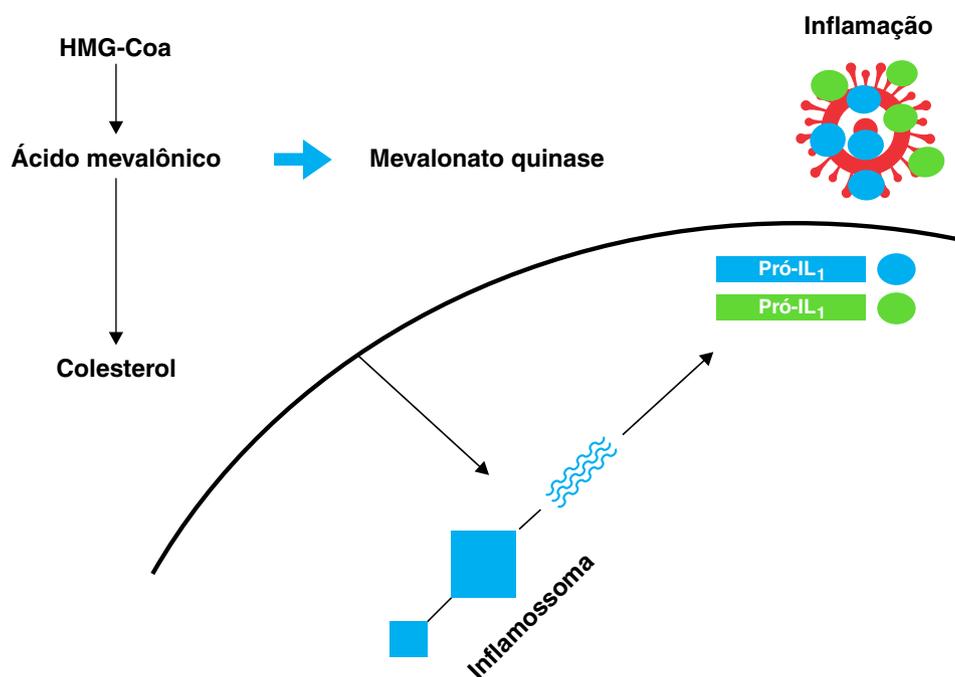


Figura 1

Esquema ilustrativo da ativação do inflamossoma intracelular a partir do defeito de metabolização da HMG-Coa da ausência de mevalonato quinase. O colesterol funciona como um DAMP (padrões moleculares associados a perigo) que culmina com a produção excessiva de IL1 β

seguintes temas, isolados ou em conjunto, foram considerados na seleção dos artigos: diagnóstico clínico, diagnóstico laboratorial, diagnóstico genético, tratamento clínico, transplante de medula óssea, terapia gênica e prognóstico. Os resultados foram descritos de forma narrativa, com revisão crítica dos principais tópicos levantados.

Resultados

Diagnóstico clínico

Até o momento desta publicação, a DMQ não apresenta critérios diagnósticos clínicos. Caracteristicamente, afeta igualmente ambos os sexos, mas seus sintomas e duração variam entre cada indivíduo e em cada espectro clínico, sendo que os sintomas mais graves apresentam-se na forma da AM. As manifestações imunológicas ocorrem como picos de inflamação sistêmica recorrentes com intervalos livres de sintomas. As manifestações clínicas principais são febre, acompanhada de surtos de adenopatia, faringites, dores abdominais, artrites e lesões cutâneas. Os desencadeantes desse processo autolimitado podem variar, mas sabe-se que a vacinação é um dos principais gatilhos conhecidos. Contudo, apesar da imunização ser identificada como 70% dos gatilhos nas DMQ, o procedimento mostra-se seguro nestes pacientes⁹⁻¹¹.

A febre pode chegar a 40 °C, com duração de 3 a 7 dias; tem início precoce, podendo manifestar-se nos primeiros dias após o nascimento, incluindo como diagnósticos diferenciais as sepses neonatais e, na grande maioria das vezes, os sintomas iniciam-se antes do primeiro ano de vida¹². Estes episódios febris apresentam boa resposta quando tratados com corticoides e anti-inflamatórios.

A adenopatia é o segundo achado clínico mais comum, acometendo as cadeias cervicais, e admite diagnósticos diferenciais como as síndromes “*mono-like*”. As erupções cutâneas variam em sua apresentação, e se manifestam como exantema morbiliforme, máculo-papulares, urticariformes, eritema nodoso, placas similares às celulites, erupções purpúricas como Henoch-Schölein e até úlceras em mucosas oral e vaginal em 50% dos casos¹³.

A dor abdominal é uma das manifestações mais incapacitantes e de grande impacto na qualidade de vida. Acompanha muitas vezes diarreia, podendo confundir pela manifestação similar a uma doença inflamatória intestinal. Em alguns casos, os pacientes são submetidos a laparotomias, sem quaisquer acha-

dos importantes. Outro achado comum é a adenopatia mesentérica¹⁴.

As artralguas são vistas em períodos de crise, e mais raramente os pacientes podem apresentar artrite deformante de grandes articulações.

A AM apresenta as mesmas manifestações descritas acima, adicionando comprometimento neurológico grave. Pode ocorrer atraso no desenvolvimento, atrofia cerebelar, ataxia, dismorfismo facial e miopatia. Alguns casos na literatura também descrevem alterações oculares, como retinite pigmentosa, uveíte e esclera azul. Neste polo também é possível a evolução para amiloidose (em menos de 3% dos casos) e complicações graves, como síndrome de ativação macrofágica^{2,13,15}. A Tabela 1 resume todos os achados clínicos encontrados na DMQ.

Diagnóstico laboratorial

Alterações laboratoriais gerais e específicas

A análise laboratorial do paciente com DMQ independe do seu polo clínico, e deve ser feita durante e fora do momento da crise, como na maioria das doenças autoinflamatórias. No momento da crise febril, ocorre elevação de polimorfonucleares (leucocitose com neutrofilia) e aumento das provas inflamatórias que, no geral, apresentam-se normais fora dos períodos de crise. Durante a atividade de doença é possível constatar o aumento de marcadores inflamatórios de fase aguda, como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR), ferritina e substância amiloide A (SAA), que devem idealmente ser dosados também em momentos nos quais o paciente encontra-se assintomático¹⁶. A dosagem das imunoglobulinas demonstra a elevação policlonal de IgA, IgD, e até IgM, auxiliando na investigação. Entretanto, em 10% dos casos o valor de IgD pode ser normal, e sua medição sérica isolada não confirma o diagnóstico na ausência da mutação. Além disso, o aumento desta imunoglobulina pode ser vista em outras síndromes, como a síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (PFAPA)¹⁷.

A dosagem sérica de colesterol não é de grande valia, mas pode demonstrar valores reduzidos durante crises; por outro lado, a dosagem do ácido mevalônico urinário traz grande especificidade em pacientes no polo mais grave da doença (AM), e auxilia como triagem de pacientes candidatos ao estudo genético com 90% de especificidade².

Alterações histopatológicas

Apesar da constelação de manifestações dermatológicas, a biopsia de pele habitualmente não traz alterações específicas que permitam diferenciar a DMQ de outras doenças autoinflamatórias, nem segregar os polos da doença. Estudos dermatológicos demonstram como principais achados histopatológicos a presença de dermatose neutrofílica, figuras de leucocitoclasia e alguns histiócitos¹⁸.

Diagnóstico genético

O gene MVK localiza-se no cromossomo 12 (12q24), e com os estudos atuais seu sequenciamento permitiu identificar uma série de mutações, com relevância clínica na DMQ. Mais de 120 variantes já foram encontradas, sendo em sua maioria

de polimorfismos de nucleotídeo único que com mutações missense prejudicam a estabilidade da enzima MVK. Apesar de a herança ser autossômica recessiva, a maioria dos pacientes carrega mutação bialélica no gene MKV, e poucos deles têm apenas uma mutação clínica identificada, mas clinicamente definidos. Mutações que trazem alterações no núcleo da enzima gerada se associam mais frequentemente ao espectro de maior gravidade, provavelmente por instabilidade na estrutura quaternária da MVK, e mutações em substituição de terminal C, como a V377I, geralmente estão associadas ao outro polo da doença (HIDS), e raramente apresentam clínica de AM². A lista com todas as variantes já encontradas ao longo dos 11 exons e introns do gene MVK encontra-se disponível na Internet através do link: <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/>.

Tabela 1

Principais achados clínicos e suas características encontrados nos pacientes com deficiência de mevalonatoquinase ou síndrome de Hiper IgD

Manifestações clínicas	Características
Idade de início dos sintomas	Antes do primeiro ano de vida
Trigger identificado	Vacinação Infecções
Febre	Duração de 3 a 7 dias, no geral 40 °C
Linfadenopatia	Cervical ou abdominal, geralmente dolorosa
Abdominais	Dor abdominal com comprometimento da qualidade de vida Diarreia Adenite mesentérica
Pele	Exantema morbiliforme Placas urticaformes erisipela-like Púrpura de Henoch-Scholein Úlceras bipolares
Articulares	Artralgia durante crise Deformidade articular – mais raramente
Neurológicas	Ataxia cerebelar Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor
Outros	Dismorfismo facial Retinite pigmentosa e uveíte Amiloidose Síndrome de ativação macrófágica

Tratamento clínico

Antes da era dos biológicos, os pacientes portadores da doença controlavam suas crises com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, ou mesmo corticoterapia. Apesar da resposta satisfatória em alguns casos, os pacientes que estão no polo mais grave da doença permanecem enfrentando grandes desafios pela condição gerada principalmente pelas alterações neurológicas da AM. O corticoide pode ser administrado durante as crises na dose de 1 mg/kg, trazendo melhora dos sintomas aos pacientes¹⁹. A DMQ não apresenta boa resposta ao uso da colchicina, pouco controle das febres e das crises abdominais, trazendo mais efeitos adversos da medicação do que melhora da qualidade de vida. O uso das estatinas já foi aventado, entretanto, em alguns estudos notou-se piora clínica e desencadeamento das crises com sua administração, sendo, desta forma, abandonada como opção terapêutica²⁰. Com o advento dos monoclonais, os pacientes experimentaram melhor resposta no controle da doença.

O uso de etanercept e adalimumab (anticorpos monoclonais anti-TNF) são considerados primeira linha terapêutica, porém estão associados a resposta parcial². O uso de anti-IL1 é mais eficaz, uma vez que envolve as bases fisiopatológicas da doença. O anankira (antagonista recombinante do receptor de IL-1) vem sendo utilizado de diversas formas, sob demanda ou em doses fixas, apresentando melhor resposta nesta última opção²¹. Já o canakinumab (anticorpo monoclonal humano bloqueador da IL-1 β) demonstrou nos últimos estudos resposta completa em até 50% dos pacientes com menores efeitos adversos, quando comparado ao anankira²²⁻²⁴. Pode ser considerado ainda o uso de tocilizumab (anticorpo monoclonal direcionado contra o receptor da IL-6) apesar de poucos estudos mostrando efetividade²⁵.

Estudos realizados em 2011, após o adequado conhecimento das vias metabólicas do colesterol, permitiram testes com drogas conhecidas como inibidores da farnesiltransferase – tipifarnib e lonafarnib. Tais medicações aumentaram os níveis de colesterol e redistribuíram os compostos intermediários da via do mevalonato quinase com redução da regulação positiva da IL-1²⁶. Ainda menos convincentes, alguns estudos tentaram demonstrar o uso do alendronato no tratamento da DMQ pela melhora clínica em um dos pacientes portadores da doença, e que também apresentava doenças ósseas; entretanto sua vantagem não foi comprovada *in vitro*, mimetizando inclusive alterações bioquímicas vistas na doença em si^{27,28}.

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) pode ser indicado para casos mais graves e refratários à terapia biológica habitual. Em todos os relatos de TCTH, as indicações foram quadro clínico de espectro mais grave, principalmente quadros neurológicos e gastrointestinais refratários tanto ao uso de corticoide sistêmico em doses elevadas, anti-TNF alfa e anti-IL1^{29,30}.

A terapia gênica, agora em estudo para as imunodeficiências, poderia ser uma alternativa futura para a doença, considerando seus mecanismos e o conhecimento atual sobre as alterações no gene MVK. Entretanto, são necessários estudos que possam relacionar as doenças autoinflamatórias e o seu tratamento por meio da genética.

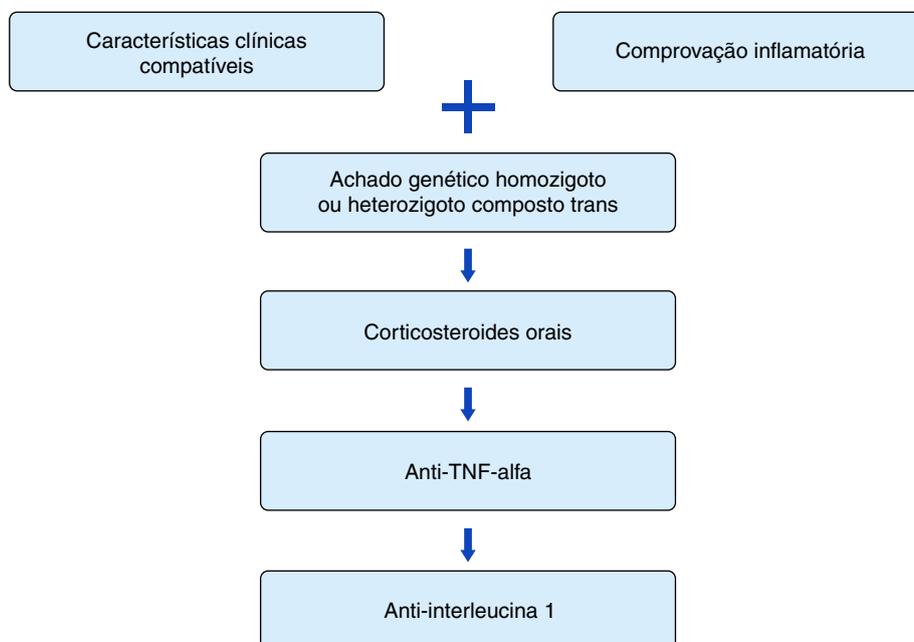
Um fluxograma contendo o diagnóstico e tratamento da DMQ está ilustrado na Figura 2.

Aconselhamento genético

Por se tratar de uma doença genética, é de responsabilidade ética do médico que acompanha o paciente realizar o aconselhamento genético, que deve ser feito em conjunto com médico geneticista. Este procedimento consiste em orientar a família sobre a chance de outra prole herdar a mutação, e resultar em outro membro afetado na família. Deve-se levar em consideração o tipo de mutação encontrada e a forma de herança desta mutação.

Prognóstico

Os pacientes portadores da doença que estão no polo de menor gravidade passam por períodos assintomáticos, reduzindo crises ao longo da adolescência até a idade adulta. Já pacientes portadores da AM terão comprometimento importante da qualidade de vida pelo acúmulo progressivo de alterações neurológicas ao longo da vida. Quando comparado com outras síndromes autoinflamatórias, a DMQ tem sua evolução para amiloidose mais baixa (3% ou menos)^{1,2}. Vale ressaltar a importância do acompanhamento clínico, bem como dos exames laboratoriais do paciente com dosagens de provas inflamatórias durante e fora das crises. Pacientes com elevação constante da SAA devem ser rastreados com biopsia de gordura periumbilical, utilizando o método de coloração com vermelho do congo para o diagnóstico tecidual. Uma vez confirmado este diagnóstico, o paciente terá comprometimentos além dos conhecidos da DMQ, como insuficiência renal e alterações hepáticas³².

**Figura 2**

Fluxograma para diagnóstico e tratamento das síndromes associadas a deficiência de mevalonato quinase

Conclusão

A síndrome de hiper IgD ou deficiência de mevalonato quinase é uma doença rara, espectral que deve ser lembrada como diagnóstico diferencial dentre as síndromes febris recorrentes, as linfadenopatias benignas, as doenças inflamatórias intestinais de início precoce, as doenças neurológicas inflamatórias da infância e as síndromes de ativação macrófágicas. Os achados laboratoriais devem confirmar a inflamação sistêmica, mas são inespecíficos. O achados de elevação sérica de imunoglobulina D e de acidúria mevalônica na urina são sugestivos, mas não exclusivos da síndrome. O diagnóstico final é através dos achados genéticos de mutações bialélicas no gene MVK, e também têm importante função na orientação genética familiar. Até este momento, o único tratamento eficaz é através do bloqueio de interleucina 1.

Referências

1. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet*. 1984;1(8386):1087-90.
2. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:101-10.
3. Gabor KA, Fessler MB. Roles of the mevalonate pathway and cholesterol trafficking in pulmonary host defense. *Curr Mol Pharmacol*. 2017;10(1):27-45.
4. van der Burgh R, Pervolaraki K, Turkenburg M, Waterham HR, Frenkel J, Boes M. Un-prenylated RhoA contributes to IL-1beta hypersecretion in mevalonate kinase deficiency model through stimulation of Rac1 activity. *J Biol Chem*. 2014;289(40):27757-65.
5. Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichenring M, Gibson KM, et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. *Pediatrics*. 1993;91(5):915-21.
6. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol*. 2013;147(3):197-206.
7. Mandey SHL, Schneiders MS, Koster J, Waterham HR. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. *Human Mutation*. 2006;27(8):796-802.

8. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):30.
9. Haraldsson A, Weemaes CM, De Boer AW, Bakkeren JA, Stoelinga GB. Immunological studies in the hyper-immunoglobulin D syndrome. *J Clin Immunol*. 1992;12(6):424-8.
10. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):301-10.
11. Signa S, Cerinic CM, Toniolo E, Bustaffa M, D'alexandro M, Volp S, et al. OP0260 Vaccination safety and coverage in an Italian cohort of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:211.
12. Padeh S, Berkun Y. Periodic fever syndromes. In: Shoenfeld Y, Cervera , Gershwin ME (eds.) *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Humana Press; 2008. p. 201-7.
13. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(4):539-64.
14. Pieri C, Insalaco A, Taddio A, Barbi E, Lepore L, Tommasini A, et al. Mevalonate kinase deficiency: Various aspects of the same disease. *Medico e Bambino*. 2013;32:501-6.
15. Pieri C, Taddio A, Insalaco A, Barbi E, Lepore L, Ventura A, et al. Different presentations of mevalonate kinase deficiency: A case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:437-42.
16. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology*. 2005;2005(1):74-81.
17. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland M-O, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology*. 2007;46(10):1597-600.
18. Pace S, Bingham J, Royer M. Histopathologic features in a case of hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(Suppl 1):S33-S6.
19. ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of auto-inflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-85.
20. Durel C-A, Aouba A, Bienvenu B, Deshayes S, Coppéré B, Gombert B, et al. Observational Study of a French and Belgian Multicenter Cohort of 23 Patients Diagnosed in Adulthood With Mevalonate Kinase Deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3027-e.
21. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2155-8.
22. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:19.
23. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1908-19.
24. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636-44.
25. Rafiq NK, Lachmann H, Joensen F, Herlin T, Brogan PA. Tocilizumab for the Treatment of Mevalonate Kinase Deficiency. *Case Rep Pediatr*. 2018;2018:3514645.
26. De Leo L, Marcuzzi A, Decorti G, Tommasini A, Crovella S, Pontillo A. Targeting farnesyl-transferase as a novel therapeutic strategy for mevalonate kinase deficiency: In vitro and in vivo approaches. *Pharmacol Res*. 2010;61(6):506-10.
27. Tricarico PM, Girardelli M, Kleiner G, Knowles A, Valencic E, Crovella S, et al. Alendronate, a double-edged sword acting in the mevalonate pathway. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):4238-42.
28. Cantarini L, Vitale A, Magnotti F, Lucherini OM, Caso F, Frediani B, et al. Weekly oral alendronate in mevalonate kinase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:196.
29. Neven B, Valayannopoulos V, Quartier P, Blanche S, Prieur AM, Debré M, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Mevalonic Aciduria. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2700-3.
30. Chaudhury S, Hormaza L, Mohammad S, Lokar J, Ekong U, Alonso EM, et al. Liver Transplantation Followed by Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Atypical Mevalonic Aciduria. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1627-31.
31. Giardino S, Lanino E, Morreale G, Madeo A, Di Rocco M, Gattorno M, et al. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics*. 2015;135(1):e211-5.
32. Li Cavoli G, Passantino D, Tortorici C, Bono L, Ferrantelli A, Giammarresi C, et al. Renal amyloidosis due to hyper-IgD syndrome. *Nefrologia*. 2012;32(6):865-6.

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

Correspondência:
Leonardo Oliveira Mendonça
E-mail: leonardo.oliveira.mendonca@gmail.com

Atopia e/ou angioedema no paciente com urticária colinérgica com revisão da literatura

Atopy and/or angioedema in patients with cholinergic urticaria with a literature review

Guacira Rovigatti Franco¹, Jaqueline Cubo Brandão¹, Grazielly de Fátima Pereira¹,
Jorge Kalil¹, Antônio Abílio Motta¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

Introdução: A urticária colinérgica (UCol) é um subtipo de urticária crônica induzida, desencadeada pela sudorese e o aumento da temperatura corporal. A associação de UCol com atopia é referida como um possível subtipo mais grave. A manifestação de angioedema estaria associada a um quadro mais prolongado de urticária e a sintomas extracutâneos, por exemplo, anafilaxia. **Objetivo:** Avaliar a frequência de atopia e/ou angioedema nos pacientes com UCol, em um centro terciário. **Métodos:** Estudo retrospectivo de prontuários de pacientes com UCol acompanhados em um centro terciário. Todos apresentavam teste de provocação para UCol positivo. A frequência de atopia e/ou angioedema foi avaliada nestes pacientes, como também as características gerais nestes subgrupos. **Resultados:** Foram incluídos 30 pacientes, sendo 60% do gênero feminino e idade (média) de 32,9 anos e tempo de doença (média) de 7,5 anos. O angioedema foi referido por 8 pacientes (26,7%), não foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos (com e sem angioedema). Em relação à atopia, 9 pacientes (30%) realizaram a investigação através de IgE específica para aeroalérgenos, sendo positivo em 6 destes (66,7%). Embora sem diferença estatística, o grupo de pacientes com UCol e atopia apresentava valores de IgE sérica total mais elevados e maior frequência de associação com outras urticárias induzidas. **Conclusões:** Neste estudo, a frequência de atopia foi elevada e associada a níveis elevados de IgE sérica total. O angioedema foi relatado em mais de um quarto dos pacientes, independente da associação com UCE, favorecendo a uma maior gravidade à UCol. Doze pacientes (40%) não responderam aos anti-histamínicos, apesar da dose quadruplicada, sendo necessários outros esquemas terapêuticos.

Descritores: Urticária, urticária crônica, angioedema, tratamento farmacológico, hipersensibilidade.

ABSTRACT

Introduction: Cholinergic urticaria (CholU) is a subtype of chronic induced urticaria that is triggered by sweating and increased body temperature. The association of CholU with atopy is referred to as a possible subtype but more severe. The manifestation of angioedema is believed to be associated with more prolonged urticaria and extracutaneous symptoms such as anaphylaxis. **Objective:** To assess the frequency of atopy and/or angioedema in patients with CholU in a tertiary care center. **Methods:** A retrospective study of medical records of patients with CholU followed-up at a tertiary care center was conducted. All patients had a positive test for CholU. The frequency of atopy and/or angioedema was assessed in these patients, as well as the general characteristics in the subgroups. **Results:** Thirty patients were included in the study; 60% were female, mean age was 32.9 years, and mean disease duration was 7.5 years. Angioedema was reported by eight patients (26.7%). There were no significant differences between the two groups (with and without angioedema). Concerning atopy, nine patients (30%) underwent investigation using specific IgE for aeroallergens, with six positive results (66.7%). Although there was no statistical difference, the group of patients with CholU and atopy had higher total serum IgE values and a higher frequency of association with other induced urticaria. **Conclusions:** In this study, the frequency of atopy was high and associated with high levels of total serum IgE. Angioedema was reported in more than a quarter of patients, regardless of the association with ECU, favoring greater severity of CholU. Twelve patients (40%) did not respond to antihistamines, despite the quadrupled dose, requiring other therapeutic regimens.

Keywords: Urticaria, chronic urticaria, angioedema, pharmacological treatment, hypersensitivity.

1. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP, Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

A urticária colinérgica (UCol) é um tipo de urticária crônica induzida. Ela é responsável por 5% de todos os casos de urticária crônica, e por cerca de 30% dos casos de urticária induzida¹. A UCol se caracteriza pelo aparecimento de urticas puntiformes, que, eventualmente, podem coalescer e formar uma placa eritematosa, muito pruriginosa por todo o corpo após um estímulo específico, no caso o aumento da temperatura corporal, sendo que grande parte dos pacientes apresenta mais sintomas na época do verão². As urticas podem ser induzidas por aquecimento ativo, como por exemplo, exercício físico, ou por aquecimento passivo, como banho quente e outras situações como ingerir alimentos ou bebidas quentes ou condimentadas, e estresse emocional. As urticas têm duração de 15 a 60 minutos e, eventualmente, são acompanhadas de angioedema³.

A confirmação da hipótese diagnóstica de UCol deve ser feita por testes de provocação que levem ao aumento da temperatura corporal, sendo que o teste da esteira ou bicicleta ergométrica é o mais difundido. É importante ressaltar que apesar de possuir grande acurácia, o mesmo não é isento de riscos, sugerindo-se uma avaliação cardiológica prévia e aferição dos sinais vitais regularmente durante a realização do teste. Um dos testes para avaliar UCol consiste em submeter o paciente ao exercício físico até que se inicie a sudorese, a partir do qual a atividade deve ser mantida por mais 15 minutos, realizando-se a leitura imediatamente após e em 10 minutos, sendo considerado positivo se for detectado o aparecimento de urticas neste período³.

O principal diagnóstico diferencial da UCol é a anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimento (AIEDA) (Figura 1). Na AIEDA, os sintomas não aparecem sem a ingestão de alimentos e, geralmente, envolve um anticorpo IgE específico. A medição de IgE específica e testes de provocação, incluindo testes com alimentos, exercícios e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são valiosos para diferenciar UCol e AIEDA⁴. As lesões relacionadas à AIEDA frequentemente iniciam-se com prurido distal (palmar, plantar e orelhas) acompanhado de *flushing* ou erupção urticariformes com lesões maiores do que as observadas na UCol, que usualmente se iniciam como urticas puntiformes em tronco e membros que podem coalescer, formando lesões maiores³.

Outros diagnósticos diferenciais, que apesar de menos comuns, não devem ser deixados de lado

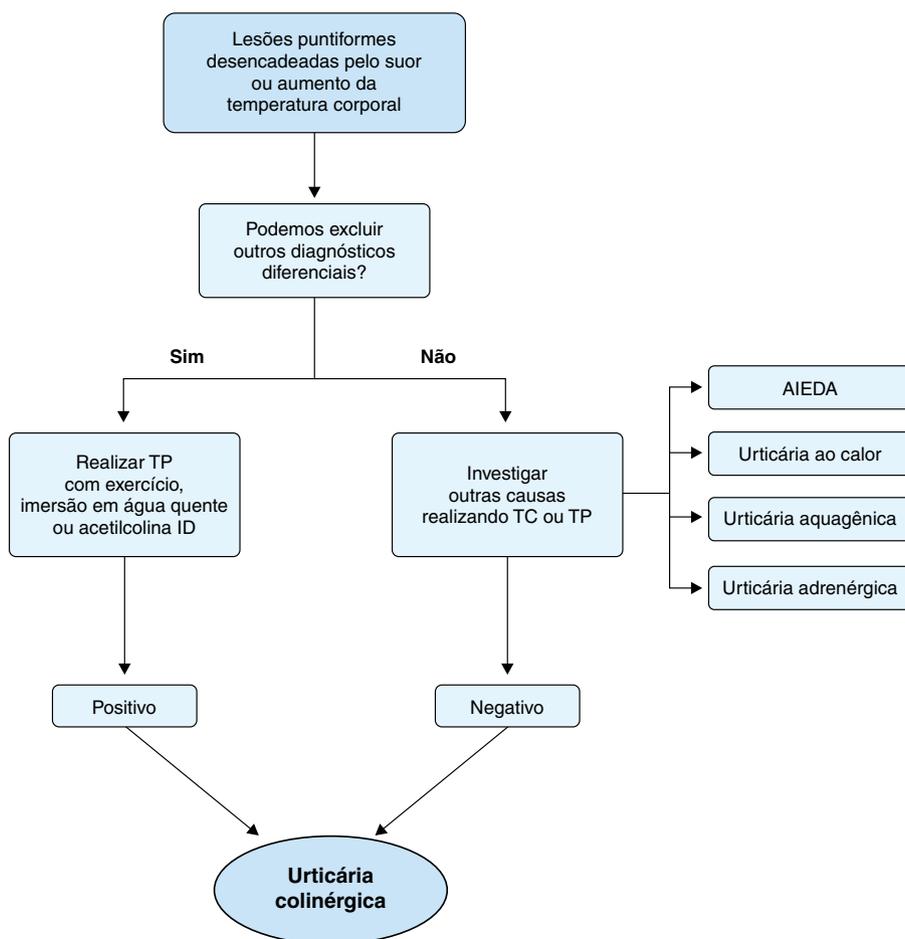
são: a urticária ao calor, que é caracterizada pelo aparecimento de urticas após o aquecimento da pele por alguns minutos; a urticária aquagênica, forma rara, na qual, o contato com qualquer fonte de água, em qualquer temperatura, provoca pequenas urticas bem pruriginosas; e a urticária adrenérgica, também pouco prevalente, a qual é induzida por estresse e caracterizada por urticas disseminadas (Figura 1)⁴.

Para se excluir a urticária desencadeada pelo exercício, os pacientes com teste positivo durante o exercício na esteira ou bicicleta devem ser submetidos ao aquecimento passivo através da imersão em banheira com água à temperatura de 42 °C, por 15 minutos com um aumento da temperatura corporal central em 1 °C acima da linha de base. Se for negativo, favorece a urticária desencadeada pelo exercício e não UCol. Porém, para este procedimento é necessário a utilização de um termômetro esofágico, raramente disponível, ou então aferir a temperatura via retal, que apesar de proporcionar uma medida mais fidedigna, é mais difícil de ser executada².

Um teste complementar para o diagnóstico de UCol é o teste de provocação local, realizado a partir da aplicação intradérmica de drogas colinérgicas, como acetilcolina ou metacolina. O teste é considerado positivo se houver surgimento de urticas satélites ao redor da aplicação. Além disso, é observado aparecimento simultâneo de pontos de sudorese próximos ao local⁵. Porém, o teste não é positivo em grande parte dos pacientes; no trabalho de Commens e Greaves⁶ apenas metade dos pacientes submetidos ao teste com metacolina apresentou resultado positivo, razão pela qual ele é considerado um teste complementar.

A fisiopatologia da UCol ainda não está totalmente esclarecida e, dentre algumas sugeridas, temos o aumento da temperatura corporal; a oclusão dos poros do suor ou a destruição das glândulas sudoríparas; a ativação dos mastócitos e/ou do receptor muscarínico pela acetilcolina e a hipersensibilidade a proteínas do suor⁷.

Em relação à classificação da UCol, Fukunaga⁴ sugere quatro subtipos com base na patogênese e as suas características clínicas, sendo importante diferenciá-las, uma vez que a abordagem terapêutica é diferente para cada uma delas. Estes subtipos estão resumidos na Figura 2. O primeiro subtipo é o mais relatado, trata-se da UCol relacionada à alergia ao suor sem angioedema associado. Este subtipo está ligado ao extravasamento de suor pelos ductos das glândulas sudoríparas, além de teste de suor



TP = teste de provocação, ID = intradérmica, TC = teste cutâneo, AIEDA = anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimento.

Figura 1

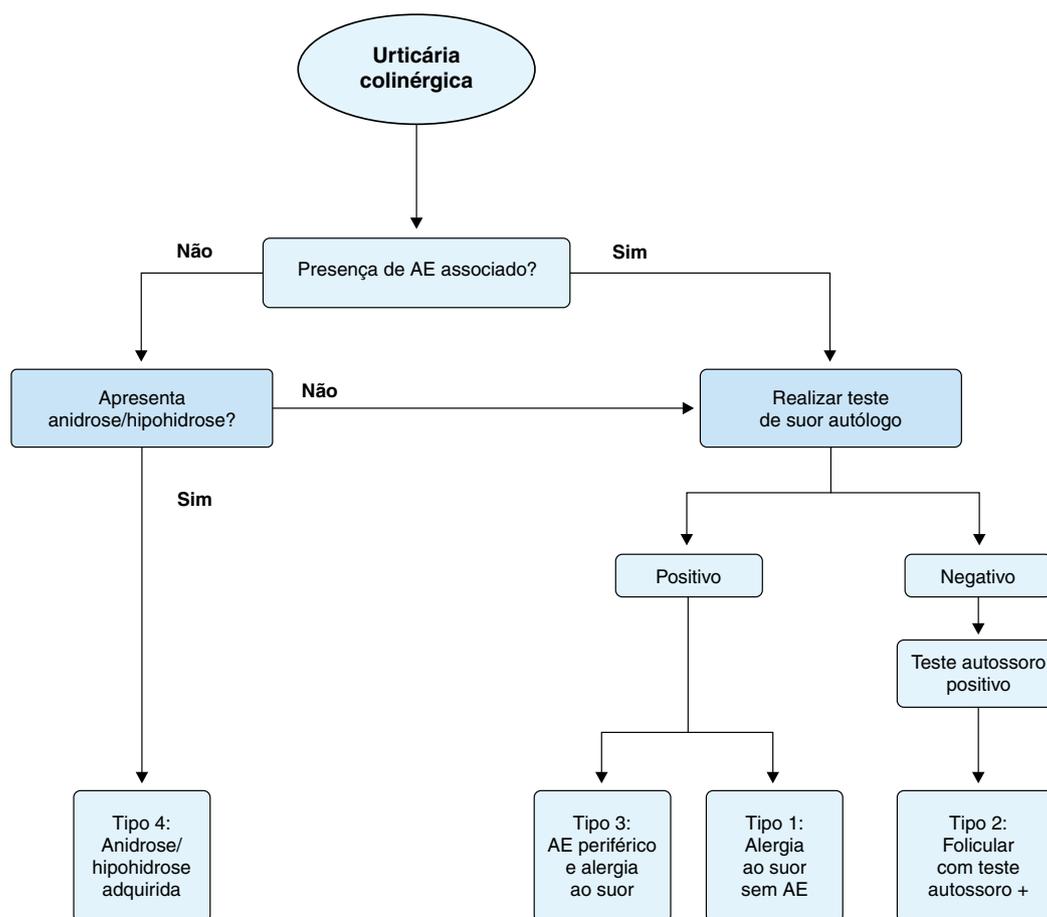
Fluxograma para diagnóstico de urticária colinérgica. Modificado de Fukunaga et al.⁴

autólogo (TSuA) positivo e teste do autossoro (TAS) negativo⁴.

O segundo subtipo é a UCol do tipo folicular, caracterizada por lesões puntiformes junto aos folículos e TAS positivo, TSuA negativo. Alguns autores aventaram a hipótese de antígenos localizados na epiderme que poderiam causar desgranulação de mastócitos nos pacientes com UCol. O terceiro é a UCol com presença de angioedema e alergia ao suor, este quadro está intimamente associado aos pacientes atópicos, em especial à dermatite atópica, sexo feminino, além de apresentar maior predisposição à anafilaxia. Isto sugere que o extravasamento de suor nas áreas com lesões eczematosas poderia predispor à sensibilização ao suor com subsequente

alergia ao mesmo. E o quarto tipo é a UCol com anidrose adquirida e/ou hipoidrose, que se caracteriza pela redução ou ausência da produção de suor. Frequentemente está associada a três condições patológicas: neuropatia sudomotora, falência sudomotora pura idiopática, ou falência da glândula sudorípara. Alguns autores propuseram, como fisiopatologia, a redução da expressão de receptores de acetilcolina nas glândulas sudoríparas na anidrose generalizada idiopática adquirida, ou redução da expressão de esterase de acetilcolina observada no paciente com UCol e hipoidrose⁴.

O objetivo desse estudo foi avaliar a frequência de atopia e/ou angioedema nos pacientes com UCol, em um centro terciário.



AE = angioedema.

Figura 2

Classificação de urticária colinérgica conforme a patogênese e características clínicas
Modificado de Fukunaga et al.⁴

Metodologia

Estudo retrospectivo de prontuário eletrônico de pacientes com UCol do ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Todos os pacientes com suspeita de UCol foram submetidos ao teste de esteira. Este estudo foi aprovado pela comissão de ética local sob o CAAE 79655117.1.0000.0068.

O teste de provocação para UCol seguiu as orientações de diretrizes mundiais³. O teste foi realizado em ambiente hospitalar, utilizando-se uma esteira e com monitoração contínua dos parâmetros, como frequência cardíaca e saturação de oxigênio em ar ambiente durante todo o teste. Antes de se iniciar

o teste foi realizado exame de inspeção da pele do paciente, afim de averiguar a existência de lesões cutâneas pré-existentes. Tão logo se iniciou a transpiração, manteve-se o paciente em atividade por 15 minutos ou até o aparecimento das urticárias. O teste foi considerado positivo quando foram visualizadas as lesões características na pele do paciente.

Apenas foram incluídos no estudo os pacientes com teste de provocação com esteira positivo. Foram avaliados os dados demográficos (sexo, idade atual, idade de início dos sintomas e tempo de doença), a presença de angioedema, concomitância com outras urticárias (UCE ou outras UCInds), refratariedade

ao anti-histamínico (AH1) e os exames laboratoriais, sendo eles, imunoglobulina (Ig) E total, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR) e autoanticorpos (fator anti-núcleo [FAN], anti-tireoglobulina [anti-TG] e anti-tireoperoxidase [anti-TPO]). Os exames laboratoriais selecionados foram os mais recentes encontrados nos prontuários médicos.

Os pacientes também foram avaliados quanto à presença de atopia, como rinite, asma e dermatite atópica, comprovada através da presença de IgE específica (teste cutâneo ou teste *in vitro*) para aeroalérgenos (*Dermatophagoides pteronyssinus* [DPT], *Blomia tropicalis*, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana*, *Lolium perene*, *Aspergillus fumigatus* e *Penicillium sp*). O teste de punção seguiu as recomendações de diretrizes nacionais⁸ e internacionais⁹, foi realizado apenas quando os pacientes conseguiam suspender o AH1 por 3 dias ou mais, e foram usados extratos padronizados de alérgenos, um controle negativo (diluyente dos extratos) e um controle positivo (histamina 10 mg/mL).

Análise estatística

O teste de Fisher foi utilizado para se comparar as frequências de gênero, UCE, outras UCInds, autoanticorpos e refratariedade aos AH1s entre os grupos. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para se comparar dados demográficos dos pacientes, como idade atual, idade de início da doença e tempo de doença; e também, a IgE sérica total.

Resultados

Foram incluídos 30 pacientes com história sugestiva de UCol e confirmação da hipótese através do teste de provocação. Dezoito pacientes (60%) eram do gênero feminino, a média de idade dos pacientes era de 32,9 anos ($\pm 14,5$ anos), início da doença aos 25,4 anos ($\pm 14,2$ anos) e tempo de doença de 7,5 anos ($\pm 7,1$ anos).

A concomitância com UCE foi referida por 7 pacientes (23,3%); outras UCInds, sendo a urticária dermatográfica a mais frequente, por 7 pacientes (23,3%). No total, 11 pacientes (36,7%) com UCol apresentavam outro tipo de urticária crônica associada.

O angioedema foi referido por 8 pacientes com UCol (26,7%), sendo que destes, apenas 2 apresentavam UCE concomitante. Dois pacientes apresentavam angioedema durante o teste de provocação para UCol. Embora, sem diferença estatística, o grupo de pacientes com UCol com angioedema apresentava idade de início mais precoce (19,4 anos *versus* 27,6 anos), tempo de doença mais prolongado (11,5 anos *versus* 6,0 anos), maior frequência de autoanticorpos (83,3% *versus* 37,5%) e maior refratariedade aos anti-histamínicos (50,0% *versus* 36,4%). Estes dados podem ser observados na Tabela 1.

Em relação aos exames laboratoriais, nosso estudo encontrou as seguintes médias: IgE sérica total de 550,9 UI/mL, VHS de 12,5 mm/hora e PCR, 1,9 mg/dL; o FAN foi positivo em 40%, anti-TPO em 26,3%, anti-TG, 5,9% dos pacientes. De todos os pacientes,

Tabela 1

Características gerais dos pacientes com UCol com ou sem angioedema associado (n = 30)

Características gerais	UCol com angioedema	UCol sem angioedema
Gênero feminino (%)	62,5	59,1
Idade atual (anos, média \pm DP)	30,9 (12,0)	33,6 (15,5)
Início da urticária (anos, média \pm DP)	19,4 (8,3)	27,6 (15,3)
Tempo de urticária (anos, média \pm DP)	11,5 (10,6)	6,0 (5,0)
Autoanticorpos positivos (%)	83,3	37,5
Refratariedade aos AH1 (%)	50,0	40,9

2 (6,7%) apresentavam doença autoimune da tireoide (hipotireoidismo).

Quinze pacientes (50%) referiram também sintomas respiratórios, sendo a maioria rinite, porém, a investigação de atopia através da pesquisa de IgE específica foi realizada em apenas 9 pacientes, sendo positivo em 6 pacientes com UCol (66,7%). Quatorze pacientes (em um prontuário não havia dados sobre atopia) negavam histórias pessoal e familiar sugestivas de atopia. Comparando-se os pacientes atópicos (6 pacientes) e os pacientes não atópicos (total de 17 pacientes, sendo 14 pacientes sem história de atopia + 3 com IgE específica negativa), embora sem diferença estatística, foi observado que os pacientes com UCol e atopia apresentavam mais frequentemente associação com outras UCInds (33,3% *versus* 17,6%) e IgE total mais elevada (818,9 UI/mL *versus* 282,6 UI/mL). A refratariedade aos AH1s foi semelhante em ambos os grupos (33,3% *versus* 29,4%). Estes dados podem ser observados na Tabela 2 e Figura 3.

Em relação ao tratamento, 8 pacientes (26,7%) estavam em uso de AH1 em doses licenciadas, e 10 pacientes (33,3%) utilizavam AH1 em doses aumentadas (até quadruplicadas). Doze pacientes (40,0%) apresentavam UCol refratária aos anti-histamínicos, e os outros medicamentos foram introduzidos conforme relatos na literatura de opções terapêuticas para estes pacientes, sendo eles, escopolamina (4 pacientes), propranolol (2 pacientes), ranitidina (2 pacientes), montelucaste (3 pacientes) e omalizuma-

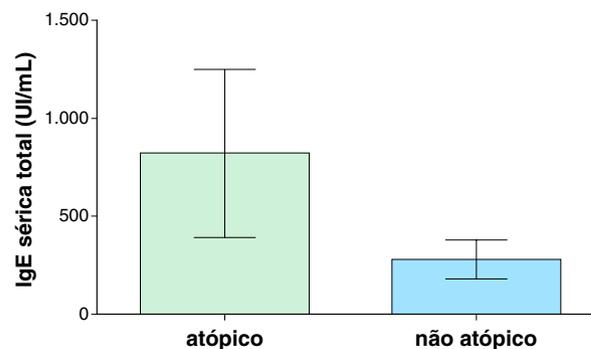


Figura 3

Níveis de IgE sérica total conforme classificação dos pacientes com urticária colinérgica, com ou sem atopia

be (1 paciente), este último não era disponível no nosso serviço e foi adquirido pelo paciente através de seu convênio particular (Figura 4).

Discussão

Este estudo avaliou 30 pacientes acompanhados em um serviço terciário com diagnóstico de UCol, todos confirmados através de teste de provocação em esteira. Jankowska-Konsur A e cols.¹⁰ avaliaram 1091 pacientes com urticária crônica e não observaram um predomínio de gêneros nos vários subtipos de UCInd, com exceção da UCol, onde a prevalência foi bem maior nos homens. O mesmo foi observado por Godse K e cols.¹¹. Entretanto, no nosso estudo, a maioria dos pacientes era do gênero feminino.

Tabela 2

Características gerais dos pacientes com UCol com ou sem atopia associada (n = 23)

Características gerais	UCol com atopia	UCol sem atopia
Gênero feminino (%)	66,7	64,7
Idade atual (anos, média±DP)	29,7 (13,2)	37,5 (15,7)
Início da urticária (anos, média±DP)	21,5 (12,3)	29,5 (15,6)
Tempo de urticária (anos, média±DP)	8,2 (8,7)	8,1 (8,1)
Outras UCInds (%)	33,3	17,6
IgE sérica total (UI/mL, mediana, variação)	532,5 (18,2-1944,0)	149,5 (46,0-953,0)
Refratariedade aos AH1 (%)	33,3	29,4

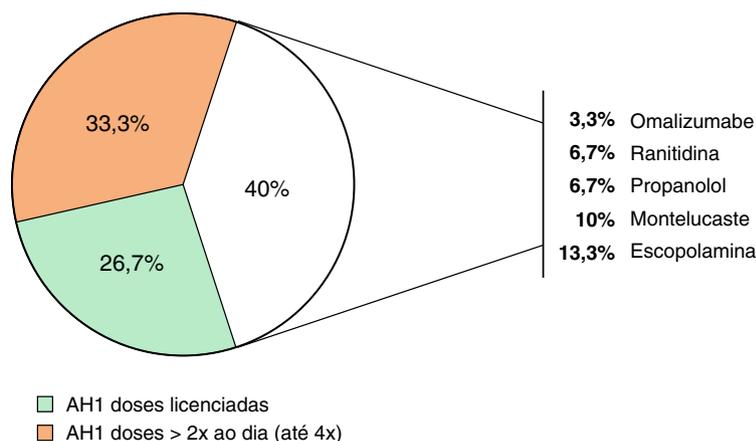


Figura 4

Porcentagem de tratamento realizado pelos pacientes com urticária colinérgica

Nosso grupo de pacientes era jovem, com uma média de idade de 33 anos, porém, com um tempo prolongado de urticária. A UCol pode afetar negativamente a qualidade de vida dos seus portadores, levando ao absenteísmo no trabalho e escola, e à grande procura dos serviços de saúde¹².

Altrichter e cols.⁷ mostraram que os pacientes com UCol associadas à atopia apresentavam um quadro mais grave de UCol e pior qualidade de vida. No nosso estudo, a presença de atopia foi avaliada através da história clínica e confirmada através da pesquisa de IgE específica para aeroalérgenos. Dos 30 pacientes com UCol, 16 (53,3%) apresentavam história de rinite crônica, entretanto, a investigação de atopia foi realizada em apenas 9 pacientes. A positividade de IgE específica para aeroalérgenos foi observada em 6 dos 9 pacientes (66,7%) testados, portanto, nossa frequência de atopia foi elevada. Entretanto, quando comparamos os pacientes atópicos com os não atópicos, não encontramos diferenças significantes entre os dois grupos, porém, os atópicos eram mais jovens e com início de UCol mais precoce, tinham uma maior associação com outras UCInds, e também IgE total mais elevada do que os pacientes com UCol sem atopia. Não houve diferença entre os grupos referente ao tempo de doença ou à refratariedade aos anti-histamínicos.

A presença de angioedema concomitante com o quadro de UCol estaria associado a um quadro mais prolongado de urticária e a sintomas extracutâneos,

inclusive com anafilaxia¹³. Nosso estudo também avaliou a história de angioedema associado à UCol. O angioedema foi referido por 8 pacientes (26,7%), sendo que 2 deles apresentavam urticária crônica espontânea concomitante. Quando comparamos o grupo de pacientes com UCol e angioedema com os pacientes sem angioedema, observamos uma maior frequência de autoanticorpos e maior refratariedade aos anti-histamínicos no grupo de pacientes com história de angioedema, porém, sem diferença significativa.

Observamos também que nossos pacientes com UCol apresentaram níveis elevados de autoanticorpos. Cada vez mais, associa-se UCE com autoimunidade, vários trabalhos na literatura referem que para UCInd, do mesmo modo, pode-se observar esta associação^{14,15}.

Em relação ao tratamento, as diretrizes atuais recomendam, como primeira linha, o tratamento com AH1s de segunda geração em dose licenciada, visando o controle dos sintomas. Segue-se desta forma, o *guideline* EAACI/GA²LEN/EDF/WAO de 2018¹⁶ para urticária crônica por não haver consenso específico para o tratamento de urticária colinérgica.

Portanto, novos estudos nesta área são importantes para estabelecer a consistência dos tratamentos utilizados, inclusive na população brasileira.

Na nossa amostra, a resposta ao tratamento com AH1s, na dose licenciada foi de 26,7% e, na

dose aumentada, em 33,3%. Na literatura observamos números semelhantes, Mellerowicz e cols.¹² mostraram, em 2019, que a proporção de pacientes que se beneficiaram com a dose licenciada foi baixa (31,9%). Inclusive alguns dos pacientes faziam uso de anti-histamínicos de primeira geração, e neste caso, a resposta ao tratamento foi ainda menor (16%). Já quando utilizaram a dose quadruplicada do AH1, a resposta foi de até 59%.

Como terceira e quarta linhas, adiciona-se omalizumabe e a ciclosporina respectivamente, mas nenhuma dessas terapias é licenciada para os pacientes com urticária colinérgica, sendo extrapolado o uso destes medicamentos para os pacientes com urticária induzida^{17,18}.

Outras estratégias terapêuticas encontradas na literatura são as medicações anticolinérgicas, betabloqueadores e o montelucaste¹⁹. Como vimos, estas foram terapias que fizemos uso nos nossos pacientes, pois uma grande parcela dos pacientes com urticária colinérgica não respondeu aos AH1, mesmo em doses quadruplicadas.

Segundo a diretriz de UCInd³, o omalizumabe é considerado evidência B para o tratamento, escopolamina evidência C, combinações de propranolol, anti-histamínicos e montelucaste evidência C. Protocolo de dessensibilização envolvendo atividade física regular é considerado um tratamento com evidência B, e o tratamento com suor autólogo tem sido descrito em alguns pacientes.

Uma análise retrospectiva de Maurer e cols.¹⁹ mostrou que 62% dos pacientes com UCInd que usaram omalizumabe obtiveram uma resposta completa ao tratamento (ausência de urticárias após teste de provocação); 13% tiveram uma melhora significativa (> 50% de redução nos limiares de provocação, > 50% de melhora dos sintomas) e 25% não apresentaram melhora significativa. Três relatos de casos de pacientes com UCol indicaram grande melhora dos sintomas: dois casos descrevem os sintomas dos pacientes melhorando drasticamente após apenas uma dose de omalizumabe.

Os agentes anticolinérgicos têm sido relatados na literatura como uma opção terapêutica alternativa para a urticária colinérgica, porque a acetilcolina, principal mediadora da transpiração, como visto, parece ter papel importante na patogênese da UCol. No entanto, apesar dos possíveis efeitos colaterais, o tratamento com brometo de escopolamina é relatado como bem tolerado pelo paciente

deste estudo¹⁹. Outra teoria patogênica envolve um aumento do tônus simpático e, desta forma, o uso de medicações com efeito betabloqueador, como o propranolol, poderiam ser usadas²⁰.

As limitações do estudo se referem ao número de pacientes, apenas 30 no total, à investigação de atopia através da IgE específica que foi realizada em apenas 9 pacientes, e à não disponibilidade de omalizumabe para os pacientes refratários ao AH1.

Conclusões

A maioria dos pacientes com UCol era do gênero feminino, jovem, porém com longa duração da doença. Neste estudo, a frequência de atopia foi elevada e associada a níveis elevados de IgE sérica total, achados compatíveis com os da literatura. O angioedema foi relatado em mais de um quarto dos pacientes, independente da associação com UCE, favorecendo a uma maior gravidade à UCol. Observamos também que pacientes com UCol apresentam níveis de autoanticorpos e de VHS elevados.

Doze pacientes (40%) não responderam aos AH1s, apesar da dose quadruplicada, sendo necessários outros esquemas terapêuticos.

Referências

1. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol*. 1999;140:667.
2. Shoenfeld Y, Harari Z, Sheonfeld Y, Keren G. Cholinergic urticaria. A seasonal disease. *Arch Intern Med*. 1981;141:1029-30.
3. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA2 LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71:780-802.
4. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res*. 2018;28:103-13.
5. Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, Oohashi A, Yu X, Ichihashi M, et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:397-402.
6. Commens CA, Greaves MW. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticarial. *Br J Dermatol*. 1978;98:47-51.
7. Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:2060-5.
8. Motta AA, Kalil J, Barros MT. Testes cutâneos. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2005;28:73-83.

9. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jenses C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick test and sensitization to inhalant allergens across Europe – a survey from the GA2LEN network. *Allergy*. 2005;60:1287-300.
10. Jankowska-Konsur A, Adam Reich, Jacek Szepietowski; the Polish Chronic Urticaria Working Group. Clinical characteristics and epidemiology of chronic urticaria: a nationwide, multicentre study on 1091 patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36:184-91.
11. Godse K, Farooqui S, Nadkarni N, Patil S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4:62-3.
12. Mellerowicz E, Weller K, Zuberbier T, Maurer M, Altrichter S. Real life treatment of patients with cholinergic urticaria in German speaking countries. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17:1141-7.
13. Mellerowicz EJ, Asady A, Maurer M, Altrichter S. Angioedema frequently occurs in cholinergic urticaria. *JACI Pract*. 2019;7:1355-7.
14. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
15. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases; a systematic review. *Allergy*. 2017;72:1440-60.
16. 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. *Allergy*. 2018;73:1393-414.
17. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine updosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1483-5e9.
18. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(Suppl 3):16-32.
19. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *The J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:638-49.
20. Feinberg JH, Toner CB. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Mil Med*. 2008;173:217-20.

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

Correspondência:
Guacira Rovigatti Franco
E-mail: guacirafranco@gmail.com

Correlação entre o autodiagnóstico de alergia alimentar e a presença de IgE específica

Correlation between self-diagnosis of food allergy and presence of specific IgE

Fernanda Carolina Pereira Eismann¹, Vitória Destro Venturim¹, Bruno Acatauassu Paes Barreto¹

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos a prevalência de alergia alimentar tem aumentado, contudo, o número de autodiagnósticos errados, também. Essa superestimação dos diagnósticos, frequentemente, culmina em dietas restritivas desnecessárias que podem, muitas vezes, ocasionar mais danos do que benefícios para a saúde.

Objetivo: Avaliar a relação entre o autodiagnóstico de alergia alimentar e a presença de IgE específica para o referido alimento.

Método: Trata-se de um estudo transversal e observacional que avaliou 100 pacientes que aceitaram participar da pesquisa, com idade entre 18 e 75 anos, por meio de um questionário próprio para investigação do autodiagnóstico de doenças alérgicas e um teste cutâneo de leitura imediata ou *prick test* para detecção de IgE específica para alimentos que podem induzir a uma reação alérgica.

Resultados: Foram aplicados e analisados 100 questionários em voluntários na faixa etária de 18 a 75 anos. Destes, 35 pacientes afirmaram ter alergia alimentar durante a aplicação do questionário. Apenas 10 tiveram resultado positivo ao *prick test*. A maioria dos resultados positivos no *prick test* estavam associados ao camarão, ao amendoim e ao caranguejo. **Conclusão:** O presente estudo evidenciou uma importante superestimação do número de autodiagnósticos de alergias alimentares, sendo o número de pacientes que se autodeclararam alérgicos a alimentos consideravelmente maior do que os resultados positivos no *prick test*. Constata-se que é necessário mais estudos que possuam em sua metodologia informações pré e pós-testes diagnósticos de alergia alimentar, para uma correta avaliação da proporção de casos.

Descritores: Alergia e imunologia, hipersensibilidade alimentar, autoavaliação diagnóstica.

Introdução

A prevalência de doenças alérgicas em crianças e adultos jovens aumentou drasticamente nas últimas décadas, e as alergias alimentares são parte desse aumento. Portanto, a Organização Mundial de Alergia

ABSTRACT

Introduction: In recent years, the prevalence of food allergy has increased, as well as the number of incorrect self-diagnoses. This overestimation of diagnoses often culminates in unnecessary restrictive diets that may cause more harm than benefits to health.

Objective: To evaluate the relationship between self-diagnosis of food allergy and the presence of specific IgE for that food. **Method:** This is a cross-sectional and observational study that evaluated 100 patients who agreed to participate in the research, aged between 18 and 75 years. A questionnaire was used to investigate the self-diagnosis of allergic diseases, and a skin prick test was used to detect food-specific IgE that may induce an allergic reaction. **Results:** One hundred questionnaires were administered and analyzed in volunteers aged from 18 to 75 years. Of these, 35 patients claimed to have food allergy during the administration of the questionnaire. Only 10 tested positive on the prick test. Most positive prick test results were associated with shrimp, peanut, and crab. **Conclusion:** The present study showed an important overestimation of the number of self-diagnosed food allergies, as the number of patients who self-reported being allergic to food was considerably greater than that of positive prick test results. More studies that have in their methods pre- and post-diagnostic information from food allergy tests are needed for a correct assessment of the proportion of cases.

Keywords: Allergy and immunology, food hypersensitivity, diagnostic self-evaluation.

(*World Allergy Organization*) propôs, em 2003, a nova definição de alergia alimentar, como um grupo de distúrbios gastrointestinais com resposta imunológica anormal ou exagerada, que aparecem após

1. Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina - Belém, PA, Brasil.

Submetido em: 22/09/2020, aceito em: 29/09/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):341-6.

a ingestão de determinadas proteínas alimentares que podem ser mediadas ou não por IgE^{1,2}.

Além da predisposição genética, os estudos mencionam diversos outros fatores de risco associados à alergia alimentar. Dentre esses, destacam-se as comorbidades alérgicas (dermatite atópica, asma), o desmame precoce e a privação do aleitamento materno, introdução precoce de alimentos sólidos, insuficiência de vitamina D e hábitos alimentares²⁻⁴.

A lista de alimentos que potencialmente podem induzir uma reação anafilática é muito grande. Na teoria, qualquer proteína alimentar é capaz de causá-la, porém, certos alimentos são citados mais frequentemente, sendo responsáveis por cerca de 80 a 90% das reações verificadas na alergia alimentar, tais como ovo, leite, soja, trigo, peixes crustáceos e as oleaginosas, como o amendoim, nozes e castanhas^{3,5}.

Contudo, é importante destacar que uma reação adversa a um alimento e alergia alimentar não são sinônimos. Muitas das respostas clínicas podem ser apenas reações de intolerância alimentar e não uma alergia alimentar. Não fazer essa importante diferenciação na prática clínica pode contribuir para um aumento das estatísticas de *overdiagnosis*. Este termo pode ser livremente interpretado como exagero nos diagnósticos, uma relação de causa e efeito desmedida, onde o pseudodiagnóstico não seria responsável pelos sintomas do paciente^{6,7}.

A superestimação da alergia alimentar pelos pacientes e suas famílias está bem documentada na literatura científica. Numa coorte de 520 recém-nascidos investigados durante seus primeiros três anos de vida, os pais acreditavam que seus filhos tinham alergia alimentar em 28% dos casos, contudo apenas 6% das crianças reagiram a alimentos suspeitos num teste de provocação oral duplo-cego e controlado com placebo^{1,6,8}.

Com o aumento da prevalência das alergias alimentares e com o modismo atual das intolerâncias alimentares e das dietas isentas de determinados nutrientes (glúten *free*, sem lactose, etc.), muitos pacientes se autoproclamam alérgicos ou intolerantes, aumentando, assim, o *pool* de diagnósticos desnecessários, os quais têm maior potencial de causar danos do que benefícios para a saúde.

Nesse contexto, realizou-se esse estudo que teve como objetivo avaliar a relação entre o autodiagnóstico de alergia alimentar e a presença de IgE específica para o referido alimento.

Método

Trata-se de um estudo transversal e observacional que avaliou 100 pacientes que aceitaram participar da pesquisa, com idade entre 18 e 75 anos e que estavam vinculados ao CEMEC, por meio de um questionário próprio e um teste cutâneo de leitura imediata ou *prick test*.

O questionário próprio para investigação do autodiagnóstico de doenças alérgicas denominado “Alergia Alimentar” foi composto por sete perguntas relacionadas ao autodiagnóstico de alguma alergia ou atopia.

O segundo instrumento utilizado foi o teste cutâneo de leitura Imediata ou *prick test*, que é um método onde se detecta a presença de IgE específica para alimentos que podem induzir a uma reação alérgica. Para a realização foi necessário aplicar uma gota de solução com o alérgeno purificado sobre a pele e depois realizar uma punctura com a ponta de uma agulha para caneta de insulina do tipo BD *ultra-fine* de 4 mm que permite contato entre a derme e a solução. Após 15 minutos, analisou-se se houve desencadeamento de resposta alérgica positiva pelo aparecimento de pápula eritematosa e/ou pruriginosa, maior que 3 mm, na área de contato. O resultado foi anotado em um formulário de respostas.

As informações foram consolidadas e os dados obtidos computados e organizados em banco de dados para análise, na forma de gráficos e tabelas, utilizando os programas Microsoft Excel® e Microsoft Word® versões 2015. A análise desses dados foi realizada por meio do programa de análises estatísticas Bioestat versão 5.0. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do CESUPA (Centro Universitário do Estado do Pará) sob o parecer de número 2.567.833.

Resultados

Foram aplicados e analisados 100 questionários em voluntários na faixa etária de 18 a 75 anos. Destes, 35 pacientes afirmaram ter alergia alimentar, sendo, em sua maioria, conforme é demonstrado na Tabela 1, mulheres (80%) na faixa etária dos 18 aos 31 anos (37,1%).

A Figura 1 mostra também que dos 35 pacientes que se autodiagnosticaram com algum tipo de alergia alimentar, apenas dez tiveram o resultado positivo ao *prick test*.

Tabela 1

Perfil sociodemográfico da população com autodiagnóstico de alergia alimentar, Centro de Especialidades Médicas do CESUPA, Belém-PA

Variável	n	%	p ^a
Gênero			0,0007
Masculino	7	20,0	
Feminino	28	80,0	
Idade (anos)			0,2407
18-31	13	37,1	
32-45	7	20,0	
46-59	10	28,6	
60-73	5	14,3	
Uso de medicamentos			0,7353
Sim	19	54,3	
Não	16	45,7	
Teste cutâneo			0,0002
Sim	6	17,1	
Não	29	82,9	
Lesão na pele			< 0,0001
Sim	2	5,7	
Não	33	94,3	
Outros tipos de atopia ^b			0,0068
Sim	9	25,7	
Não	26	74,3	

^a Qui-quadrado.

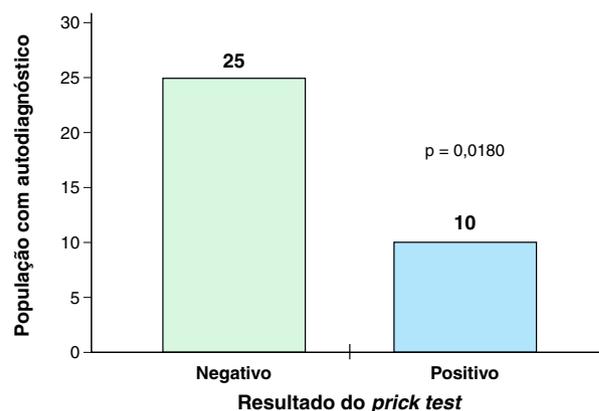
^b Anafilaxia, dermatite tópica grave ou asma instável.

A Tabela 2 especifica quais alimentos foram positivos no autodiagnóstico de alergia alimentar e no *prick test*. Das 22 pessoas que relataram possuir alergia ao camarão e 17 ao caranguejo, apenas 3% obtiveram resultado positivo ao teste. A maior prevalência de autodiagnósticos corretos foi em relação ao amendoim: das seis pessoas que relataram possuir a alergia, quatro delas tiveram resultado positivo ao teste.

A Tabela 2 também mostra que a maioria dos resultados positivos no *prick test* estiveram associados ao camarão (sete pessoas), ao amendoim (quatro pessoas) e ao caranguejo (três pessoas).

Discussão

Foi proposto pela Organização Mundial de Alergia (*World Allergy Organization*), em 2003, definir alergia

**Figura 1**

Distribuição da população com autodiagnóstico de alergia alimentar quanto ao resultado do *prick test*, Centro de Especialidades Médicas do CESUPA, Belém-PA

Tabela 2

Distribuição da população de alergia alimentar quanto à história e o resultado do *prick test* em estudo realizado no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA, Belém-PA

Variável	n	%
<i>Prick test</i> - história positiva		
Leite	7	20,0
Ovo	7	20,0
Trigo	2	5,7
Soja	1	2,9
Chocolate	15	42,9
Milho	1	2,9
Camarão	22	62,9
Caranguejo	17	48,6
Castanha	4	11,4
Amendoim	6	17,1
<i>Prick test</i> - resultado positivo		
Leite	0	0,0
Ovo	2	5,7
Trigo	0	0,0
Soja	0	0,0
Chocolate	0	0,0
Milho	0	0,0
Camarão	3	8,6
Caranguejo	3	8,6
Castanha	0	0,0
Amendoim	4	11,4

alimentar como a presença de distúrbios gastrointestinais de forma anormal ou exagerada, consequência de uma resposta imunológica adversa aos antígenos alimentares, mediada ou não por IgE específico¹. Nos últimos anos, a prevalência de alergia alimentar nas pessoas tem aumentado consideravelmente⁹.

Neste estudo, observou-se a relação do autodiagnóstico de alergia alimentar com a presença de IgE específico após realização do *prick test*. O *prick test* é um método para avaliar a sensibilização alérgica mediada por IgE, e foi escolhido por ser considerado na literatura o preferido em avaliações iniciais por ser um teste rápido, de fácil aplicabilidade, permitindo testar vários antígenos ao mesmo tempo com baixo índice de reações sistêmicas¹⁰.

O presente estudo evidenciou uma superestimação do número de autodiagnósticos de alergias alimentares. Enquanto 35 pacientes se autodiagnosticaram com algum tipo de alergia alimentar, apenas 10 tiveram o resultado positivo ao *prick test*. Outros estudos epidemiológicos já demonstram essas superestimadas taxas de alergia alimentar, principalmente quando as informações são obtidas através dos pais ou responsáveis de pacientes menores de idade¹¹.

No Reino Unido e na Dinamarca, foram realizados três estudos em crianças que confirmam essa superestimação diagnóstica de alergia alimentar¹¹. Em relação a pesquisas envolvendo adultos, também é possível comprovar que as taxas de prevalência de alergia alimentar autorreferidas são muito maiores quando comparadas àquelas com avaliações médicas e objetivas¹².

Em nossa pesquisa, sete pessoas declararam ter alergia ao leite. Os testes de todas foram negativos ao *prick test*, tendo 100% de autodiagnósticos errados se a hipótese for alergia mediada a IgE, desprezando a ideia que o teste possa ter tido algum viés. Em estudos na Europa, o valor de prevalência de alergia ao leite é em torno de 6%, e, após exame confirmatório, o valor reduz para 0,6%¹³.

A alergia à proteína do leite de vaca é uma das alergias alimentares mais comuns da infância, tendo na maioria dos casos resolubilidade antes da fase adulta¹⁴. A alergia ao leite de vaca está relacionada à hipersensibilidade que algumas pessoas possuem à caseína ou a outras proteínas presentes no leite. É diferente da intolerância à lactose, que é a incapacidade do organismo de realizar a digestão do alimento pela deficiência de lactase. A semelhança entre os sistemas gastrointestinais causados e por serem relacionadas a mesma fonte de alimento podem propiciar autodiagnósticos errados¹⁵.

Alergia ao ovo mediada a IgE é mais prevalente que a por leite de vaca¹⁶. O que é compatível a nossa pesquisa, onde foi constatado pelo *prick test* duas pessoas com alergia ao ovo e nenhuma ao leite. Em estudo europeu, 2,5% das pessoas relataram possuir alergia ao ovo, e esse valor reduziu para 0,2% após testes confirmatórios¹³. Em nosso estudo, sete pessoas informaram alergia ao ovo, e entre elas, apenas duas confirmaram o diagnóstico após o teste.

As reações adversas ao ovo estão relacionadas às proteínas alergênicas que podem estar presentes tanto na clara, como na gema ou no plasma¹⁷. A pre-

valência de alergia ao ovo diminui progressivamente com o passar dos anos, tendo valores de 0,5 a 5% do nascimento aos seis anos de idade, e valor de 0,5% na idade adulto¹⁸.

Em nossos questionários, seis pessoas declararam ter alergia ao amendoim, e destas, quatro tiveram resultado positivo no *prick test*. Uma a cada 200 crianças desenvolve alergia ao amendoim antes dos 5 anos de idade¹⁹. Dentre elas, apenas 20% terão tolerância ao alimento na fase adulta²⁰. Em estudo na França, realizado em 2010, o amendoim foi o alimento mais responsável pela maioria das queixas alérgicas, contrariando outros estudos que apontam o ovo e o leite^{16,21}.

Com relação ao trigo, duas pessoas na pesquisa declararam possuir alergia a esse alimento, contudo não houve resultados positivos após o *prick test*. A prevalência das alergias alimentares é muitas vezes relacionada ao tempo e ao volume de exposição de um alimento. O trigo é um dos alimentos mais associados a alergia, já que é a base alimentar de uma grande parte da população mundial²². Cerca de 0,5 a 2% da população mundial possui alergia ao alimento²³. Além disso, muitas patologias estão associadas ao alimento, como: doença celíaca, a sensibilidade ao glúten não celíaco, e a alergia ao trigo²¹.

Dos 100 entrevistados, 22 afirmaram ter alergia a camarão, e apenas três destes tiveram o auto-diagnóstico confirmado. Das 17 histórias positivas para alergia a caranguejo, também existiram apenas três confirmações diagnósticas. A alergia alimentar a mariscos é muito comum, principalmente em zonas costeiras de países onde seu consumo é elevado²⁴. O camarão e o caranguejo são dois crustáceos que têm como principal componente alérgeno a tropomiosina²⁵.

Dentre os crustáceos, o camarão é um dos causadores de alergias mais comuns, sendo também uma importante causa de anafilaxia. Um estudo mexicano mostrou que os pacientes com rinite alérgica estão mais propensos a ter alergia a camarão, fato que corrobora a importância na hereditariedade de doenças alérgicas e também sugere a possibilidade desse alimento servir como um gatilho para a doença²⁶.

Além disso, um estudo mexicano mostrou que aqueles com rinite alérgica estão mais propensos a ter alergia a camarão, fato que corrobora a importância na hereditariedade de doenças alérgicas e também sugere a possibilidade desse alimento servir como gatilho para a doença²⁶.

A alergia a soja, mais prevalente na infância, tem relação direta com a alergia ao leite de vaca. Crianças que são diagnosticadas com esta segunda alergia têm como alternativa a fórmula infantil à base de soja. No presente estudo, apenas um paciente afirmou ser alérgico a soja, contudo o *prick test* não foi positivo²⁷⁻²⁹.

Ao lado da soja, o alimento menos reportado com autodiagnóstico em nosso estudo foi o milho. Apenas um voluntário alegou ter alergia ao milho, entretanto, esse participante não teve a alergia diagnosticada. Apesar de ser citado como um alimento alérgico, poucos estudos foram dedicados à identificação desse alérgeno³⁰.

Conclusão

O presente estudo evidenciou uma importante superestimação do número de autodiagnósticos de alergias alimentares, sendo o número de pacientes que se autodeclararam alérgicos a alimentos consideravelmente maior do que o resultados positivos no *prick test*. A maioria dos resultados positivos no *prick test* associaram-se ao camarão (sete pessoas), ao amendoim (quatro pessoas) e ao caranguejo (três pessoas).

Concluimos que a pluralidade das doenças relacionadas a alimentos, as mesmas reações adversas presentes em variadas doenças, assim como a dificuldade da população em realizar exames objetivos orientados por um médico capacitado no assunto, influenciam no aumento do número de autodiagnósticos errados e de dietas restritivas desnecessárias.

Constata-se que são necessários mais estudos que possuam em sua metodologia informações pré e pós-teste diagnósticos de alergia alimentar, para uma correta avaliação da proporção de casos. É importante ressaltar que o correto diagnóstico de alergia é importante para prevenir as reações anafiláticas com alto potencial de mortalidade.

Referências

1. Ferreira CT, Seidman E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2007;83(1):7-20.
2. Mahoney EJ, Veling MC, Mims JW. Food allergy in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):815-33.
3. Schäfer T, Böhrer E, Ruhdorfer S. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy*. 2002;57(2):178.

4. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):7-38.
5. Sampson HA. Food allergy – Accurately identifying clinical reactivity. *Allergy*. 2005;60 Suppl.79:19-4.
6. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *JAMA*. 2013;309(23):2489-90.
7. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987;79:683-8.
8. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3.
9. Daher S, Galvão C, Abe A, Cocco R. Diagnóstico em doenças alérgicas Mediadas por IgE. *Rev Bras Alerg Imunopatologia*. 2009;1(32):3-8.
10. Prado EA, Soares FSP, Rizzo MC, Silva MGN, Rubini NP. O conhecimento de pediatras sobre alergia alimentar: estudo piloto. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25(4):311-6.
11. Nekam KL. Nutritional triggers in asthma. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 1998;45:113-7.
12. Nowak-Węgrzyn A, Bloom A, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Whanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-7.
13. Frongia O, Bellomo AR. Food allergies and intolerance in infants and children. *Medico Bambino*. 2005;24:533-8.
14. Soares A, Bruno J. Determinação da IgE específica para clara em crianças com alergia ao ovo. *Rev Port Imunoalergologia*. 2014;22(2):139-40.
15. Uberti F, Danzi R, Stockley C, Peñas E, Ballabio C, Lorenzo C, et al. Immuno-chemical investigation of allergenic residues in experimental and commercial-ly-available wines fined with egg white proteins. *Food Chem*. 2014;159:343-52.
16. Borges W. Alergia Alimentar - Uma abordagem prática. Departamento de Alergia e Imunologia Sociedade Brasileira de Pediatria. 2011;1-25.
17. Gray CL, Goddard E, Karabus S, Kriel M, Lang AC, Manjra AI, et al. Epidemiology of IgE-mediated food allergy. *South African Medical Journal* 2015;105(1):68-9.
18. Altman M, Chiaramonte LT. Public perception of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996;97(6):1247-51.
19. Elli L, Branchi F, Tomba C. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(23):7110-19.
20. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *Nutrition Journal*. 2015;14:92.
21. Silva AT, Santa Marta C, Prates S, Almeida MM, Pinto JR. Hipersensibilidade ao trigo: formas de apresentação e proteínas alergênicas. *Rev Port Imunoalergologia*. 2005;13(2):133-40.
22. Ontiveros N. Prevalence of self-reported gluten-related disorders and adherence to a gluten-free diet in Salvadoran adult population. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:786.
23. Robert SZ, Hugh A, Sampson SA, Bock AW, Burk K, Harden S, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 1999;134(5):614-2.
24. Pasini G, Simonato B, Curioni A, Vincenzi S, Cristaudo A, Santucci B, et al. IgE-mediated allergy to corn: a 50 kDa protein, belonging to the Reduced Soluble Proteins, is a major allergen. *Allergy*. 2002;57(2):98-106.
25. Loveless MH. Allergy for corn and its derivatives: Experiments with a masked ingestion test for its diagnosis. *J Allergy*. 1950;21(6):500-9.
26. Fisher AA. Contact urticaria and anaphylactoid reaction due to corn starch surgical glove powder. *Contact Dermatitis*. 1987;16(4):224-5.
27. Verrill L, Bruns R, Luccioli S. Prevalence of self-reported food allergy in U.S. adults: 2001, 2006, and 2010. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(6):458-67.
28. Woods RK, Stoney SM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FCK. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(1):31-6.
29. Carrapatoso I, Rodrigues F, Gerales L, Faria E, Todo-Bom A, Loureiro C. Padrões clínicos e laboratoriais na hipersensibilidade ao camarão e reatividade cruzada com Dermatophagoides Pteronyssinus. *Rev Port Imunoalergol*. 2008;16 (5):449-66.
30. Raulf-Heimsoth M, Kespohl S, Crespo JF, Rodriguez J, Feliu A, Brüning T, et al. Natural rubber latex and chestnut allergy: cross-reactivity or co-sensitization? *Allergy*. 2007;62(11):1277-81.

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

Correspondência:
Fernanda Carolina Pereira Eismann
E-mail: fernandaeismann@hotmail.com



Erupção fixa bolhosa generalizada após reexposição à dipirona: relato de caso e revisão da literatura

Generalized bullous fixed drug eruption after reexposure to dipyrone: a case report and literature review

Nathalia Mota Gomes Almeida¹, Maria Inês Perelló Lopes Ferreira², Mara Morelo Rocha Felix³

RESUMO

A erupção fixa à droga (EFD) é uma reação de hipersensibilidade tardia a medicamentos caracterizada por máculas ou pápulas eritematosas, violáceas ou acastanhadas, bem demarcadas, que aparecem após uso de uma medicação, e reaparecem na mesma localização após exposições repetidas. A erupção fixa à droga bolhosa generalizada (EFDBG) é uma variante rara da EFD que foi recentemente incluída pelo RegiSCAR no grupo das farmacodermias graves. Apresenta-se através de lesões cutâneas generalizadas características de EFD, com formação de bolhas, geralmente em pacientes com história prévia de EFD. Os principais medicamentos envolvidos na EFDBG são antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais. O diagnóstico é clínico, entretanto, a biópsia cutânea na fase aguda e o teste de contato após a recuperação do paciente, podem auxiliar a investigação. O tratamento requer geralmente apenas a suspensão do fármaco suspeito e medidas de suporte. Relatamos um caso de EFDBG em adolescente após reexposição à dipirona (metamizol) apesar da história prévia de hipersensibilidade a esta medicação. O objetivo deste relato é alertar sobre a importância do diagnóstico da EFDBG e ressaltar os principais pontos para o diagnóstico diferencial com a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET).

Descritores: Erupção por droga, hipersensibilidade a drogas, anti-inflamatórios não esteroides, dipirona.

ABSTRACT

Fixed drug eruption (FDE) is a delayed drug hypersensitivity reaction characterized by erythematous, violaceous or brownish well-demarcated macules or papules that appear after use of a medication and reappear at the same site after repeated exposures. Generalized bullous fixed drug eruption (GBFDE) is a rare FDE variant that has been recently included by RegiSCAR in the group of severe cutaneous adverse reactions to drugs. GBFDE presents as generalized cutaneous lesions characteristic of FDE, with blistering, usually in patients with a previous history of FDE. The main drugs involved in GBFDE are antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The diagnosis is clinical, but some tests can help the investigation, such as skin biopsy in the acute phase and patch testing after patient recovery. Treatment usually requires suspension of the suspected drug and some supportive measures. We report a case of GBFDE after reexposure to dipyrone (metamizole) in an adolescent with a previous history of hypersensitivity to this drug. The aim of this report is to warn about the importance of diagnosing GBFDE and to highlight the main points for differential diagnosis with Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN).

Keywords: Drug eruptions, drug hypersensitivity, nonsteroidal anti-inflammatory agents, dipyrone.

Introdução

A erupção fixa à droga (EFD) é uma reação de hipersensibilidade tardia a medicamentos de base imunológica caracterizada por máculas ou pápulas

eritematosas, violáceas ou acastanhadas, bem demarcadas, que aparecem após uso de uma medicação, e reaparecem na mesma localização após

1 Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica. Hospital dos Servidores do Estado, Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 02/06/2020, aceito em: 23/08/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):347-53.

exposições repetidas¹. A resolução espontânea geralmente ocorre após a interrupção da medicação, mas pode deixar uma hiperpigmentação residual¹. As lesões podem ser únicas ou múltiplas e se evoluírem com bolhas, serão denominadas como erupção fixa à droga bolhosa (EFDB).

A erupção fixa à droga bolhosa generalizada (EFDBG) é uma variante rara da EFD, que ocorre em pacientes com história prévia de EFD^{1,2}. Apresenta-se com múltiplas lesões cutâneas com aspecto característico de EFD na sua forma bolhosa, ou por exantema difuso com aparecimento subsequente de bolhas fráctidas³. As erupções são separadas por grandes regiões de pele intacta e a maioria dos pacientes apresenta menos de 10% de descolamento cutâneo⁴. Embora não haja consenso quanto a sua extensão, na EFDBG considera-se o envolvimento de pelo menos três dos seguintes sítios anatômicos: cabeça e pescoço (incluindo lábios), tronco anterior e posterior, membros superiores e inferiores e genitália^{1,5}.

Devido ao tipo de envolvimento cutâneo, torna-se necessário o diagnóstico diferencial com outras farmacodermias bolhosas, como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET). A anamnese e exame físico são fundamentais nessa diferenciação. Entre os principais aspectos que diferenciam na prática clínica as duas condições se destacam o acometimento de mucosas universal, o período de latência mais longo (1 a 3 semanas) e a presença exuberante de sintomas sistêmicos, como febre e mal-estar característicos da SSJ/NET^{1,3,5}. Ao contrário, na EFDBG, o período de latência é mais curto (30 minutos a 8 horas) e pode haver na história pregressa episódio(s) de lesões prévias sugestivas de EFD. Ademais, há pobreza de sintomas sistêmicos, o acometimento de mucosas é leve ou ausente e as lesões são bem delimitadas, com áreas de pele saudável de permeio¹.

A biópsia da lesão na fase aguda é ferramenta auxiliar para o diagnóstico e diferenciação entre SSJ/NET e EFDBG. O estudo histopatológico do fragmento de pele com lesão na EFDBG revela maior infiltrado eosinofílico e melanófagos na derme. A imunohistopatologia evidencia infiltrado lesional rico em linfócitos T reguladores CD4+ FOXP3+ em detrimento de linfócitos citotóxicos CD56+, além de baixos níveis séricos de granulosa em comparação com pacientes com SSJ/NET^{1,2,5}. A Tabela 1 apresenta as principais características clínicas e histopatológicas que auxiliam no diagnóstico diferencial entre a EFDBG e a SSJ/NET.

Como em qualquer forma de hipersensibilidade a droga, a premissa é a suspensão imediata da(s) droga(s) suspeita(s). Na EFDBG geralmente há melhora das lesões após 7 a 10 dias da interrupção, e o manejo pode ser feito com sintomáticos para redução do prurido e da dor, além de emolientes. Nos casos com acometimento cutâneo muito extenso, o uso de agentes imunomoduladores como corticosteroides sistêmicos e ciclosporina se mostrou promissor^{6,7}. Não há consenso para o melhor tratamento em casos de SSJ/NET. Embora o prognóstico seja melhor na EFDBG, a mortalidade não deve ser subestimada, a depender da idade e da extensão da superfície corporal afetada¹.

Após a recuperação, a investigação por testes cutâneos pode ser feita. O teste de contato, consentido após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, deve ser preferido, visto que traz um risco menor de reagudização e aparecimento de novas lesões do que o teste intradérmico, o qual deve ser evitado. O teste de contato com a droga suspeita deve ser aplicado nas lesões residuais e pele sã (será o controle), em concentrações não irritativas sugeridas pela literatura. A provocação oral está contraindicada em farmacodermias graves¹.

O objetivo do relato de caso foi enfatizar a importância do conhecimento das principais características clínicas da EFDBG e facilitar o diagnóstico diferencial com SSJ/NET.

Descrição do caso

Paciente masculino, 15 anos, procurou emergência com quadro de gastroenterite (vômitos, diarreia e febre). Informou ao médico ser alérgico à dipirona (metamizol), por ter apresentado dois episódios prévios de lesões cutâneas eritematosas após uso de dipirona há 12 e 6 meses, respectivamente. Apesar do seu relato de alergia, foi medicado com escopolamina associada à dipirona por via endovenosa e evoluiu, em menos de 1 hora, com aparecimento de exantema pruriginoso difuso. Foi tratado com prometazina intramuscular e liberado para casa sem medicamentos. Após 48 horas, apresentou piora do quadro cutâneo, com surgimento de múltiplas lesões bolhosas, pouco pruriginosas, indolores, na cabeça incluindo lábios, pescoço, tronco anterior e posterior, membros superiores e inferiores. Fez uso de fexofenadina, sem sucesso. No terceiro dia de evolução, procurou médico generalista que prescreveu betametasona intramuscular e o encaminhou ao alergista. No quinto dia de

evolução, avaliado pelo especialista, encontrava-se em bom estado geral, sem novas lesões e sem sintomas sistêmicos. Havia ainda exantema difuso e inúmeras lesões de coloração avermelhada e/ou violácea, bem demarcadas, a maioria associada a bolhas flácidas (Figura 1) e uma lesão crostosa em lábio superior, sem acometimento de outras mucosas (Figura 2). Foi orientado a utilizar prednisolona 60 mg por 7 dias, evitar o uso de dipirona e derivados pirazolônicos. Solicitada investigação laboratorial que evidenciou leucocitose discreta (12.000 leucócitos), neutrofilia (8.160) e ausência de alterações nas pro-

vas de função hepática e renal. As sorologias para citomegalovírus, Epstein-Barr e herpes vírus foram negativas. Após 15 dias, não apresentava mais lesões bolhosas, apenas áreas de hiperemia residual em punho, região cervical, flancos e nádegas (Figura 3). Um ano após a resolução do quadro, o paciente não apresentava mais lesões residuais. Submetido ao teste de contato com dipirona a 10% e controle negativo à base de vaselina, para confirmação etiológica. O teste foi realizado em dois locais diferentes, um fixado em linha axilar anterior (área que apresentou várias lesões), e outro na região interescapular (área

Tabela 1

Diagnóstico diferencial entre EFDBG e SSJ/NET

	EFDBG	SSJ/NET
Tempo de aparecimento após a exposição ao fármaco	30 min-24h	1-3 semanas
História de lesões prévias	Sim (lesões sugestivas de EFD)	Não
Lesões primárias	Máculas ou pápulas eritematosas bem demarcadas, com bolhas	Máculas purpúricas e lesões em alvo atípicas com bolhas por cima
Sintomas constitucionais (febre, calafrios, mal-estar)	Cerca de 11% dos pacientes	50% dos pacientes
Envolvimento mucoso	44-67% dos pacientes	100% dos pacientes
Hiperpigmentação	Marcada/difusa	Pouca ou nenhuma
Pele adjacente	Normal	Afetada
Histopatológico	Queratinócitos apoptóticos esparsos, infiltração eosinofílica/linfocítica proeminente na derme, melanófagos na derme	Aglomerados de queratinócitos apoptóticos, necrose epidérmica extensa, poucos eosinófilos e melanófagos na derme, células granulosinas positivas aumentadas
Granulinsina sérica	Baixos níveis	Altos níveis
Teste de contato	Indicado (realizado sobre o local de hiperpigmentação residual e outro local de controle)	Indicado
Teste de provocação oral	Contraindicado	Contraindicado

EFD = erupção fixa à droga, EFDBG = erupção fixa à droga bolhosa generalizada, SSJ = Síndrome de Stevens-Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica.

Adaptado de Mitre et al.¹, Patel et al.² e Cho et al.⁵



Figura 1
Lesões eritemato-violáceas associadas a bolhas flácidas



Figura 2
Lesões eritemato-violáceas, bem delimitadas entremeadas por áreas de pele sã em linha axilar. Lesão crostosa em lábios

poupada de lesões). Foram realizadas três leituras, após 48 e 72 horas e sete dias, todas com resultados negativos.

Discussão

As reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) afetam mais de 7% da população, e a pele é o principal órgão envolvido⁸. As farmacodermias abrangem um amplo espectro de reações, que se diferenciam pela morfologia, tempo de aparecimen-

to, duração, extensão e associação com sintomas sistêmicos⁸. A EFD é uma farmacodermia relativamente comum, caracterizada por hipersensibilidade imunológica do tipo IVc de Gell e Coombs, pela ação citotóxica de células de memória CD8+ droga específicas. Ocupa a segunda posição em frequência, atrás apenas dos exantemas morbiliformes². A EFDBG, um subtipo raro de EFD, pode ocorrer na evolução dos pacientes, decorrente de repetidas exposições, como no caso descrito.

**Figura 3**

Máculas hipercrômicas residuais 15 dias após suspensão do fármaco suspeito e corticoterapia sistêmica

A faixa etária acometida pode variar. Em um estudo, a EFDBG ocorreu principalmente em pacientes idosos (média de idade de 78 anos e variação de 68-84 anos)⁴. Outro trabalho demonstrou que a EFD foi mais prevalente em adultos jovens (21 a 30 anos) e afetou igualmente ambos os sexos⁹. Os medicamentos mais envolvidos na EFD e EFDBG são antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)².

Embora não haja consenso quanto à sua extensão, considera-se o envolvimento de pelo menos três dos seguintes sítios anatômicos: cabeça e pescoço (incluindo lábios), tronco anterior e posterior, membros superiores e inferiores e genitália^{1,5}. No caso relatado acima, a reexposição à dipirona (metamizol), para a qual o paciente já tinha história prévia de hipersensibilidade, levou ao surgimento de quadro clínico mais grave com aparecimento de lesões cutâneas avermelhadas, algumas com evolução para bolhas, em lábios, pescoço, tronco anterior e posterior, membros superiores e inferiores.

A EFDBG está classificada dentro do grupo dos exantemas bolhosos e tem a SSJ/NET como seu principal diagnóstico diferencial⁸. No caso relatado, chamam atenção o curto período de latência após a ingestão da dipirona e a história prévia de 2 episódios anteriores de reação a esta droga. Apesar de a EFD ser uma reação de hipersensibilidade imunológica caracteristicamente tardia, o aparecimento das lesões

com menos de 1 hora após a ingestão da dipirona se justifica pela sensibilização prévia e reexposições repetidas à droga culpada. Ressalta-se o acometimento discreto da mucosa labial, a ausência de febre e o bom estado geral do paciente durante a evolução do quadro^{1,3,5}. Além do mais, o exame físico com lesões bem delimitadas e a presença de áreas de pele saudável entre elas facilitaram o diagnóstico diferencial com a SSJ/NET¹. A biópsia cutânea não foi realizada neste paciente.

Exames laboratoriais realizados durante a fase aguda da doença auxiliam no diagnóstico diferencial de reações cutâneas graves. Nos casos de SSJ/NET, poderá haver alteração das transaminases hepáticas e parâmetros renais devido ao seu importante envolvimento sistêmico⁸. No caso relatado o paciente apresentou discreta leucocitose sem desvio para esquerda, possivelmente pelo uso recente de corticoide de depósito ou até mesmo pelo quadro infeccioso gastrointestinal. Sabe-se que a principal causa de erupções cutâneas são infecções, principalmente as virais^{8,10}. Esta distinção entre erupção cutânea induzida por droga ou por infecção viral muitas vezes é difícil, por isso é muito importante detalhar a cronologia das lesões, sendo algumas vezes necessária a investigação sorológica dos patógenos mais comumente envolvidos⁸. Além disso, já foi demonstrado que os vírus da família herpesvírus podem ser reativados

durante um quadro de RHM, como se vê na reação a droga com eosinofilia e envolvimento sistêmico (DRESS)¹⁰. Não há relato deste tipo de envolvimento entre vírus e EFDBG.

O tratamento incluiu neste caso, além da suspensão imediata do fármaco suspeito, sintomáticos e corticoterapia sistêmica para controle do quadro, que remitiu em menos de 15 dias. Entretanto, dependendo da gravidade, poderá haver necessidade de internação em unidade de terapia intensiva ou grandes queimados para que medidas de suporte como reposição hidroeletrólítica e tratamento de infecções secundárias sejam instituídas¹¹. Apesar do prognóstico mais favorável, a taxa de mortalidade não deve ser subestimada na EFDBG. Um trabalho europeu comparou a gravidade e mortalidade entre EFDBG e SSJ/NET com percentuais semelhantes de descolamento cutâneo em pacientes idosos. Observou-se mortalidade de 22% e 28%, respectivamente, com necessidade de cuidados semelhantes⁴.

Após 1 ano da remissão, foi realizado teste de contato com 10% de princípio ativo de dipirona em vaselina, para confirmação etiológica. Classicamente, em EFD o teste de contato deve ser aplicado em área de lesão residual e pele sã, e a reação positiva ocorrerá apenas na área de hiperpigmentação residual onde residem as células T CD8+ de memória². Apesar da ausência de lesões hiperpigmentadas residuais, optou-se pela aplicação do teste em área onde conhecidamente havia sido previamente acometida por lesões, com controle em área preservada de lesões. As leituras foram realizadas de acordo com as normas do *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) com 48, 72 horas e 7 dias após a aplicação, com resultados negativos¹². Impossibilitado de comparecer à leitura, o paciente foi questionado e negou o surgimento de qualquer reação local após 96 horas da aplicação do teste. Embora seja desconhecido o tempo após a resolução do quadro no qual o teste se mantém positivo, deve-se preferencialmente aplicar o teste pelo menos quatro semanas após a resolução completa do quadro para diminuir a possibilidade de falso-negativos². Neste caso, o tempo decorrido desde a reação e a ausência de lesões residuais podem ter favorecido o resultado negativo, pois se sabe que a sensibilidade do teste de contato na EFD e EFDBG é maior quando feito nas áreas de lesões residuais, onde estão as células T de memória residentes². Entretanto, além da sensibilidade dos testes de contato com droga para EFD ser baixa, aproximadamente 33%,

o valor preditivo negativo do teste de contato com drogas não permite afastar o fármaco como causa das reações frente à reprodutibilidade das lesões associada à ingestão da dipirona e ao quadro clínico característico^{1,13,14}. O paciente e seus responsáveis foram orientados a evitar o uso dos derivados da pirazolona, que compreendem a fenilbutazona, oxi-fembutazona e dipirona/metamizol.

Até o atual momento não há padronização e/ou consenso em relação à dessensibilização ao fármaco culpado nos quadros de RHM não imediatas, podendo ser uma alternativa quando não houver opções terapêuticas, entretanto, está contraindicado em reações cutâneas graves e dos tipos II e III Gell e Coombs por razões éticas¹⁵.

Finalmente, a abordagem do especialista em alergia a medicamentos deve ser pontuada neste caso, ressaltando a importância da identificação e tratamento de quadros agudos. A orientação de suspensão da droga suspeita e correlatas poderia ter evitado novos episódios da alergia e evolução para a forma generalizada neste paciente. Além disso, o paciente deve ser estimulado a portar documentação por escrito sobre sua alergia de forma a evitar reexposições inadvertidas ao medicamento.

Referências

1. Mitre V, Applebaum DS, Albahrani Y, Hsu S. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Dermatol Online J*. 2017;23(7):13030/qt25v009gs.
2. Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed Drug Eruptions: An Update, Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2020;10.1007/s40257-020-00505-3.
3. Elsner P, Mockenhaupt M. Generalized Bullous Fixed Drug Eruption Following Metamizole (Re-)Exposure: A Medical Error-analytic Case Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(3):376-7.
4. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):726-32.
5. Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):539-48.
6. Malviya N, Cyrus N, Vandergriff T, Mauskar M. Generalized bullous fixed drug eruption treated with cyclosporine. *Dermatol Online J*. 2017;23(2):13030/qt5zw8d8vs.
7. Beniwal R, Gupta LK, Khare AK, Mittal A, Mehta S, Balai M. Cyclosporine in Generalized Bullous-Fixed Drug Eruption. *Indian J Dermatol*. 2018;63(5):432-3.
8. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27.

9. Tripathy R, Pattnaik KP, Dehury S, Patro S, Mohanty P, Sahoo SS, et al. Cutaneous adverse drug reactions with fixed-dose combinations: special reference to self-medication and preventability. *Indian J Pharmacol.* 2018;50(4):192-6.
10. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-37.
11. Byrd RC, Mournighan KJ, Baca-Atlas M, Helton MR, Sun NZ, Siegel MB. Generalized bullous fixed-drug eruption secondary to the influenza vaccine. *JAAD Case Rep.* 2018;4(9):953-5.
12. Motta AA, Kalil J, Barros MT. Testes cutâneos. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2005;28(3):73-83.
13. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, Menezes UP, Queiroz G, 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.
14. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68(6):702-12.
15. Pereira ARF, Aun MV, Kelmann NCP, Motta AA, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Perda da tolerância 5 dias após suspensão de sulfonamida introduzida através de dessensibilização por reação tardia. *einstein (São Paulo).* 2019;18:eRC5002. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RC5002.

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

Correspondência:
Nathalia Mota Gomes Almeida
E-mail: naty_mga@yahoo.com.br



Nova mutação no gene STAT1 associada com candidíase mucocutânea crônica

New STAT1 gene mutation associated with chronic mucocutaneous candidiasis

Mariana Jobim¹, Anne Puel², Gisele Ewald¹, Beatriz Chamun Gil¹, Melanie Migaud²,
Iara Santos Fagundes¹, Jaqueline Cardone¹, Luiz Jobim^{1,3}

RESUMO

Mutações no gene STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*) têm sido identificadas como responsáveis pela maioria dos casos sindrômicos da candidíase mucocutânea crônica com herança autossômica dominante (AD). Nesse artigo, descrevemos uma menina de 7 anos que apresentou candidíase da mucosa oral e unhas, além de infecção disseminada da pele e couro cabeludo por *Microspora gypseum*. Recentemente, a paciente foi diagnosticada e tratada de meningite por *Cryptococcus neoformans*. Na família não existem outros casos de candidíase. A avaliação imunológica incluiu a detecção de subpopulações de linfócitos (CD3, CD4, CD8, CD20 e células NK), assim como a dosagem de IgG, IgA, IgM e IgE, subclasses de IgG e autoanticorpos. Excluindo-se discreta diminuição de CD3, CD4, CD8, NK e leve aumento de IgG1, os demais exames estiveram dentro da normalidade. O sequenciamento do exoma detectou uma rara mutação em heterozigose no exon 14 do domínio de ligação do DNA (*DNA-binding domain*) do gene STAT1, ocasionando um provável ganho de função (GOF) responsável pela doença (Gly384Asp). Essa variação foi também identificada pelo sequenciamento de Sanger, não estando reportada nos bancos de dados públicos e apresentando elevado potencial de dano (índice CADD=32). Será interessante contarmos com informações clínicas e estudos com outros pacientes para conhecermos mais essa mutação patológica. Além da apresentação do caso, discutiremos as formas de tratamento existentes.

Descritores: Candidíase mucocutânea crônica, fator de transcrição STAT1, interleucina-17, células Th17.

ABSTRACT

STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) gene mutations have been identified as responsible for most syndromic cases of chronic mucocutaneous candidiasis with autosomal dominant (AD) inheritance. In this article, we described a 7-year-old girl who presented with candidiasis of the oral mucosa and nails, as well as disseminated infection of the skin and scalp caused by *Microsporum gypseum*. Recently, the patient was diagnosed and treated for *Cryptococcus neoformans* meningitis. There are no other cases of candidiasis in the family. The immunological evaluation consisted of detection of subpopulations of lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD20, and NK cells), as well as measurement of IgG, IgA, IgM, and IgE, IgG subclasses, and autoantibodies. Excluding a slight decrease in CD3, CD4, CD8, NK and a minimal increase in IgG1, the others were within normal limits. Exome sequencing detected a rare heterozygous variation in exon 14 of the DNA-binding domain of the STAT1 gene, causing a probable gain of function (GOF) responsible for the disease (Gly384Asp). This variation was also identified by Sanger sequencing, but it was not reported in public databases and had a high potential for damage (Combined Annotation-Dependent Depletion [CADD] score = 32). Having clinical information and conducting studies of other patients will be helpful to learn more about this pathological mutation. In addition to the presentation of the case, we will discuss the existing forms of treatment.

Keywords: Chronic mucocutaneous candidiasis, STAT1 transcription factor, interleukin-17, Th17 cells.

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Alergia e Imunologia - Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Universidade de Paris, Laboratório de Genética Humana de Doenças Infecciosas - Paris, Ilha de França, França.
3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Medicina Interna - Porto Alegre, RS, Brasil.

Submetido em: 09/09/2020, aceito em: 12/09/2020.
Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):354-9.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200054>

Introdução

A candidíase mucocutânea (CM) é caracterizada por infecções por *Candida sp.*, afetando as unhas, pele, couro cabeludo, mucosa oral e genital. A candidíase das mucosas é comum em indivíduos tratados com antibióticos e corticosteroides. A maioria das mulheres apresenta pelo menos um episódio de candidíase vaginal durante a vida.

A candidíase mucocutânea crônica (CMC) é uma doença caracterizada pela infecção crônica e persistente da pele, unhas e mucosas. Pode estar associada com imunodeficiências que afetam a imunidade celular como acontece na AIDS e na imunodeficiência severa combinada em suas diversas formas, sendo classificada como CMC doença¹.

A CMC síndrome (CMCS) ocorre quando está associada com outras manifestações clínicas infecciosas e autoimunes. Nesses pacientes existe um distúrbio da imunidade mediada pela interleucina 17 (IL-17), citocina reconhecida como responsável pela defesa contra a cândida e outros fungos, como o *Microsporium sp.* A neutralização da IL-17 com anticorpos monoclonais usados para tratamento da psoríase tem como efeito colateral a possibilidade de desencadear candidíase. Mutações em diversos genes podem interferir na imunidade mediada pela IL-17, podendo ser encontradas também em imunodeficiências primárias sem aparente distúrbio da imunidade celular^{1,2}.

A imunodeficiência com mutação AD com ganho de função (GOF) no gene *STAT1* (*Signal Transducer and Activator of Transcription-1*) é a mais frequente doença genética responsável por CMC síndrome, relacionada com disfunção da imunidade atribuída às células Th17 produtoras de IL-17³⁻⁵. Os pacientes apresentam também outras infecções mucocutâneas bacterianas, virais e fúngicas, assim como predisposição à autoimunidade. Nesses pacientes observa-se aumento da fosforilação do *STAT1* e deficiência da desfosforilação nuclear, levando à diminuição da transcrição que afeta a liberação de IL-17A e IL-17F e outras citocinas⁴.

Na última década foram descritos muitos pacientes com mutação do tipo GOF no gene *STAT1*, sendo que um estudo internacional analisou 274 pacientes de 167 famílias. As mutações ocorrem principalmente no domínio de dupla espiral (*double coiled-coil domain*) em 62% dos pacientes e no domínio de ligação com o DNA (*DNA-binding domain*) em 35%. A média de idade foi de 22 anos, sendo que 98% dos pacientes

apresentavam CMC. Frequentemente tiveram infecções por *Staphylococcus aureus* na pele e aparelho respiratório (36%), assim como infecções virais, na maioria, herpética (38%). Alguns pacientes foram acometidos por autoimunidade (37%), como hipotireoidismo (22%) e diabetes tipo I (4%). Aneurisma cerebral (6%) e câncer (6%) foram as comorbidades de pior prognóstico⁶.

Outra doença responsável por quadro sintomático de CMC é a imunodeficiência primária autossômica recessiva (AR), conhecida por síndrome de Hiper-IgE, e que acontece pela mutação no gene *STAT3*. Nessa patologia existe diminuição importante de células Th17 e da IL-17A e IL-22 decorrente da sinalização inadequada de *STAT3*. Os pacientes são suscetíveis à CMC, infecções da pele e pulmão com estafilococo, além de eczema, IgE elevada, retenção dentária e face característica.

Pacientes com deficiência AR dos genes da proteína p40 e do receptor de IL-12 (IL-12p40 e IL-12Rβ1) podem ter susceptibilidade às micobactérias e salmonelas⁷. Ocasionalmente desenvolvem CMC síndrome por diminuição de IL-17A e INF-γ.

Pacientes com a síndrome Poliendocrinopatia Autoimune com Candidíase e Distrofia Ectodérmica (APECED) apresentam-se na infância com a combinação de candidíase, hipoparatiroidismo, hipogonadismo e insuficiência suprarrenal autoimune. Eles também apresentam alopecia areata, vitiligo e distrofia ectodérmica. A doença é causada por mutações AR no gene *AIRE* (21q22.3) que codifica para o fator de transcrição envolvido em mecanismos de tolerância imunológica que contribui para a seleção negativa de linfócitos autor-reativos no timo, linfonodos e baço. Um distúrbio imunológico faz com que exista a produção de anticorpos contra a IL-17A, IL-17F e ou IL-22. A autoimunidade é responsável pelo ataque aos órgãos endócrinos, assim como contra a imunidade mediada pela IL-17².

Pacientes com deficiência AR de *CARD9* (*caspase recruitment domain-containing protein 9*) desenvolvem infecções com micobactérias e também CMC síndrome e invasiva, associada com dermatofitose. Raros pacientes foram identificados com esta síndrome⁸. A *CARD9* é uma proteína de sinalização com papel importante na imunidade inata e adaptativa, permitindo uma cascata de citocinas inflamatórias responsáveis pela defesa contra fungos.

Definiu-se como CMC doença (CMCD) a patologia que afeta os pacientes na ausência de outros sinais

clínicos proeminentes, referindo-se aos pacientes com CMC como fenótipo clínico principal. A etiologia não está relacionada com genes que causam imunodeficiência severa combinada ou com outras imunodeficiências, nem com os genes responsáveis pela CMC sindrômica. Quatro tipos de alterações genéticas existem associados com esse fenótipo. Deficiência AR do receptor de IL-17A, IL-17C e do ACT1, além da deficiência AD de IL-17F. Cada um desses defeitos tem impacto na sinalização de IL-17, com diminuição da imunidade à cândida e CMCD².

Descrição do caso

Paciente com 7 anos, sexo feminino, apresentou candidíase nas unhas e mucosa oral desde o primeiro ano de idade. A paciente consultou em diversas especialidades. Na Pediatria, acompanhou desnutrição e infecções bronco-pulmonares. Na Otorrinolaringologia, tratou otite média serosa com eventual colocação de tubos de aeração. Recentemente foi identificada a presença do ácaro *Demodex folliculorum* na secreção do ouvido externo. Na Dermatologia diagnosticaram CMC com todas as unhas afetadas e dermatofitose extensa (*Microspora gypsum*), atingindo a pele e couro cabeludo, tendo sido internada por essa causa.

Um quadro clínico grave aconteceu posteriormente, sendo internada com cefaleia intensa, febre, bradicardia e rebaixamento do sensório. Além disso, apresentou tosse, secreção no ouvido direito, desnutrição e onicomicose. Foi diagnosticada meningite por *Cryptococcus sp.*, tendo sido tratada com fluconazol, anfotericina B e flucitosina, além de ciprofloxacino. O Rx de tórax mostrou infiltrado pulmonar, adenopatias e escavações no lobo superior direito. Na tomografia de tórax observou-se aspecto de vidro fosco e escavações. Pesquisa direta, teste de látex e cultura no líquor foram positivos para *Cryptococcus neoformans*.

Do ponto de vista imunológico, a paciente apresentou discreta linfopenia (CD3, CD4, CD8 e NK), imunoglobulinas normais e leve aumento de subclasse de IgG1. As demais subclasses foram normais, assim como ausência de autoanticorpos (Tabela 1). Em relação à linfopenia, os achados não têm explicação adequada, mesmo por terem sido flutuantes e não refletirem uma definitiva citopenia, entretanto, a paciente sofre de uma clara deficiência do seu sistema imune em relação às defesas contra infecções fúngicas. A paciente recuperou-se sem sequelas da meningite, estando em acompanhamento ambulatorial.

A CMC foi considerada sindrômica pela diversidade de infecções, assim como pela identificação por sequenciamento do exoma de uma rara mutação GOF no exon 14 do domínio de ligação com o DNA do gene *STAT1* (Gly384Val), causando a doença (Figura 1). Essa mutação, em heterozigose, ainda não estava reportada nos bancos de dados internacionais, entretanto, outras mutações patogênicas semelhantes já foram publicadas (Gly384Asp e Gly384Cys).

Foi calculado o valor do CADD (*combined annotation dependent depletion*), sendo uma ferramenta útil para prever a gravidade das variantes/mutações de nucleotídeos encontradas num indivíduo. Para o valor encontrado de 32, considera-se ter um alto potencial de dano⁹.

Discussão

O tratamento de pacientes com mutações em *STAT1* tem sido realizado com medicações antibacterianas, antivirais, antifúngicas e eventualmente com imunoglobulina endovenosa e imunossupressores. A problemática que envolve esses pacientes é decorrente da falta de terapêutica efetiva na redução ou cura da infecção crônica e ou da autoimunidade. Existem duas tentativas de intervenção, além do tratamento sintomático, devendo-se citar o uso de ruxolitinib, droga inibidora de JAK1/2 usada no tratamento da mielofibrose, e o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). O uso de imunossupressão para tratar casos associados com autoimunidade tem demonstrado piorar os processos infecciosos.

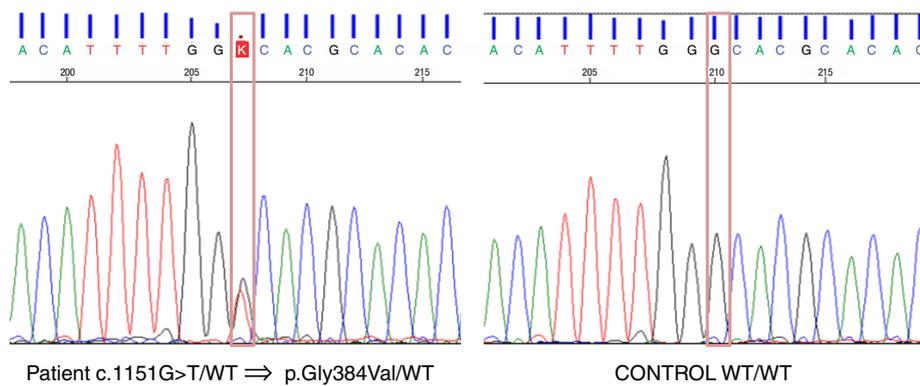
O tratamento de uma criança de 12 anos de idade com mutação GOF em *STAT1* e CMCS recalcitrante demonstrou ser clinicamente reversível *in vitro* e *in vivo* com ruxolitinib. A melhora clínica foi alcançada após 8 semanas de tratamento, via oral, quando foi conseguida a supressão da fosforilação de *STAT1*, *STAT3* e *STAT5* induzida pelo IFN- γ e IFN- α . A piora clínica aconteceu concomitantemente com o aumento da atividade de fosforilação de *STAT1*, após a retirada da medicação, voltando ao normal com a reintrodução¹⁰.

Um paciente de 10 anos com CMCS e citopenia autoimune foi tratado com ruxolitinib, observando-se aumento da fosforilação de *STAT1*, sem afetar a cinética da desfosforilação. Foi observado que o paciente normalizou a diferenciação de linfócitos Th17, curou a candidíase e obteve remissão da citopenia¹¹.

Tabela 1

Exames laboratoriais do caso clínico

Teste laboratorial	Paciente	Controle normal p/ idade/sexo
CD3	1.152	1.424-2.664/ μ L
CD4	620	767-1.592/ μ L
CD8	432	553-1.127 μ L
CD20	882	303-667/ μ L
NK	115	227-668/ μ L
IgG	1.498	540-1.800 mg/dL
IgA	128	21-291 mg/dL
IgM	91	41-183 mg/dL
IgE	86	100-140 UI/mL
IgG1	14.200	3.770- 11.310 mg/L
IgG2	2.040	680-3.880 mg/L
IgG3	373	158-890 mg/L
IgG4	68	12-1.699 mg/L
FAN	Negativo	
Fator reumatoide	Negativo	

**Figura 1**

Sequenciamento do exon 14 do domínio de ligação com o DNA do gene STAT1. Observa-se rara mutação GOF em heterozigose (Gly384Val) em relação ao DNA controle

Uma criança de 3 anos de idade com a mutação GOF do *STAT1* (1154C>T, Thr385Met), presença de severa autoimunidade (citopenia, hepatite autoimune e disfunção renal) e com susceptibilidade a infecções (cândida e CMV), foi tratada com ruxolitinib. O nível de IL-17 não aumentou, mas o INF- γ diminuiu após o quarto mês de tratamento. A fosforilação de *STAT1* diminuiu significativamente após estimulação das células com INF- γ . O paciente estava no sexto mês de ruxolitinib quando publicaram a experiência, tendo melhorado da autoimunidade e controlada a infecção por CMV e candidíase¹².

Os riscos do uso do ruxolitinib foram sinalizados, após a análise de dois pacientes adultos com mutações no *STAT1*. Eles apresentavam infecções importantes, o primeiro com *Trichophyton interdigitale* e *Trichophyton mentagrophyte*, e o segundo com coccidioidomicose. Ambos foram tratados com 20 mg de 12 em 12 horas da medicação oral e foram analisados *in vitro* para observação dos efeitos. Nenhum dos dois pacientes melhorou, embora tenham inibido a fosforilação *ex vivo* e *in vitro* de *STAT1*. Não foi observado aumento do número de linfócitos Th17 e da produção de IL-17. Com isso, o estudo concluiu que a dose do medicamento para alcançar os efeitos clínicos desejados deve ser maior do que a dose aprovada para uso, pelo menos para os fungos que os pacientes apresentavam¹³. As publicações que mostram efeito benéfico em pacientes com a mutação GOF no *STAT1* foram todas com CMC e não com outros fungos invasivos.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido usado em pacientes com sintomas severos decorrentes de mutações em *STAT1* (GOF), entretanto, esse tratamento não está bem estabelecido devido a alguns resultados insatisfatórios. Um estudo com 15 pacientes de uma coorte internacional foi publicado¹⁴. Todos os pacientes tinham mutações em heterozigose, tanto no domínio de dupla espiral (*double coiled-coil domain*) como no domínio de ligação com o DNA (*DNA-binding domain*). O enxerto foi aceito em 75% dos casos, entretanto, a sobrevida foi somente de 40%. Seis pacientes sobreviveram ao primeiro ano do transplante, e nove faleceram. Entre os sobreviventes, cinco tiveram reconstituição completa e um apresentou quadro de quimera mista. O intervalo sem doença após o transplante foi pequeno. Infecções ocorreram em todos os pacientes antes do transplante, especialmente por fungos. Doze pacientes apresentaram CMC nas unhas, pele, mucosa oral e trato gastrointestinal. Cinco pa-

cientes apresentaram infecções fúngicas invasivas, incluindo aspergilose pulmonar, candidemia e meningite por criptococos. Infecções pulmonares foram frequentes, com bactérias que inclusive causaram septicemia. Outros vírus também foram observados como varicela zoster, CMV, EBV, BK vírus, parvovírus B19 e herpes simples tipo 6. Infecções com micobactérias foram identificadas em três pacientes. Autoimunidade foi observada em 10 pacientes que apresentaram síndrome semelhante a IPEX (imunodeficiência, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X), neutropenia, anemia hemolítica, tireoidite e diabetes. Histiocitose hemofagocítica (HLH) aconteceu em dois pacientes e a deficiência de anticorpos foi observada em nove, tendo sido tratadas com imunoglobulina EV. Defeitos da imunidade celular e humoral ocorreram independentes da presença de autoimunidade. A conclusão dos autores foi de que o TCTH em pacientes com mutações GOF no gene *STAT1* pode ocasionar a cura do paciente, mas as complicações associadas podem levar à falha secundária do enxerto e diminuição da sobrevida. A crítica que se pode fazer ao trabalho é de que os pacientes foram tratados por equipes e protocolos diversos, prejudicando a análise dos resultados. Os transplantes, nos casos mais graves, talvez devam ser realizados precocemente.

Dois pacientes foram transplantados recentemente, sendo que o primeiro com sangue de cordão umbilical de gêmeo HLA idêntico, e o segundo recebeu a medula óssea de doador não relacionado, mas com compatibilidade total no sistema HLA. O paciente que recebeu o sangue de cordão recuperou-se totalmente, entretanto o outro apresentou infecção sistêmica com CMV, falha do enxerto e hemorragia pulmonar fatal. A desregulação da produção de IFN- γ , a supressão da resposta de IL-17 e o aumento da fosforilação de *STAT1* foram normalizados após o transplante no primeiro paciente. A conclusão é que o TCTH pode ser uma alternativa de cura para os pacientes com doença progressiva que não respondem adequadamente ao tratamento convencional.

No caso do paciente relatado não existe doador na família, sendo necessária a identificação no REDOME (Registro de Doadores de Medula Óssea) para um transplante com doador adequado. No entanto, desistimos de indicar o transplante devido aos resultados inconsistentes da literatura. O tratamento com a medicação oral ruxolitinib é extremamente dispendioso, estando o paciente esperando resultado de solicitação oficial.

Este caso clínico chama a atenção para os pacientes com infecções fúngicas graves, associadas com infecções bacterianas e autoimunidade. Esses pacientes devem ser avaliados genética e imunologicamente para as diversas possibilidades de defeitos na imunidade decorrentes da IL-17, citocina responsável pela CMC síndrômica.

Referências

1. Puel A. Human inborn errors of immunity underlying superficial or invasive candidiasis. *Hum Genet.* 2020 Jun;139(6-7):1011-22.
2. Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology.* 2016 Dec 2;5(12):e114. doi: 10.1038/cti.2016.71.
3. Van De Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LAB, Gilissen C, et al. *STAT1* mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med.* 2011;365(1):54-61.
4. Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, et al. Gain-of-function human *STAT1* mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 2011;208(18):1635-48.
5. Puel A, Cypowyj S, Maródi L, Abel L, Picard C, Casanova JL. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):616-22.
6. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Gomez ML, Becerra JCA, et al. Heterozygous *STAT1* gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood.* 2016;127(25):3154-64.
7. Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1043-51.
8. Grumach AS, de Queiroz-Telles F, Migaud M, Lanternier F, Filho NR, Palma SMU, et al. A Homozygous *CARD9* Mutation in a Brazilian Patient with Deep Dermatophytosis. *J Clin Immunol.* 2015;35(5):486-90.
9. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: Predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(1):886-94.
10. Bloomfield M, Kanderová V, Para ková Z, Vrabcová P, Svato M, Fro ková E, et al. Utility of ruxolitinib in a child with chronic mucocutaneous candidiasis caused by a novel *STAT1* gain-of-function mutation. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):589-601.
11. Weinacht KG, Charbonnier LM, Alroqi F, Plant A, Qiao Q, Wu H, et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1629-40.
12. Moriya K, Suzuki T, Uchida N, Nakano T, Katayama S, Irie M, et al. Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to *STAT1* gain-of-function mutation. *Int J Hematol.* 2020;112(2):258-62. doi: 10.1007/s12185-020-02860-7.
13. Zimmerman O, Rösler B, Zerbe CS, Rosen LB, Hsu AP, Uzel G, et al. Risks of Ruxolitinib in *STAT1* Gain-of-Function-Associated Severe Fungal Disease. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx202. doi: 10.1093/ofid/ofx202.
14. Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):704-17.

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

Correspondência:
Luiz Jobim
E-mail: ljobim@hcpa.edu.br



First administration of ecallantide in Peru: a case report of a Peruvian patient with hereditary angioedema with normal C1-inhibitor

Primeira administração de ecallantida no Peru: relato de caso de paciente peruano com angioedema hereditário com inibidor de C1 normal

Oscar Manuel Calderón¹

ABSTRACT

Ecallantide is a specific treatment currently indicated for acute crisis of hereditary angioedema (HAE) due to C1-inhibitor deficiency. Our objective is to report the first administration of ecallantide (Kalbitor®) in Peru, where the treatment was used in an HAE patient with normal C1-inhibitor and no F12 gene alteration. We report the case of a 32-year-old postpartum patient with HAE with normal C1-inhibitor who belongs to the Peruvian Association of Patients with Hereditary Angioedema. During pregnancy, she had increased frequency and intensity of abdominal pain and facial edema crisis and received maintenance treatment with tranexamic acid and spasmolytics, with moderate response. One month postpartum, the patient showed respiratory symptoms and tested positive for coronavirus disease (COVID-19) in a polymerase chain reaction (PCR) test, without any HAE crisis during the infectious process. Three months postpartum, she had an acute laryngeal edema crisis with difficulty breathing and speaking, nausea, and vomiting, triggered by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The patient then received treatment with antihistamines, corticosteroids, and adrenaline, without improvement; for that reason, the allergist administered ecallantide (Kalbitor®) with good response within the first 15 minutes of administration. Some Peruvian HAE patients have developed mild-to-moderate facial and peripheral edema crisis after NSAID intake, without improvement after administration of allergy treatment. In our patient, HAE crisis was not triggered by COVID-19. The patient showed worsening HAE crisis during pregnancy. The first administration of ecallantide (Kalbitor®) in Peru had good response and tolerance to the treatment as shown in this report.

Keywords: Hereditary angioedema types I and II, hereditary angioedema type III, tranexamic acid.

RESUMO

Ecallantide é um tratamento específico totalmente indicado na crise aguda de deficiência de inibidor de C1 HAE. Nosso objetivo é relatar a primeira administração de Ecallantide (Kalbitor®) no Peru, um caso de paciente peruano com EH com inibidor C1 normal sem alteração genética F12. Relatamos o caso de uma paciente de 32 anos, pós-parto, com HAE inibidor de C1 normal, pertencente à Associação Peruana de Angioedema Hereditário de Pacientes. Durante a gravidez, a paciente apresentou aumento na frequência e intensidade das crises de edema abdominal e facial e recebeu tratamento de manutenção com ácido tranexâmico e espasmolítico, com resposta moderada. Um mês após o parto, a paciente apresentou quadro respiratório e teste de PCR molecular positivo para Doença do Coronavírus (COVID-19), sem crise de AEH durante o processo infeccioso. Três meses após o parto, a paciente apresentou crise de edema agudo de laringe com dificuldade para respirar e falar, náuseas e vômitos, desencadeado por AINH. A paciente recebeu tratamento com anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina sem melhora, por isso o alergista administrou Ecallantide (Kalbitor®) com boa resposta nos primeiros 15 minutos após o início da administração. Alguns pacientes peruanos com AEH desenvolveram crises de edema facial e periférico leve a moderado após a ingestão de AINEs, sem melhora após a administração de tratamento para alergia. Em nossa paciente, a crise de AEH não foi desencadeada por infecção aguda por COVID-19. A paciente apresentou agravamento da crise de AEH durante a gravidez. Apresentamos a primeira administração de Ecallantide (Kalbitor®) no Peru, com boa resposta e tolerância ao tratamento.

Descritores: Angioedemas hereditários, angioedema hereditário tipos I e II, angioedema hereditário tipo III, ácido tranexâmico.

1. Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología (SPAIA). Clínica SANNA el Golf, San Isidro, Lima, Peru.

Submitted: 08/08/2020, accepted: 10/09/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):360-2.

Introduction

Hereditary angioedema (HAE) is a low-prevalence genetic disease characterized by recurrent episodes of nonpruritic swelling without hives. The estimated frequency ranges from 1 per 50,000 to 100,000 in the general population.¹ Peruvian population is about 33 million. According to calculations, there may be approximately 600 HAE patients in this country.

HAE is underdiagnosed worldwide, which leads to a delay in the diagnosis of patients and causes future complications,² sometimes due to the absence of reliable diagnostic tests and poor knowledge of the disease. HAE can be classified into C1-inhibitor deficiency or normal C1-inhibitor levels.³ Ecallantide is an under-the-skin (subcutaneous), on-demand treatment for HAE attacks that targets and inhibits plasma kallikrein, which stops the production of bradykinin to reduce the pain and swelling. It is a specific treatment currently indicated for acute crisis of HAE due to C1-inhibitor deficiency.⁴ There is limited literature reporting its use in other bradykinin-mediated angioedema. Our objective is to report the first administration of ecallantide (Kalbitor®) in Peru. The treatment was used in a Peruvian HAE patient with normal C1-inhibitor and no *F12* gene alteration who belongs to the Peruvian Association of Patients with Hereditary Angioedema.

Case report

We report the case of a 32-year-old female patient who had facial edema and abdominal and pelvic pain episodes during the menstrual periods since she was 18 years old. She experienced two or three intense episodes that lasted 2 to 5 days. Conventional medications (spasmolytics, antihistamines, corticosteroids, adrenaline) for allergic angioedema were prescribed, but no improvement was observed in the patient's condition.

The patient gave birth twice, the first time 4 years ago. During that pregnancy, she had abdominal pain crises and moderate-intensity uterine contractions. Spasmolytics were administered but did not provide her with relief. She had a vaginal full-term delivery and exclusively breastfed for the first 6 months, experiencing a slight crisis of abdominal pain and facial angioedema.

In the next 2 years, slight abdominal pain crises persisted, and the patient reported a particular HAE crisis triggered by family stress and showing the

following symptoms: intense abdominal pain, facial angioedema, and hives associated with itching. In this episode, she was evaluated for the first time by an allergist, who administered antihistamines and tranexamic acid with moderate/good response for the hives and angioedema, respectively. In the next occasions, facial angioedema without hives was treated with tranexamic acid, with good response as well. In the previous episode, the allergist ordered blood tests, and the diagnosis of HAE with normal C1-inhibitor and no *F12* alteration was established.

Laboratory findings

- C4 complement: 21 (range, 10-40).
- C1-inhibitor esterase: 40 (range, 8 – 50).
- Total immunoglobulin E (IgE): 188.0 (< 100).
- Genetic test: no alterations for *SERPING1* and *F12*.

Her second pregnancy was recent, in the coronavirus pandemic year. She presented with increased frequency and intensity of abdominal crisis and showed signs of threatened preterm labor since the 6th month of pregnancy. The patient received maintenance treatment with tranexamic acid 500 mg/8 hours with moderate response.

The patient delivered vaginally at the 8th month of pregnancy without any serious HAE complications. One month later, she experienced one day of high fever, general malaise, and respiratory symptoms, similar to a cold. She received treatment with antipyretics and hydration that helped improve her health status in the next days. Chest radiography compatible with pneumonia and a positive polymerase chain reaction (PCR) test for COVID-19 confirmed the infection by SARS-CoV-2. However, during the infectious course, no HAE crisis was triggered.

Three months postpartum and 8 weeks after the respiratory crisis episode, the patient had an acute laryngeal edema triggered by intake of naproxen 550 mg and acetaminophen 500 mg for abdominal pain. After 6 hours, the patient experienced difficulty breathing and speaking due to a sensation of having a foreign body in her throat. She also had nausea and vomiting, and developed similar slight episodes without improvement after allergic treatment.

The patient decided to seek medical emergency care and received treatment with antihistamines, corticosteroids, and adrenaline, which did not

improve her health status. After 1 hour and a half, the allergist administered ecallantide (Kalbitor®) 30 mg subcutaneously with good response, as she showed improved breathing within the first 15 minutes. The patient was observed in the emergency room during 4 hours and was then discharged with indications and control by the allergist.

Discussion

HAE is one of the so-called “rare diseases” that might cause death by suffocation during an acute attack; thus, it is imperative that patients have specific rescue treatments in public and private centers worldwide. In Peru, few medical centers can give support to HAE patients; tranexamic acid is used as an alternative treatment for acute crisis and, recently, ecallantide (Kalbitor®) was registered in the country.

The Peruvian Association of Patients with Hereditary Angioedema has 23 patients diagnosed with HAE, of which 19 have C1-inhibitor deficiency and four have normal C1- inhibitor values. The mean age of onset of symptoms in 18/20 patients was 13.8 years (range, 7-26), and the others presented the first symptoms before 5 years of age. The mean age at the time of the current diagnosis was 30.2 years (range, 8-60). All of them receive tranexamic acid treatment for acute crisis and maintenance with mild-to-moderate response.

In Peru, HAE patients have reported mild-to-moderate peripheral and cutaneous edema and abdominal pain crisis after intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which, as in our patient, did not show improvement after allergic treatment administration.

There is limited literature about HAE crisis triggered by COVID-19. In Peru, three HAE patients (one with C1-inhibitor deficiency and two with normal C1-inhibitor) have been infected with coronavirus, and they had no HAE crisis during the respiratory infection period.

Because our female patient started monitoring her illness with an allergist experienced in HAE treatment, she received tranexamic acid as treatment for acute crisis and maintenance during pregnancy,

with moderate control. In Peru, there are no specific treatments available that can be used during pregnancy in HAE patients.

The findings of the present case report can be used in future studies of the Peruvian HAE patients.

Conclusions

We report the first administration of ecallantide (Kalbitor®) in Peru, with good response and tolerance to the treatment.

Tranexamic acid is an alternative treatment for HAE crisis in the country.

There is a need to expand the studies of HAE crisis triggered by NSAIDs in Peruvian patients, given that this group of drugs produce frequent reactions in our general population.

COVID-19 did not trigger any HAE crisis during the course of the disease, but further investigation must be conducted in this field.

Report from the Peruvian Association of Patients with Hereditary Angioedema.

References

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-96.
2. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e310.
3. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: four types and counting. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):884-5.
4. Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med*. 2015;6:115-23.

No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Corresponding author:
Oscar Manuel Calderón
E-mail: oscarcalderon1@gmail.com



Infecção por SARS-CoV-2 em paciente com agamaglobulinemia ligada ao X tratado com altas doses de imunoglobulina endovenosa e plasma de convalescente

SARS-CoV-2 infection in a patient with X-linked agammaglobulinemia treated with high doses of intravenous immunoglobulin and convalescent plasma

Mariana Jobim¹, Tiago Severo Garcia², Gisele Ewald¹, Leo Sekine³, Edino Parolo⁴, José Augusto Pellegrini⁴, Patricia Schwarz⁴, Nicole Santos⁴, Lavinia Schuler⁵, Luiz Jobim^{1,2}

RESUMO

A pandemia pelo vírus SARS-CoV-2 atingiu adultos, crianças e penalizou indivíduos idosos e com comorbidades como diabetes, doença cardíaca, hipertensão e obesidade. A maioria dos infectados são assintomáticos ou têm sintomas leves, entretanto 15% podem apresentar pneumonia e 5% síndrome respiratória aguda grave. Apresentamos um caso de agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) em paciente masculino de 27 anos que se infectou com SARS-CoV-2. Os pacientes com XLA não possuem linfócitos B e não produzem anticorpos devido a uma mutação no gene Bruton tirosino-quinase (BTK), responsável pela maturação dos linfócitos B. Ele infectou-se e foi internado em hospital de Ivoti/RS. A evolução da pneumonia foi rápida, necessitando transferência para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no 10º dia de evolução. Iniciou com infusão de imunoglobulinas, tendo utilizado o total de 400 gramas devido ao intenso catabolismo da IgG, mantendo-se sua concentração entre 700-900 mg/dL. Necessitou de ventilação mecânica, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e hemodiálise. Foi administrado plasma de convalescente (PC), 300 mL, por duas vezes, com melhora clínico-radiológica e retirada da ventilação mecânica. Piorou e repetiu outras 4 infusões de PC (total de 1717 mL), negatizando o vírus na orofaringe (RT-PCR). Em 3 ocasiões teve sepse, delirada rapidamente. Apresentou anemia, com necessidade de transfusão frequente. Identificou-se linfopenia de CD3, CD4, CD8, NK e ausência de linfócitos B. A linfopenia foi revertida com a recuperação clínica e a alta hospitalar aconteceu no 70º dia de internação.

Descritores: COVID-19, SARS-CoV-2, plasma, agamaglobulinemia, imunoglobulinas.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 pandemic has affected adults and children and penalized older people and those with comorbidities such as diabetes, heart disease, hypertension and obesity. Most of those infected are asymptomatic or have mild symptoms, but 15% may have pneumonia and 5% acute respiratory distress syndrome. We report a case of X-linked agammaglobulinemia (XLA) in a 27-year-old man who was infected with SARS-CoV-2. XLA patients do not have B lymphocytes and do not produce antibodies because of mutations in the Bruton tyrosine-kinase gene, responsible for the maturation of B cells. This patient was infected and then admitted to a hospital in Ivoti, southern Brazil. Pneumonia progressed rapidly, requiring transfer to the Hospital de Clínicas de Porto Alegre on the 10th day. Intravenous immunoglobulin infusions were initiated, using a total of 400 grams because of an intense catabolism of IgG, and the concentration was kept around 700-900 mg/dL. Mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation and hemodialysis were necessary. Convalescent plasma (CP) was administered (2x300 mL) and then followed by clinical and radiological improvement and interruption of mechanical ventilation. Then he got sicker and had to return to invasive support and received 4 extra CP infusions (total of 1717 mL), until a negative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) for SARS-CoV-2 was obtained. On 3 occasions he had sepsis, promptly managed. He had anemia, requiring frequent transfusion, and lymphopenia (CD3, CD4, CD8, NK), with absence of B lymphocytes. Lymphopenia was reverted during recovery, and he was discharged from the hospital on the 70th day.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, plasma, agammaglobulinemia, immunoglobulin.

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Alergia e Imunologia - Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Medicina Interna - Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Hemoterapia - Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Medicina Intensiva - Porto Alegre, RS, Brasil.
5. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Genética - Porto Alegre, RS, Brasil.

Submetido em: 17/10/2020, aceito em: 18/10/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):363-9.

Introdução

A agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) ou agamaglobulinemia de Bruton foi a primeira imunodeficiência primária reconhecida e descrita em 1952 pelo pediatra Ogden Bruton, do Hospital Walter Reed, em Washington, EUA. O paciente era um menino de 8 anos de idade que sofria de septicemia recorrente por pneumococo. A eletroforese de proteínas revelou a falta da fração globulina do soro, localização preferencial das imunoglobulinas. Passaram-se 40 anos até que a base genética da XLA fosse decifrada pelo sequenciamento e identificadas mutações no gene da Bruton tirosina-quinase (BTK), enzima fundamental para a maturação dos linfócitos B. Seguiram-se a identificação de mais de 100 mutações nesse gene, localizado no braço longo do cromossomo X. A incidência da doença é estimada em 1: 250.000, sendo que não existe correlação entre os diferentes genótipos e as manifestações clínicas observadas. Essa doença atinge preferencialmente o sexo masculino¹.

Na XLA, as imunoglobulinas estão praticamente ausentes, existindo menos de 1% de linfócitos B circulantes. Os principais testes laboratoriais para o diagnóstico são a dosagem das imunoglobulinas e a quantificação das subpopulações linfocitárias por citometria de fluxo. Os centros germinativos nos tecidos linfoides são indetectáveis, assim como as amígdalas palatinas. Os linfócitos T são normais, assim como a arquitetura e tamanho do timo. Durante os primeiros 6 meses de vida, a IgG materna protege esses pacientes, entretanto, com o passar do tempo, os anticorpos diminuem e as infecções bacterianas sino-pulmonares aumentam. As pneumonias tornam-se frequentes, assim como o uso dos antibióticos. A infecção crônica tem como consequência o surgimento de bronquiectasias, preferencialmente nos lobos médios e inferiores. Em relação às demais infecções, salientamos a giardíase, sinusites, otites e infecções por enterovírus, resultando por vezes em meningoencefalites².

O tratamento com a imunoglobulina endovenosa (IGEV) deve ser realizado mensalmente com 500 mg/kg de peso. Os níveis séricos de IgG devem permanecer acima de 700 mg/dL, o que diminui consideravelmente a possibilidade de pneumonias. Mesmo assim, muitos pacientes desenvolvem sinusite crônica e bronquiectasias, devendo-se também tratar as frequentes infestações parasitárias intestinais. O prognóstico é bom para os casos diagnosticados precocemente, antes de surgirem sequelas importan-

tes. O aconselhamento genético deve ser realizado, explicando-se à família que o gene defeituoso pode ser herdado por irmãos do sexo masculino, assim como por sobrinhos homens (filhos de irmãs do paciente) ou mesmo netos, por parte de uma filha do caso índice².

A defesa imunológica contra os vírus é feita, de forma conjunta, pela imunidade inata e pela imunidade adaptativa. Inicialmente, as partículas virais são fagocitadas pelos macrófagos. A seguir, peptídeos virais expressam-se por intermédio das moléculas HLA na membrana dessas células, sendo finalmente apresentados para as células NK e para os linfócitos T. Durante o processo de apresentação dos antígenos virais, citocinas e interferon (INF) são também produzidos. As células NK são citotóxicas e têm o poder de destruir células infectadas, de imediato. O INF atua ativando macrófagos e aumentando sua capacidade microbicida. A partir desse momento, a imunidade adaptativa, mais lenta, é recrutada. O linfócito TCD8+ reconhecerá o vírus, apresentado por moléculas HLA de classe I na superfície de células infectadas, seguindo-se a lise das mesmas. O linfócito TCD4+ auxiliará o linfócito B na produção de anticorpos. Os anticorpos ligam-se ao vírus quando esses estiverem fora das células, e neutralizam sua atividade, combatendo a infecção. Além disso, os anticorpos podem ligar-se às células infectadas e reforçar a ação das células NK pela citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)³.

A identificação da Síndrome Respiratória Aguda Grave (ARDS) ocasionada pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) aconteceu no final de 2019 em Wuhan, China. A doença mediada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) evoluiu rapidamente em uma pandemia global. A patogênese da COVID-19 grave e sua falência respiratória é pouco conhecida, mas a mortalidade está relacionada com a idade do paciente, sexo masculino e comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade e cardiopatia³.

O novo vírus tem um tropismo acentuado pelos pulmões, causando, em alguns casos, uma pneumonia intersticial com complicações tromboembólicas micro e macro vasculares. Os casos graves têm necessidade de ventilação mecânica (VM), com aumento da mortalidade devido à ARDS.

Não sabemos muito sobre a patogênese dessa nova doença, entretanto, os casos leves devem ser resolvidos pela defesa imunológica padrão contra doenças virais. Os cientistas têm usado o modelo da sepsis como protótipo para o entendimento da

infecção grave pelo SARS-CoV-2. O vírus pode ativar a resposta imune inata e adaptativa, entretanto, o descontrole da resposta inata pode prejudicar a resposta adaptativa e estimular a inflamação. Isso pode ser observado principalmente pela associação da hiperCitocinemia, representada por uma tempestade de citocinas decorrente de ativação de macrófagos, diminuição de linfócitos CD4 e células NK, ocasionando inflamação dos pulmões e de outros órgãos. As alterações da função pulmonar, renal e hepática, associadas com aumento de proteína C-reativa e D-dímeros favorecem esta hipótese³.

O vírus SARS-CoV-2 interage com as células fagocitárias do paciente por intermédio de suas moléculas de sinalização. Essas são ativadas, produzindo uma cascata de fosforilações de fatores de transcrição como o fator nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) e secreção de linfocinas pró-inflamatórias, especialmente o INF-I e INF-III, considerados de grande importância na defesa antiviral. Outras citocinas também têm importância na imunidade inata antiviral e na indução da imunidade adquirida, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-18. O INF-I pode limitar a infecção se atuar precocemente, entretanto, o SARS-CoV-2 talvez possa suprimir a liberação de INF-I, como acontece com o SARS-CoV-1, provavelmente sendo uma das várias maneiras de evasão. O INF protege no início da doença e pode ser prejudicial na fase tardia. O SARS-CoV-2 induz a produção de IL-6 e IL-8, repressores da NF- $\kappa\beta$. Esse processo pró-inflamatório contribui para a tempestade de linfocinas observada nos pacientes graves. O conhecimento desse delicado balanço entre a atividade da imunidade inata antiviral e a inflamatória é essencial para o entendimento da COVID-19. Observaram-se níveis elevados de IL-6 em diversas coortes de pacientes, existindo correlação com a severidade da doença³.

A resposta imune das mucosas aos agentes infecciosos é orquestrada pelas células mieloides, como as células dendríticas, monócitos e macrófagos. Existe um entendimento que a desregulação da resposta dessas células na COVID-19 estimula à linfopenia, a síndrome de liberação de citocinas e a ARDS. Foi observado, pela citometria de fluxo, que o sangue periférico dos pacientes sintomáticos tem uma quantidade significativa de linfócitos T CD4, produzindo fator estimulador de colônias de granulócitos e neutrófilos (GM-CSF) e monócitos inflamatórios³.

As células NK apresentam-se como CD56^{bright}CD16⁻ ou CD56^{dim}CD16⁺, especializadas na produção de

citocinas e em causar citotoxicidade, respectivamente. Muitos estudos mostram uma diminuição das NK no sangue dos pacientes com COVID-19, estando associada com a severidade da doença, existindo evidências de que o CXCR3, um receptor de quimioquina, pode facilitar o recrutamento das NK do sangue periférico para o pulmão dos pacientes. Os achados da ativação das células NK na COVID-19 permitem concluir que elas podem contribuir, tanto para a resolução da infecção, quanto para seu agravamento, ocasionando a tempestade de linfocinas. A maioria das células NK do pulmão de pacientes são do tipo indutoras de citotoxicidade em resposta à perda de expressão de HLA de classe I na superfície dos macrófagos infectados. Supõe-se que exista uma dificuldade de maturação das NK no sangue periférico com diminuição de seu número e migração dessas células para o pulmão de pacientes com SARS-CoV-2. Os pacientes com concentração de IL-6 aumentada no sangue são os mesmos com diminuição das NK circulantes³.

Os linfócitos T têm papel importante na resposta imune contra os agentes infecciosos. Nos casos moderados e graves de COVID-19 existe linfopenia com redução de células CD4 e CD8. A linfopenia CD8 correlaciona-se bem com a severidade e mortalidade dos pacientes. Aqueles com sintomas leves têm contagens de linfócitos T normais ou discretamente elevadas⁴.

Os pacientes com infecção pelo SARS-CoV-1 apresentam resposta celular de CD4 e CD8 contra a proteína S, sendo duradoura, talvez ultrapassando os 6-11 anos. No SARS-CoV-2 existem poucos trabalhos, mas a resposta é contra as proteínas internas N e externas S. Enquanto a indução de resposta robusta contra o vírus é essencial para o controle da doença, uma desregulação de resposta celular T pode contribuir para a imunopatologia e severidade da COVID-19. Os linfócitos T regulatórios (Treg) foram encontrados diminuídos em casos graves. De uma maneira geral, os estudos sugerem que na COVID-19 severa os linfócitos T parecem estar mais ativados, exibindo tendência para a exaustão com diminuição da citotoxicidade³.

A resposta imune com linfócitos B é crítica para a eliminação das partículas virais circulantes, assim como é importante para memória imunológica, que previne a reinfecção. O SARS-CoV-2 estimula uma resposta imune humoral robusta com anticorpos IgG, IgA e IgM antivirais, assim como com IgG neutralizante em 7 a 14 dias do início da infecção³.

Até o momento, não existe tratamento antiviral específico para a COVID-19. O Remdesivir foi reportado possuir efeito antiviral, entretanto ainda não conhecemos a eficácia comprovada por estudo controlado. O tratamento com corticosteroide na ARDS tem sido utilizado paralelamente ao uso de ventilação mecânica, anticoagulantes, antibióticos para infecção secundária e fisioterapia. A gravidade das infecções respiratórias virais depende do fino balanço entre a virulência do patógeno e a resposta inflamatória do hospedeiro. Embora uma resposta imune efetiva seja necessária, a observação clínica e dados experimentais indicam que uma excessiva resposta imunológica pode ser responsável pelo dano e deterioração clínica dos pacientes com COVID-19.

A tempestade de linfocinas e a linfopenia são características da doença grave, indicando intensa resposta inflamatória sistêmica. A possibilidade de efeito modulador da IGEV em relação à tempestade de linfocinas tem sido aventada, assim como existe em outras infecções virais. O tratamento com IGEV na dose de 0,3-0,5 mg/kg foi realizado em pacientes com pneumonia severa por COVID-19 sem resposta aos tratamentos convencionais, sendo observada melhora clínica e regressão das lesões pulmonares⁵.

A utilização precoce de IGEV tem mostrado efetividade quando usada dentro das primeiras 48 h da internação em CTI. Um estudo foi conduzido no CTI do Terceiro Hospital de Wuhan com 58 casos graves de COVID-19 e demonstrou que a mortalidade após 28 dias foi de 23,3% (infusão 20 g dentro das 48 horas) e 57,1% (após as 48 horas) $p = 0,009$. Os tratados precocemente foram os que se recuperaram clinicamente mais rápido, tiveram menor tempo de internação e usaram menos ventilação mecânica⁶.

O relato de 3 pacientes graves de COVID-19 tratados com alta dose de IGEV (25 g por 5 dias) demonstrou resultados surpreendentes, especialmente quando feita a administração nos primeiros 7 dias. A conclusão do relato é que a IGEV tem um potente efeito imunomodulador, também observado em doentes com autoimunidade e inflamação crônica⁷.

A imunoterapia clássica com plasma de convalescente (PC) foi usada no tratamento de diversas infecções virais, como na SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo SARS-CoV1), MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e na epidemia com H1N1 em 2009. Os anticorpos específicos presentes no PC podem realizar seu efeito terapêutico por vá-

rios mecanismos. Eles podem ligar-se ao patógeno, neutralizando diretamente sua infectividade, assim como podem ativar o sistema do complemento e a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), estimulando a fagocitose⁸.

Em relação à COVID-19, algumas publicações mostraram resultados alentadores na recuperação de pacientes com uso de PC. Em 10 pacientes graves tratados com uma dose de 200 mL de PC, foi observada boa tolerância e aumento significativo de anticorpos neutralizantes, responsáveis pelo desaparecimento da viremia em 7 dias, além de melhora clínica e radiológica⁸.

Uma revisão recente avaliou a efetividade da terapia com PC em pacientes com COVID-19 baseada nas publicações dessa pandemia. Concluíram que o PC diminui a mortalidade em pacientes severamente afetados, reduz os sintomas clínicos e aumenta os títulos de anticorpos neutralizantes. A maioria dos pacientes negatizou o RT-PCR para o SARS-Cov-2 após o tratamento⁹.

Os resultados do tratamento com PC para pacientes hospitalizados com COVID-19 numa coorte de 3.082 pacientes, mostraram redução da mortalidade naqueles que receberam plasma. A mortalidade em 7 e 30 dias foi reduzida nos pacientes transfundidos nos 3 primeiros dias após o diagnóstico em relação aos transfundidos com mais de 4 dias¹⁰.

A administração passiva de anticorpos oferece a única estratégia imediata de conferir imunidade, prevenindo e tratando doenças infecciosas emergentes como a COVID-19, sendo que o volume de plasma infundido varia desde 200 mL até 600 mL. Entretanto, uma metanálise recente sobre uso de PC não chega à conclusão sobre a efetividade do tratamento para pacientes hospitalizados com COVID-19, ressaltando que resultados favoráveis podem ser decorrentes do uso de PC, da história natural da doença, ou de outros tratamentos que os pacientes receberam¹¹.

Poucas são as publicações de pacientes com deficiência de anticorpos infectados com SARS-CoV2. Uma delas refere-se a paciente de 37 anos com XLA, internado por 40 dias com ARDS, refratária ao tratamento. Seu quadro clínico piorou no 15° dia da internação, quando a tomografia mostrou imagem de envolvimento pulmonar extensivo e bilateral, na forma de consolidações nodulares em vidro fosco e infiltrado intersticial. O tratamento com antibióticos e com IGEV (800 mg/kg) não foi efetivo, entretanto no 23° dia foi infundido 200 mL de PC, observando-se em 48 horas o

desaparecimento da febre e a negatificação do RT-PCR para o vírus no exsudato de orofaringe. No 30º dia, uma semana após a infusão, o Rx de tórax mostrou resolução das lesões pulmonares, acompanhada da melhora do estado clínico¹².

Dois outros casos de agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) foram reportados com COVID-19. Os pacientes tinham 34 e 26 anos, não apresentavam linfócitos B circulantes e recebiam regularmente infusões de imunoglobulina EV. Ambos apresentaram pneumonia intersticial, acompanhada de febre, tosse, anorexia, associadas com elevação da proteína C-reativa e ferritina. Não foi necessário oxigênio, ventilação mecânica ou internação em CTI¹³. Depois dessa publicação, alguns autores sugeriram que a imunidade celular pode dar conta da COVID-19, independente da produção de anticorpos e até aventaram a hipótese de que paradoxalmente a falta de linfócitos B possa ser um fator protetor^{14,15}.

Existem alguns casos publicados de pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) e COVID-19. Um deles refere-se a um homem de 49 anos com história de asma, obesidade mórbida e infecções recorrentes sino-pulmonares. Ele estava há 6 meses sem uso de imunoglobulina quando se infectou e desenvolveu ARDS, necessitando do uso de VM. Foi tratado com IGEV e plasma de convalescente, remdesivir e antibióticos, entretanto não resistiu e foi a óbito¹⁶.

Outro caso de IDCV foi de mulher de 53 anos que se apresentou com febre intermitente de 38 °C, calafrios, mialgia, cefaleia, tosse não produtiva, dor torácica e dispnéia. A paciente era portadora de bronquiectasias, além de hipotireoidismo, síndrome de Sjögren e câncer de mama. A paciente foi infundida no 2º dia com IGEV (500 mg/kg), tendo ficado 4 dias em VM, seguida de melhora clínica e alta em 10 dias¹⁷.

Caso clínico

Paciente caucasóide, masculino, 27 anos, foi diagnosticado com agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) aos 7 anos. Um irmão faleceu de infecções na infância, não existindo outros casos familiares. O tratamento com imunoglobulina endovenosa (IGEVEV) foi instituído desde o diagnóstico até hoje (500 mg por kg de peso). O paciente não apresentava linfócitos B analisados por citometria de fluxo (CD20). As imunoglobulinas eram praticamente ausentes na época do diagnóstico. Mesmo com IGEVEV teve

alguns episódios de infecção respiratória, otite e diarreia. Faz uso de antiparasitários a cada 6 meses. Recentemente, sua família infectou-se com o SARS-CoV-2. Internou com pneumonia em hospital do interior do RS, onde ficou por 10 dias, tendo resultado negativo para COVID-19 por RT-PCR em esfregaço de oro e nasofaringe. A pneumonia agravou-se e foi transferido para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde o mesmo exame foi positivo. Realizou infusão de IGEV (500 mg/kg), foi internado no CTI-COVID-19, colocado em VM e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Com o passar do tempo, iniciou terapia renal substitutiva (TRS), assim como fez traqueostomia. O tratamento anti-inflamatório constou da sequência de dexametasona, hidrocortisona e metil prednisona. O anti-infeccioso consistiu de meropenem, vancomicina, voriconazol, sulfametoxazol/trimetopim e ampicilina. Apresentou anemia importante, sendo necessária várias unidades de concentrado de hemácias.

Foi observada linfopenia durante a fase crítica da doença. Linfócitos totais: 618/μL, CD3: 575/μL, CD4: 301/μL, CD8: 212/μL, NK: 41/μL. A IgG foi mantida acima de 700 mg/dL, havendo necessidade de várias infusões de IGEV, pois a tendência era de rápido catabolismo, provavelmente por perda devido à infecção e aos inúmeros procedimentos realizados. A linfopenia foi revertida com a recuperação clínica. Linfócitos totais: 2020/μL, CD3: 1951/μL, CD4: 1299/μL, CD8: 578/μL e NK: 60/μL. Os linfócitos B foram ausentes em todos os testes de citometria de fluxo.

As diversas radiografias de tórax permitiram observar a evolução da doença, interrompida por breve melhora clínico-laboratorial após realizar as duas primeiras infusões de 300 mL de PC (Figura 1). Prescindiu da VM por 4 dias e foi descontinuado o corticosteroide, no entanto a doença progrediu, necessitando novamente de respirador, ECMO, TRS e traqueostomia. Em duas ocasiões esteve infectado com crescimento de bactérias gram-positivas na hemocultura. A inclusão de novos antibióticos fez negatizar as culturas.

O paciente recebeu um total de 400 g de IGEV, distribuídas em diversas aplicações durante o período de internação. Em relação ao PC, as infusões iniciaram no 12º dia, e totalizaram 6 infusões ao longo de 20 dias, com volumes variando entre 251 a 306 mL cada, somando um volume final de 1717 mL. A concentração de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 foi mensurada através de quimiluminescência (SARS-CoV-2 Chemiluminescent Immunoassay, Abbott Diagnostics)

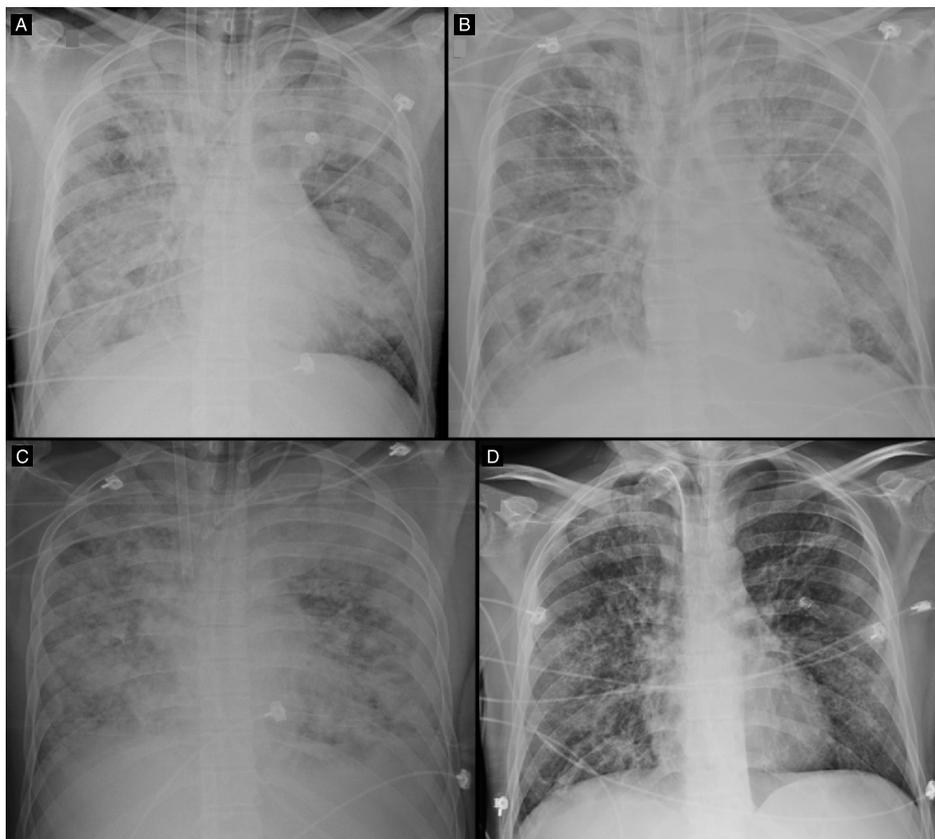


Figura 1

Evolução radiológica do paciente. **(A)** Radiografia do tórax de 19/08 mostra extensas consolidações em ambos os pulmões; ECMO (cateteres visualizados na veia cava inferior e na veia cava superior); derrame pleural à direita. **(B)** Radiografia de 24/08 demonstra melhora do quadro radiológico em relação ao exame de 19/08; persistem áreas de consolidação difusas em ambos os pulmões, porém com alguma melhora em relação ao exame de 19/08; persiste derrame pleural à direita. **(C)** Radiografia de 29/08 evidenciando significativa piora radiológica em relação ao exame de 24/08; extensas consolidações pulmonares bilaterais. **(D)** Em radiografia de 15/10, observa-se muito significativa melhora do quadro radiológico em relação a 29/08, com regressão das consolidações pulmonares, presença de algumas bronquiectasias esparsas bilateralmente, regressão completa do derrame pleural à direita, traqueostomia

e os índices medidos nas bolsas infundidas tiveram uma média de 4,12 (desvio padrão: 1,06). As infusões de PC foram interrompidas quando, no 24° dia de internação no CTI, o teste RT-PCR para SARS-CoV2 na secreção de orofaringe resultou negativo.

O paciente teve alta hospitalar após 70° dias de internação, tendo ficado 34 dias em ECMO, VM e hemodiálise.

Discussão

Esse caso demonstrou que o tratamento de paciente com COVID-19 e com imunodeficiência primária de anticorpos tem algumas características.

A mais importante é que temos de usar os conhecimentos e a evolução do paciente, sem fixar-nos em protocolos. Devemos usar a IGEV e o PC de maneira liberal, ultrapassando os volumes indicados na literatura, de acordo com acompanhamento radiológico e parâmetros laboratoriais como diminuição da IgG, linfopenia, aumento de proteína C-reativa e D-dímeros. Como poderíamos esperar, os eosinófilos estiveram ausentes do hemograma durante a fase crítica, mas retornaram no início da recuperação, sinalizando o bom prognóstico.

O consumo da IgG pelo paciente foi inesperado, observando-se o aumento após a infusão e a queda

abrupta em poucos dias. Esse fato foi observado durante toda a internação do paciente, motivo da quantidade de IGEV usada. Essa particularidade ainda não tinha sido relatada durante a infecção em imunodeficiente com o SARS-CoV-2.

Um ponto desfavorável foi o início de infusões após o 10º dia de internação, sendo que a maioria das publicações demonstra melhor aproveitamento nos primeiros dias da infecção, antes da inflexão para citopenia de células NK, CD4 e CD8, migração de NK ativadas para o pulmão, tempestade de linfocinas e ARDS. No entanto, acreditamos que é possível ter sucesso com uso tardio, tanto com IGEV, como com o PC, pois observamos a melhora clínico-radiológica pós transfusional.

Por 3 vezes foi observada infecção (sepsis), tratadas rapidamente com sucesso. Devemos atribuir o resultado da recuperação à idade e robustez do paciente, assim como a utilização de antibioticoterapia efetiva, suporte instrumental com ECMO, hemodiálise e ventilação mecânica, além da fisioterapia e monitorização laboratorial permanente. Somente indivíduos jovens suportam internações longas com suporte desgastante, identificando-se a realidade dessa doença que em 5% dos casos tem inflamação de difícil controle e mortalidade entre mais idosos e doentes.

A impossibilidade de produção de anticorpos antivirais é certamente uma desvantagem e não se pode concordar que a imunidade celular possa resolver sozinha essa infecção, nem que a ausência dos linfócitos B possa ser fator de proteção para a doença. Essas hipóteses foram descartadas por esse caso clínico grave em paciente sem os linfócitos B. Devemos lembrar que esse é o segundo caso de XLA onde o paciente foi tratado com IGEV e PC. Outros dois casos foram mais leves, sendo que entre os de IDCV observamos também casos leves e avançados.

Os pacientes com imunodeficiências devem ser monitorados e tratados com altas doses de IGEV e PC desde o início da infecção, independente da evolução supostamente favorável de alguns. A manutenção de IgG acima de 700 mg/dL é importante como barreira para novas infecções, assim como produz efeito modulador em relação à cascata de linfocinas. A possibilidade de reinfecção deve ser aventada, devido à ausência de anticorpos neutralizantes ao SAR-CoV-2, devendo o paciente realizar o distanciamento social e o uso de máscara futuramente, embora deva ter resposta imune inata e celular ao vírus.

Referências

- Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5(1):225-33.
- Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(4):193-202.
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020;52(6):910-41.
- Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762-9.
- Mohtadi N, Ghayssouri A, Shirazi S, Ansari S, Shafiee E, Bastani E, et al. Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment: a case series. *Virology.* 2020;548:1-5.
- Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56.
- Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa102.
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(17):9490-6.
- Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramchandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: systematic review. *J Med Virol.* 2020 May 1;10.1002/jmv.25961.
- Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv.* 2020 Aug 12;2020.08.12.20169359.
- Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID 19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 10;7(7):CD013600.
- Mira E, Yarce OA, Ortega C, Fernández S, Pascual NM, Gómez C, et al. Rapid recovery of a SARS-CoV-2-infected X-linked agammaglobulinemia patient after infusion of COVID-19 convalescent plasma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2793-5.
- Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Apr 22;10.1111/pai.13263.
- Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):211-213.e4.
- Babaha F, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases in COVID-19 pandemic: a predisposing or protective factor? *Am J Med Sci.* 2020 Jul 29;S0002-9629(20)30339-6.
- Mullur J, Wang A, Feldweg A. A fatal case of coronavirus disease 2019 in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Aug 18;S1081-1206(20)30573-1. *Pubmed PMID:* 32818593.
- Fill L, Hadney L, Graven K, Persaud R, Hostoffer R. The clinical observation of a patient with common variable immunodeficiency diagnosed as having coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):112-4.

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

Correspondência:
Luiz Jobim
E-mail: ljobim@hcpa.edu.br

Prof. Dr. Charles Reed*** 13.03.1922 † 24.07.2020**

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):370.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200057>



Prezado Editor,

O mundo da Alergia e Imunologia acaba de perder um dos seus mais importantes ícones da pesquisa, inovação, vida acadêmica, valorização da especialidade, treinamento de *fellows* com ampla repercussão científica internacional, e contribuição para a melhor compreensão de como melhor diagnosticar e tratar os seus pacientes.

O Dr. Reed nasceu no estado de Oregon, EUA, e iniciou a sua brilhante carreira científica em New York trabalhando no Hospital Roosevelt. Teve experiência de pesquisa com o Dr. Robert Good, o que motivou o seu interesse pela nascente e emocionante especialidade da Alergia e Imunologia.

O Dr. Reed estabeleceu, em 1962, o Departamento de Alergia e Imunologia na Universidade de Wisconsin, Madison, e treinou os seus *fellows* por 16 anos antes de se mudar para a Mayo Clinic. Tive o privilégio de conhecê-lo durante os 5 anos da minha pós-graduação na Universidade de Wisconsin. Fui seu *fellow* em Alergia e Imunologia de 1976 a 1978, tendo o Dr. William Busse como o seu virtuoso maestro. Publicou 170 trabalhos científicos, e foi o pai do teste de broncoprovocação com mecolil para diagnóstico da hiper-responsividade brônquica da asma, do Farmer's Lung (pneumonite de hipersensibilidade pelo Thermophilic actinomyces), e inúmeras e importantes contribuições na asma e viroses, doenças alérgicas IgE-mediadas, rinossinusites crônicas e imunopatias em geral.

Ele foi o organizador do American Board of Allergy and Immunology em 1971. Eleito Presidente da AAAAI em 1973. Em 1976 exerceu com brilhantismo a posição de Editor-Chefe do Journal of Allergy and Clinical Immunology. Em 1978 foi um dos autores da bíblia da especialidade: "Allergy: Principles and Practice". Em 1980 recebeu a AAAAI Distinguished Service Award. Foi frequentemente homenageado internacionalmente, e participou em 1978, como palestrante principal, no Congresso Anual da ASBAI em Belo Horizonte.

Era muito humano com os seus pares e pacientes, possuidor de vasto conhecimento e criatividade, porém sempre humilde e cortês. Um verdadeiro *gentleman*.

Deixou raízes que como uma árvore frondosa com inúmeros galhos, ainda hoje dão frutos maravilhosos.

Mario Geller

Clínica Geller de Alergia e Imunologia
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: drmariogeller@gmail.com



Hiperplasia gengival durante uso de ciclosporina

Gingival hyperplasia during cyclosporine use

Gustavo Giovanni Ojeda Soley¹, Alex Isidoro Prado¹, Grazielly Fatima Pereira¹,
Ariana Campos Yang¹, Fábio Fernandes Morato Castro¹

RESUMO

Paciente do sexo masculino, com 24 anos, portador de dermatite atópica desde o primeiro ano de vida. Começou a evoluir com forma grave da dermatite atópica aos 17 anos, e devido à refratariedade clínica ao tratamento convencional tópico, foi encaminhado para serviço de referência. Após otimizar os cuidados com uso de emolientes, corticoides tópicos e cursos de antibioticoterapia, manteve persistência de eczema generalizado, com SCORAD oscilando entre 40 e 50 no período de 4 meses. Dessa forma, optou-se por terapia sistêmica, sendo iniciado o uso de ciclosporina oral na dose de 200 mg. A resposta terapêutica com a ciclosporina foi percebida após 4 semanas, sendo refletida na redução do escore de gravidade (SCORAD=10). Durante o seguimento, além da melhora clínica, eram monitorados potenciais eventos adversos. O paciente fez uso da ciclosporina durante 5 anos sem apresentar eventos adversos, com necessidade de aumento de dose para 300 mg/dia dois anos após início da medicação. Porém, neste quinto ano de uso da ciclosporina, o paciente apresentou hipertrofia gengival importante. Assim, optou-se por reduzir a dose de ciclosporina de 300 para 200 mg/dia. Nenhum outro sinal ou sintoma foi observado, e os exames laboratoriais também não mostraram qualquer toxicidade. O paciente se mostrou resistente à redução da medicação, pois o temor de piora das lesões de pele o aflige muito. Orientamos sobre a necessidade de melhorar a higiene bucal de forma disciplinada, e agendamos reavaliação clínica mensal. Além disso, foi encaminhado para avaliação odontológica.

Descritores: Ciclosporina, hiperplasia gengival, dermatite atópica.

Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma entidade clínica que cursa com lesões eczematosas e prurido de caráter crônico-recidivante e comprometimento

ABSTRACT

A 24-year-old man had atopic dermatitis since the first year of life. He first developed a severe form of atopic dermatitis at the age of 17, and because of clinical refractoriness to conventional topical treatment, he was referred to an excellence center. After care was optimized with emollients, topical corticosteroids and courses of antibiotic therapy, generalized eczema persisted, with Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) score oscillating between 40 and 50 in a period of 4 months. Thus, systemic therapy was chosen, with use of oral cyclosporine at a dose of 200 mg. Therapeutic response with cyclosporine was observed after 4 weeks, with a reduction in the severity score (SCORAD = 10). During follow-up, in addition to clinical improvement, potential adverse events were monitored. The patient used cyclosporine for 5 years with no adverse events, requiring a dose increase to 300 mg 2 years after initiating the medication. However, in the 5th year of cyclosporine use, the patient had significant gingival hyperplasia. Thus, we decided to reduce the dose of cyclosporine from 300 to 200 mg. No other signs or symptoms were observed and laboratory tests also showed no toxicity. The patient was resistant to reducing the medication, as he feared the skin lesions would aggravate. We advised him on the need to improve oral hygiene in a disciplined manner and scheduled a monthly clinical reevaluation. In addition, he was referred to dental evaluation.

Keywords: Cyclosporine, gingival hyperplasia, atopic dermatitis.

biopsicossocial importante. Embora seja mais prevalente na faixa etária pediátrica, acomete de 1 a 10% dos adultos¹. Por acometer a pele em

1. Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Imunologia e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 13/07/2020, aceito em: 03/09/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):371-5.

graus variáveis, a aparência e trazer como um dos principais sintomas o prurido (muitas vezes constante e incontrollável), frequentemente o paciente apresenta alterações comportamentais, distúrbios de sono e comprometimento da rotina pessoal e familiar². A restauração da barreira cutânea é um pilar central no tratamento desta condição, independente da gravidade da apresentação. O uso de corticosteroides tópicos em agudizações do eczema são frequentemente prescritos em conjunto da terapia de manutenção, que contempla inibidores da calcineurina tópicos, como o tacrolimus. A escolha da terapia tópica precisa ser ajustada e adequada às necessidades individuais, observadas durante a evolução clínica. A identificação de fatores desencadeantes e a educação sobre a doença constituem abordagens importantes para a boa evolução. Entretanto, uma parcela dos casos apresenta fenótipo grave da doença, tendo demanda de terapia anti-inflamatória sistêmica pela refratariedade clínica, e pouca resposta aos tratamentos tópicos¹.

A ciclosporina, uma terapia sistêmica anti-inflamatória, é um inibidor de calcineurina com função imunossupressora nas células T e nas citocinas inflamatórias como IL2 e IFN γ . Este fármaco tem sido utilizado quase que universalmente na prevenção da rejeição de transplantes de órgãos, desde 1978. Seu uso expandiu-se no tratamento de diversas doenças de etiologia autoimune, como psoríase, líquen plano, pêfigo bolhoso, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, miastenia gravis, uveíte, glomerulopatias e doenças alérgicas, como urticária crônica espontânea e dermatite atópica, a partir de 1992³.

O uso das terapias sistêmicas permite o controle clínico de muitos pacientes, mas traz consigo o risco de efeitos colaterais importantes, que podem limitar seu uso. Sabe-se que a administração da ciclosporina, por efeito dose-dependente, demanda cuidados diferenciados nos pacientes com DA: necessidade de controle dos níveis pressóricos, controle do lipidograma, função renal ou hepática e até efeitos que demandam intervenção cirúrgica, como a hiperplasia gengival (HG)⁴. Seu mecanismo envolve hiperativação de fibroblastos e redução do controle da produção de matriz extracelular localmente. Este efeito, pouco visto pelos médicos imunologistas, deve ser prontamente reconhecido para tomada de conduta, devendo-se levar em conta fatores como idade, uso de medicações concomitantes e higiene bucal⁵.

A seguir descrevemos relato de paciente com HG.

Objetivo

Relatar caso de paciente com dermatite atópica grave em uso de ciclosporina há 5 anos e desenvolvimento de hiperplasia gengival.

Método

Para realização deste trabalho foi realizada revisão de prontuário, entrevista com paciente e registro fotográfico, além de revisão de dados de literatura atual.

Relato de caso

Paciente masculino, atualmente com 24 anos, iniciou acompanhamento em um hospital terciário no setor de Imunologia Clínica e Alergia, no ano 2013, por quadro dermatite atópica (DA) grave. Apresentava antecedente de asma alérgica intermitente, com última crise aos 13 anos, sem necessidade de medicação contínua, além de rinoconjuntivite alérgica persistente moderada/grave, sensibilizado para *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*.

A DA iniciou com um ano de vida, com sintomas clássicos: prurido e eczema recorrente em localizações típicas, sendo acompanhado por dermatologista. Por apresentar eosinofilia e aumento de IgE (19.600 UI/mL – VR até 100 UI/mL) foi encaminhado para serviço de referência em alergia.

Evolução durante acompanhamento

Paciente com má adesão ao tratamento tópico com hidratação e corticosteroides, evoluiu com agravamento clínico, com múltiplas infecções secundárias de pele, que melhoravam apenas com uso de antibiótico oral. Apresentou episódio de erupção variceliforme de kaposi, tratado com aciclovir por 14 dias. Foi reforçado aderência, após as orientações enfatizadas por vezes, o paciente realizou o tratamento corretamente, porém evoluiu com piora das lesões. Foi iniciada ciclosporina A no ano 2014, com 200 mg/dia, com boa resposta (Tabela 1). Dois anos após (2016), por piora do eczema, a dose foi aumentada para 300 mg/dia. Durante o tratamento manteve normalidade da função renal e lipidograma, sem aumento dos níveis pressóricos, sua ciclosporinemia não atingiu níveis que aumentassem o risco de toxicidade (Tabela 2).

Apresentava eosinofilia persistente e foi medicado com albendazol, emolientes, tacrolimus pomada em face, e betametasona creme nas lesões ativas do corpo e também, budesonida *spray* nasal, pois

apresentava quadro de rinoconjuntivite alérgica persistente moderada/grave. As lesões de DA eram acompanhadas de prurido constante e refratário às medidas anti-inflamatórias tópicas, de hidratação cutânea, e também não respondiam aos anti-histamínicos, desta forma, foi optado pela prescrição de

gabapentina, na dose de 600 mg/dia, em agosto de 2019, para controle de um dos pilares do tratamento da DA, o prurido.

No quinto ano de tratamento com ciclosporina A, o paciente queixou-se de hipertrofia gengival (Figura 1). Assim, optou-se por reduzir a dose de Ciclosporina de 300 para 200 mg/dia. Nenhum outro sinal ou sintoma foi observado, e os exames laboratoriais também não mostraram qualquer toxicidade. O paciente se mostrou resistente à redução da medicação, pois o temor de piorar as lesões de pele o aflige. Orientamos sobre a necessidade de melhorar a higiene bucal de forma disciplinada e agendamos reavaliação clínica mensal. Além disso, foi encaminhado para avaliação odontológica.

Tabela 1

Evolução do escore de gravidade da dermatite atópica (SCORAD)

Data	SCORAD
Set/2013	40,2
Mar/2014	10,1
Fev/2015	30,5
Fev/2016	50,2
Ago/2016	36
Abr/2017	39,7
Out/2017	55,9
Out/2018	50
Out/2019	45,3
Nov/2019	41,3
Fev/2020	31,2
Jun/2020	36,9



Figura 1
Hiperplasia gengival

Tabela 2

Exames laboratoriais de nov/2019

Exame	Resultado	VR
Hb	14	13,5-17,5 g/dL
Leuco	12,8	4-11 mil/mm ³
Neutro	8,45	2,5-7,5 mil/mm ³
Ly	2,67	1,5-3,5 mil/mm ³
Eos	1,2	0,04-0,44 mil/mm ³
Ciclos	111	100-300 ng/mL
PCR	1,8	< 5,0 mg/dL
Colesterol	106	< 190 mg/L
Creat	1,02	< 1,20 mg/dL
HDL	37	> 40 mg/dL
Trig	66	<150 mg/dL

Discussão

As formas graves de DA frequentemente demandam o uso de terapias sistêmicas imunossupressoras que atuam diretamente na inflamação cutânea e na redução de citocinas pró-inflamatórias. O uso de azatioprina, metotrexato, micofenonato de mofetila, apesar de recorrente na prática clínica, é feito de forma *off-label*. Já a ciclosporina tem sua validação para terapia de curto prazo em pacientes com DA refratária ao uso de medicações tópicas⁶. Um estudo realizado em 2014, com 334 pacientes com DA, comparou a eficácia no uso dos imunossupressores, demonstrando que a ciclosporina poderia ser a primeira escolha, com resultados contundentes no controle da doença, entretanto, seus efeitos colaterais motivam muitas vezes a descontinuação da droga⁷.

A medicação pode ser administrada por via oral, intramuscular ou intravenosa, em doses variadas

conforme a indicação. A dose inicial para DA é de 3-5 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas, com monitoração dos níveis terapêuticos a partir da sexta semana, com possibilidade de redução para 2,5-3 mg/kg/dia na chamada fase de manutenção, com duração total de até 1 ano⁸.

Apesar de sua eficácia, relatada em torno de 55%, a ciclosporina tem sido associada a vários efeitos adversos. Muitos deles são dose-dependente e potencialmente reversíveis quando da diminuição ou suspensão do medicamento. Os seus principais efeitos colaterais são nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertensão, perda de massa óssea, e alterações metabólicas como hiperglicemia, hipercolesterolemia, e elevação de apoB-100, podendo aumentar em até 60% nos pacientes pós-transplantados de órgãos sólidos, que fazem uso de doses maiores do que os utilizados para doenças alérgicas⁹.

Em termos odontológicos, o efeito colateral mais descrito da ciclosporina é o desenvolvimento de hiperplasia gengival (HG), geralmente após 6 meses de uso. Tal efeito foi visto pela primeira vez em 1983 por Seymour e cols., com descrição de aumento papilar da porção queratinizada gengival, posteriormente acometendo coroa dentária, trazendo prejuízos estéticos e até funcionais na mastigação do paciente¹⁰.

Sua fisiopatologia está ligada ao aumento de fibroblastos locais e produção exagerada de matriz extracelular com glicosaminoglicanas. O processo depende também da redução de produção local de metaloproteínas responsáveis pela formação de colagenases, culminando em descontrole desta homeostase. Alguns fatores podem contribuir para a piora da HG, como associação de medicações, má higiene oral com inflamação gerada pela placa bacteriana, idade, alterações periodontais ou mesmo genéticas¹⁰⁻¹¹.

Outras medicações, como anticonvulsivantes (fenitoína, valproato de sódio, fenobarbital e outros), bloqueadores de canais de cálcio (diidropiridínicos e não diidropiridínicos) também podem estar associadas ao desenvolvimento de HG, a incidência deste evento adverso varia muito conforme o critério utilizado (13%-85%), e o sinergismo de medicações pode potencializar o efeito, como no uso de ciclosporina e nifedipino¹².

Como forma preventiva, o paciente candidato ao uso da ciclosporina deve passar por orientação do profissional de saúde e idealmente ser acompanhado a cada 3-6 meses por um odontologista, a fim de

manter adequada a saúde bucal. A manutenção do tratamento deve incluir: evitar placas bacterianas e orientar higiene constante, considerando que tal fator é fundamental para acelerar o desenvolvimento da HG¹³.

Em termos de tratamento, a redução da droga causadora pode melhorar a condição do paciente, mas se o acometimento gengival for superior à um terço do dente, a suspensão está indicada quando possível, afinal, pacientes que demandam imunossupressão crônica como transplantados devem ter uma avaliação do risco *versus* benefício. Caso a recomendação seja seguida, a literatura mostra melhora em até 8 semanas sem maiores prejuízos estéticos ou anatômicos¹⁴⁻¹⁵.

Quando a HG é leve, o controle local já pode ser suficiente para evitar progressão do quadro sem intervenções cirúrgicas¹³. Em casos moderados ou graves, a gengivectomia interna ou externa está indicada pela avaliação de um profissional da área, e deve ser individualizada considerando a estética, a alteração na mastigação e desfechos pós operatórios, bem como, complicações associadas¹⁵⁻¹⁶. Desta forma, conhecer os possíveis efeitos colaterais das medicações prescritas é obrigação do profissional solicitante, e saber como evitá-las ou mesmo tratá-las faz parte do acompanhamento de todo paciente com doença crônica, para evitarmos as iatrogenias.

Referências

1. Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1-23.
2. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased health care utilization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):476-86.
3. Castro MAP. Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Supl):S166-72.
4. Simon D, Wollenberg A, Harald R, Simon H-E. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178:207-18.
5. Ponnaiyan D, Jegadeesan V. Cyclosporine A: Novel concepts in its role in drug-induced gingival overgrowth. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015; 2(6):499-506.
6. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69(1):46-55.
7. 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;29(10):1905-12.
8. Aliaga GLC, Anagusko CLY, Gomes LS, Mamede LQ, Moraes P, Cunha PS, et al. Efeitos adversos do uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica grave. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(1):99-102.

9. Herink M, Ito MK. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; May 10, 2018. PMID: 26561699.
10. O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gómez-Morales M, Lucena MA, Ramírez C, et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. Clinical and morphometric study with image analysis. J Clin Periodontol. 1995;22(8):591-7.
11. Samudrala P, Chava K V, Chandana T, Suresh R. Drug-induced gingival overgrowth: A critical insight into case reports from over two decades. J Indian Soc Periodontol. 2016; 20(5):496-502.
12. Tungare S, Paranjpe AG. Drug Induced Gingival Overgrowth. 2020 Oct 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30860753.
13. Hall EE. Prevention and treatment considerations in patients with drug-induced gingival enlargement. Curr Opin Periodontol. 1997;4:59-63.
14. Tyldesley WR, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. Br Dent J. 1984;157(9):305-9.
15. Grover V, Kapoor A, Marya CM. Amlodipine induced gingival hyperplasia. J Oral Health Commun Dent. 2007;1:19-22.
16. Taylor BA. Management of drug-induced gingival enlargement. Aust Prescr. 2003;26:11-3.

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

Correspondência:
Gustavo Giovanni Ojeda Soley
E-mail: giova_ojeda@hotmail.com



Errata em: 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

Erratum on: 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

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.
2. Sociedade Brasileira de Anestesiologia - SBA.
3. Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC.

Informamos que na primeira versão eletrônica do artigo “**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**” dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, Volume 4 - N° 1, páginas 35-60, o nome do autor **Luiz Antonio G. Bernd** foi grafado de forma errada, aparecendo como *Luis Antonio G. Bernd*.

A devida correção foi efetuada nas versões finais da revista impressa e digital. Foi realizada a retificação do nome do autor (Luiz) no D.O.I., junto à agência registradora Crossref, e solicitado ao CNPq que atualize este D.O.I. também na Plataforma Lattes.

A solicitação dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia está em trâmite e aguardando as providências da área técnica de informática do CNPq para que a correção do nome do autor **Luiz Antonio G. Bernd** seja efetivada também na Plataforma Lattes.



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 AAAI, 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

Abood 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/lsiou.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 AAI 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



ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Proposta de Assinatura

Nome: _____

CPF: _____ RG: _____ CRM: _____

Situação profissional

Médico: ano de formatura: _____ faculdade: _____

Especialidade(s) _____

Enfermeiro: ano de formatura: _____ faculdade: _____

Psicólogo: ano de formatura: _____ faculdade: _____

Fisioterapeuta: ano de formatura: _____ faculdade: _____

_____ ano de formatura: _____ faculdade: _____

Entidade: _____

CNPJ: _____ Inscrição Estadual: _____

1. Endereço residencial:

Rua/Av.: _____

Cidade: _____ Estado: _____ País: _____

CEP: _____ Fone: (____) _____

E-mail: _____ Celular: (____) _____

2. Endereço profissional:

Rua/Av.: _____

Cidade: _____ Estado: _____ País: _____

CEP: _____ Fone: (____) _____

E-mail: _____

Indicar qual dos endereços acima para correspondência: 1 () ou 2 ()

ASSINATURA ANUAL: Entidades: R\$ 210,00 (duzentos e dez reais)

Profissionais: R\$ 180,00 (cento e oitenta reais)

Enviar esta ficha totalmente preenchida para o e-mail: aaai@asbai.org.br
Após o cadastro da proposta, encaminharemos as instruções para pagamento.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA

Av. Professor Ascendino Reis, 455 – Vila Clementino | CEP 04027-000 | São Paulo | SP | Brasil

Fone: (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. Márlío Fernandes, 335 – Ap. 500
60810-025 – Fortaleza – CE
Tel.: (85) 3241.0385

Distrito Federal

Presidente: Marly Marques da Rocha
Secretário: Valcir Alves da Mata
Tessoureira: 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: Édylla Cristina Carvalho Ribeiro
Tessoureira: Nyla Thyara Melo Lobão
Av. Daniel Latoche – 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
Tessoureira: 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
Tessoureira: 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
Tessoureira: 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
Tessoureira: 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

Informação, serviços e atualização
para o **profissional** da área de
ALERGIA e IMUNOLOGIA

► [www.
asbai.
org.br](http://www.asbai.org.br)



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br