

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Volume 4 | Número 4 | Outubro-Dezembro 2020

4/4

■ EDITORIAIS

ASBAI gestão 2019/2020: sentimento de dever cumprido

Biomarcadores podem orientar a escolha de imunobiológicos no tratamento da asma

■ ARTIGOS ESPECIAIS

Guía de práctica clínica: tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del angioedema hereditario – Parte I: Enfoque diagnóstico

Guía de práctica clínica: tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del angioedema hereditario – Parte II: Manejo y tratamiento

Alergia alimentar ao leite de vaca e ovo mediadas por IgE: sugestões de receitas termicamente testadas

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Contaminación atmosférica en América Latina: impacto en la salud y regulación actual

“Experimentando” a alergia à marijuana (*Cannabis sativa*), e os porquês de ficarmos “ligados”

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Prevalência e fatores associados a sintomas de eczema atópico em adolescentes e adultos

Economic burden of chronic urticaria in Brazil: a 1 year real life study

Metotrexato em crianças e adolescentes com dermatite atópica

Characterization of the sensitization profile of bee venom allergic patients – Association with the severity of reaction?

Pacientes asmáticos adultos recebem orientações sobre atividade física?

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Kounis syndrome

Acidente com autoinjeter de adrenalina

■ CARTAS AO EDITOR

Omalizumabe: seguro e eficaz no tratamento da asma grave durante a gravidez

Enfim, uma boa notícia

Dessensibilização rápida à penicilina



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

Outubro-Dezembro 2020

Volume 4, Número 4

Editoriais / Editorials

- ASBAI gestão 2019/2020: sentimento de dever cumprido 377
ASBAI 2019/2020 term: a sense of accomplishment
 FLAVIO SANO
- Biomarcadores podem orientar a escolha de imunobiológicos no tratamento da asma 379
Biomarkers may guide the choice of biologics in asthma treatment
 ROSANA CÂMARA AGONDI

Artigos Especiais / Special Articles

- Guía de práctica clínica: tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del angioedema hereditario – Parte I: Enfoque diagnóstico 382
Clinical practice guidelines: screening, diagnosis and management of acute events and prophylaxis of hereditary angioedema – Part I: Diagnostic approach
 ÓSCAR CALDERÓN LLOSA, DANNY ROY MUÑOZ CAMPOS, JOSÉ IGNACIO LARCO SOUSA, ERIKA ARRUDA-CHAVES, ENRIQUE CACHAY ROJAS, JAVIER ROLANDO PÉREZ ROJAS, EDGAR EMILIO MATOS BENAVIDES, JEANETT FELICIANA CARRILLO BERMÚDEZ, MIJAHIL PAVEL CORNEJO ORTEGA, EDUARDO TAPIA RISCO, GONZALO DEZA RUIZ, JOSÉ ENRIQUE GEREDA SOLARI, JORGE ARTURO AGUILAR SEGURA, LILIANA MATEO FLORIÁN, CARLOS ENRIQUE ARAUCO MEJÍA, MARCO JULIO GARCÍA REYNOSO, SILVIA VARGAS CHUGO, ISABEL CHAW ORTEGA, KARINA CASTILLA MONTES, CAROLINA CASTILLA MONTES
- Guía de práctica clínica: tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del angioedema hereditario – Parte II: Manejo y tratamiento 394
Clinical practice guidelines: screening, diagnosis and management of acute events and prophylaxis of hereditary angioedema – Part II: Management and treatment
 ÓSCAR CALDERÓN LLOSA, DANNY ROY MUÑOZ CAMPOS, JOSÉ IGNACIO LARCO SOUSA, ERIKA ARRUDA-CHAVES, ENRIQUE CACHAY ROJAS, JAVIER ROLANDO PÉREZ ROJAS, EDGAR EMILIO MATOS BENAVIDES, JEANETT FELICIANA CARRILLO BERMÚDEZ, MIJAHIL PAVEL CORNEJO ORTEGA, EDUARDO TAPIA RISCO, GONZALO DEZA RUIZ, JOSÉ ENRIQUE GEREDA SOLARI, JORGE ARTURO AGUILAR SEGURA, LILIANA MATEO FLORIÁN, CARLOS ENRIQUE ARAUCO MEJÍA, MARCO JULIO GARCÍA REYNOSO, SILVIA VARGAS CHUGO, ISABEL CHAW ORTEGA, KARINA CASTILLA MONTES, CAROLINA CASTILLA MONTES

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

- Alergia alimentar ao leite de vaca e ovo mediadas por IgE: sugestões de receitas termicamente testadas 415
IgE-mediated food allergy to cow's milk and egg: baked recipe suggestions
ELAINE CRISTINA DE ALMEIDA KOTCHETKOFF, RAQUEL BICUDO MENDONÇA, RENATA MAGALHÃES BOAVENTURA,
CAROLINA SANchez ARANDA, ROSELI OSELKA SACCARDO SARNI, 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

Artigos de Revisão / Review Articles

- Contaminación atmosférica en América Latina: impacto en la salud y regulación actual - reporte del grupo del Comité de Aerobiología de la Sociedad Latinoamericana de Asma, Alergia e Inmunología 423
Atmospheric pollution in Latin America: impact on health and current regulation - report of the Aerobiology Committee of the Latin American Society of Asthma, Allergy and Immunology
GUILLERMO FOGELBACH GUIDOS, GERMAN RAMON DARIO, PATRÍCIA STAFFELD LATOUR,
ALFONSO MARIO CEPEDA SARABIA, CÉSAR AUGUSTO SANDINO REYES LÓPEZ, PERLA ALCARAZ DUARTE,
OSCAR MANUEL CALDERÓN, FREYA HELENA CAMPOS ROMERO, SANDRA GONZALEZ DIAZ,
ROSMARY STANLEY DE-RAMOS, PEDRO PIRAINO, MARIA SUSANA REPKA-RAMIREZ, JUAN CARLOS SISUL,
CINDY ELIZABETH DE LIRA QUEZADA, ROSALaura VILLARREAL GONZALEZ, ROSA IVETT GUZMAN-AVILÁN,
BARBARA GONÇALVES DA SILVA, JUAN CARLOS FERNANDEZ DE CORDOVA AGUIRRE
- “Experimentando” a alergia à marijuana (*Cannabis sativa*), e os porquês de ficarmos “ligados” 435
“Experiencing” an allergy to marijuana (Cannabis sativa), and the reasons for staying “aware”
JOSÉ ELABRAS FILHO, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, SÉRGIO DUARTE DORTAS JUNIOR

Artigos Originais / Original Articles

- Prevalência e fatores associados a sintomas de eczema atópico em adolescentes e adultos residentes na Região Sul do Brasil – Resultados do Global Asthma Network (GAN) 441
Prevalence and factors associated with symptoms of atopic eczema in adolescents and adults living in southern Brazil - Global Asthma Network (GAN) results
MARILYN URRUTIA-PEREIRA, LUCAS PITREZ MOCELLIN, HERBERTO CHONG-NETO,
LAURA SIMON, PIETRO RINELLI, DIRCEU SOLÉ
- Economic burden of chronic urticaria in Brazil: a 1 year real life study 447
Carga econômica da urticária crônica no Brasil: um estudo de vida real no período de 1 ano
PRISCILLA FILIPPO ALVIM DE M. SANTOS, FABIO CHIGRES KUSCHNIR, GABRIELA ANDRADE COELHO DIAS,
VIVIAN PENA RUIZ, SAINT CLAIR GOMES JUNIOR, EDUARDO COSTA F. SILVA
- Metotrexato em crianças e adolescentes com dermatite atópica: série de casos 458
Methotrexate in children and adolescents with atopic dermatitis: a case series
ALANA FERRAZ DINIZ, DAYANNE MOTA VELOSO BRUSCKY, ANA CARLA AUGUSTO MOURA FALCÃO,
ANA CAROLINE CAVALCANTI DELA BIANCA MELO, DÉCIO MEDEIROS PEIXOTO, EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO
- Characterization of the sensitization profile of bee venom allergic patients – Association with the severity of reaction? 464
Caracterização do perfil de sensibilização molecular de doentes alérgicos à picada de abelha - Associação com a gravidade da reação?
CATARINA COUTINHO, FERNANDO PINEDA, MIRIAM CASTILLO, ELISA PEDRO, MARIA CONCEIÇÃO PEREIRA-SANTOS
-

Artigos Originais / Original Articles

- Pacientes asmáticos adultos recebem orientações sobre atividade física?
Uma abordagem com métodos mistos 471
Do adult asthmatic patients receive guidance on physical activity? A mixed methods approach
JHÉSSICA FERREIRA ALVES VILELA, ISABELLA DA SILVA TEIXEIRA, CRISTINA MARTINS COELHO,
HUGO HENRIQUE OLIVEIRA, BÁRBARA BRAGANÇA BADARÓ, MARISSA ROCHA SANTOS,
LAURA ALVES CABRAL, CRISTINO CARNEIRO OLIVEIRA

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Kounis syndrome - Report of 4 cases 480
Síndrome de Kounis - Relato de 4 casos
CATARINA COUTINHO, MARTA NETO, MANUEL BRANCO-FERREIRA, LEONOR VIEGAS, MANUEL PEREIRA-BARBOSA
- Acidente com autoinjeter de adrenalina 487
Accidental use of an adrenaline autoinjector
VANESSA TAVARES PEREIRA, THIAGO SAID DAIBES PEREIRA, BRUNO EMANUEL CARVALHO OLIVEIRA,
ANA CAROLINA BATISTA PAMPLONA DE FREITAS, MARCO ANTÔNIO CAMARÃO PINHEIRO

Cartas ao Editor / Letters to the Editor

- Omalizumabe: seguro e eficaz no tratamento da asma grave durante a gravidez 489
Omalizumab: safe and effective in the treatment of severe asthma during pregnancy
PEDRO GIAVINA-BIANCHI
- Enfim, uma boa notícia 491
Finally, some good news
PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO
- Dessensibilização rápida à penicilina 493
Rapid desensitization to penicillin
JULIANA F. BIANCHINI GARCIA, PEDRO GIAVINA-BIANCHI



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2019/2020

Presidente

Flávio Sano (SP)

1º Vice-Presidente

Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)

2º Vice-Presidente

Fábio Chigres 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

Dirceu Solé

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, 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 Ansoategui

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

Immunology 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

Ataulpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

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 Letícia 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 Acatuassu Paes Barreto
Décio Medeiros
Fábio Chigres Kuschnir
Maria Luiza Oliva Alonso
Neusa Falbo Wandalsen
Cristine Secco Rosário**

Anafilaxia

Alexandra Sayuri Watanabe*
Albertina Varandas Capelo
Alex Eustáquio de Lacerda
Elaine 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



ASBAI gestão 2019/2020: sentimento de dever cumprido

ASBAI 2019/2020 term: a sense of accomplishment

Flavio Sano¹

Prezados amigos associados da ASBAI,

Estamos encerrando a gestão de 2019-2020. Como presidente, venho aqui agradecer o apoio, incentivo, participação e colaboração de todos vocês.

Devo confessar que eu me sentia preparado para fazer uma gestão em alto nível, devido à experiência adquirida ao longo de doze anos como diretor da nacional. Entretanto, dois fatos vieram desafiar o bom andamento da gestão. A primeira de cunho pessoal, com a perda da minha esposa Beatriz Tavares Costa Carvalho, conhecida de muitos e de todos que trabalham com imunodeficiências.

O segundo desafio foi a pandemia de COVID-19 que assolou o mundo e fez com que nós alergistas/imunologistas nos posicionássemos diante de um problema que permeava as doenças com que trabalhamos no dia a dia. Fizemos diversos posicionamentos que nos auxiliaram a lidar com estas doenças e orientamos a sociedade em geral frente a esta nova realidade.

Mesmo diante destas dificuldades, a diretoria e os departamentos científicos da ASBAI trabalharam arduamente para entregar aos associados e à sociedade, o que havia de mais atual cientificamente e que fosse importante e útil aos pacientes.

Criamos e atualizamos diversos documentos científicos e guias para a reciclagem e atualização dos nossos especialistas. Também realizamos diversos cursos presenciais e *online* de formação,

capacitação e atualização sobre diversos assuntos de nossa especialidade; e o ensino a distância através da Universidade ASBAI democratizou as chances de novos conhecimentos a todos os associados.

A nossa revista científica conseguiu ganhar conteúdo e regularidade, o que propiciou pleitear a indexação no LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e também se tornou revista oficial da Sociedade Latino-americana de Alergia e Imunologia.

O Congresso Brasileiro de 2019 foi muito prestigiado, elogiado e ainda ganhou o prêmio de Melhor Congresso de Medicina, com 1.000 a 2.000 participantes fornecido pelo portal DocTalks. Em 2020, o desafio a ser vencido em relação ao Congresso foi realizá-lo remotamente, e também tivemos sucesso, batendo o recorde de mais de 2.500 inscritos.

Ainda realizamos duas versões do Simpósio Internacional de Alergia Alimentar Girassol, uma presencial em 2019, e outra *online* em 2020. Ambas superaram a marca de 450 inscritos, e os elogios quanto à qualidade científica foram a tônica.

A especialidade Alergia e Imunologia ganhou grande projeção devido à eficiência do departamento de comunicações, assessoria de imprensa e mídias digitais. Conseguimos uma grande visibilidade nacional por meio de entrevistas na imprensa escrita, em emissoras de rádio e TV, e no mundo digital.

1. Presidente da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.

Especialmente para os associados, o boletim mensal trouxe informações sobre assuntos relevantes do cotidiano da especialidade e também destacou artigos científicos da comunidade científica nacional e internacional.

Participamos da atualização do PCDT de Asma, primeira participação da ASBAI no Comitê Assessor da CONITEC. Realizamos junto à ANS, solicitações de inclusão, defesa e participação na consulta pública de novas tecnologias para o tratamento da asma grave, urticária crônica espontânea, testes cutâneos e de provocações com alimentos e medicações, triagem neonatal para imunodeficiências primárias e utilização de imunoglobulina subcutânea nas mesmas.

Na área de ética e defesa profissional, além de assessorarmos os associados rotineiramente em sua prática clínica, também conseguimos incorporar novos procedimentos referentes à prática da especialidade e melhorar o porte das já existentes junto à CBHPM-AMB.

Por motivos alheios à nossa vontade e por negligência dos órgãos representativos responsáveis,

não conseguimos realizar a prova de Título de Especialista em 2020. Entretanto, a mesma será realizada com muita certeza, ainda no primeiro semestre de 2021.

Com tantas atividades e pelas receitas realizadas pelo advento de novos associados, cursos, congresso brasileiro e Universidade ASBAI, pudemos aumentar consideravelmente a geração de caixa anual da ASBAI.

Desta forma, termino a minha gestão com a sensação de dever cumprido em defender e elevar o nome da nossa Associação e de nossa especialidade.

Tudo isso só foi possível através do esforço, trabalho e dedicação de todos os diretores da nacional, das diretorias regionais, dos departamentos científicos e técnicos, assessoria de comunicação (site, assessoria de imprensa, mídias sociais e universidade ASBAI) e aos colaboradores do dia a dia na sede da ASBAI.

E para finalizar, agradeço a confiança depositada por todos em minha pessoa e também pela oportunidade e a honra de ter presidido a ASBAI.

Biomarcadores podem orientar a escolha de imunobiológicos no tratamento da asma

Biomarkers may guide the choice of biologics in asthma treatment

Rosana Câmara Agondi¹

Nos últimos anos, agentes imunobiológicos foram aprovados para o tratamento da asma com o objetivo de se obter maior eficácia e menor frequência de efeitos colaterais dos medicamentos convencionais, principalmente os corticoides (sistêmicos ou inalados). O uso frequente de corticoides sistêmicos (exacerbações de asma ≥ 2 por ano) e/ou o uso de corticoide inalado em doses elevadas por períodos prolongados, como ocorre na asma grave, estão associados a diversos efeitos colaterais, que incluem osteoporose, obesidade, diabetes, catarata, hipertensão e distúrbios psicológicos/psiquiátricos.

Os imunobiológicos são agentes terapêuticos, de alto peso molecular, sintetizados por organismos vivos. Eles atuam sobre moléculas específicas (terapia-alvo) e, portanto, os efeitos colaterais tendem a ser menos frequentes. Os anticorpos monoclonais são um exemplo de terapia imunobiológica, e vários deles são recomendados no *step 5* do tratamento da asma pela GINA (*Global Initiative for Asthma*). O omalizumabe (anti-IgE) foi adicionado às recomendações da GINA em 2002, o mepolizumabe (anti-IL-5) em 2016, o reslizumabe (anti-IL-5) e benralizumabe (anti-IL-5R) em 2017 e, a partir de 2019, também foi incluído o dupilumabe (anti-IL-4R). Como identificar o anticorpo monoclonal ideal para cada paciente não é uma tarefa fácil. Muitos biomarcadores são sugeridos na literatura para auxiliar na escolha deste monoclonal ideal. Um biomarcador é um indicador mensurável que

desempenhe um papel importante nos diagnósticos, prognósticos e tratamentos das doenças. Sessenta a 70% dos pacientes apresentam asma de perfil T2, cuja fisiopatologia envolve uma resposta via células T *helper 2* (Th2) ou células linfoides inatas-2 (ILC2). O perfil Th2 envolve uma fase de sensibilização a um aeroalérgeno, com ativação de linfócitos B que passam a secretar IgE específica para este alérgeno. Estas IgEs, posteriormente, se ligam aos seus receptores de alta afinidade nos basófilos e mastócitos e estas células liberam diversas citocinas que, dentre as muitas funções, atraem eosinófilos para o trato respiratório.

Quando as células envolvidas são as ILC2s, vários estímulos, como vírus, bactérias, poluentes e alérgenos, atuam no epitélio respiratório que passa a secretar citocinas denominadas alarminas (IL-25, IL-33 e TSLP) que, por sua vez, ativam as células ILC2. Em ambas as vias (Th2 e ILC2), as principais citocinas envolvidas são as IL-4, IL-5 e IL-13. As citocinas IL-4 e IL-13 direcionam a produção de IgE e a quimiotaxia de eosinófilos para a mucosa respiratória, e a IL-5 participa da maturação, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. Portanto, todas estas citocinas e células envolvidas na resposta T2 se tornaram alvos importantes para o tratamento da asma. O desafio é encontrar quais biomarcadores poderiam demonstrar, com exatidão, a participação destas células e moléculas na fisiopatologia da asma do indivíduo.

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Com razão, a eosinofilia é considerada um biomarcador muito importante para comprovar uma inflamação T2, mas, rotineiramente, não se consegue quantificar estes eosinófilos na mucosa respiratória. Porém, outros exames podem substituir esta investigação, e um exemplo seria a pesquisa através do escarro induzido. Altos níveis de eosinófilos no escarro estão associados à asma não controlada, à asma mais grave e a exacerbações mais frequentes da asma. A eosinofilia pulmonar depende principalmente da IL-5, mas também da IL-4. As quimiocinas eotaxinas 1, 2 e 3 regulam seletivamente a migração de eosinófilos. As IL-4 e IL-13 induzem a expressão de eotaxinas pelo epitélio brônquico, fibroblastos e musculatura lisa brônquica e, juntamente com a IL-5, participam do recrutamento seletivo de eosinófilos para as vias aéreas.

Price DB e cols., em 2015, mostraram que o nível sérico de eosinófilos estaria associado a exacerbações de asma e/ou ao controle da asma, ou seja, os eosinófilos periféricos aumentados, a partir de 300 células/ μ L, estariam associados a maior chance de exacerbar e, conseqüentemente, menor controle da asma.

A pesquisa desta eosinofilia, portanto, poderia ser realizada através de biopsia de mucosa respiratória, escarro induzido, eosinofilia periférica e, também, através da pesquisa da fração exalada de óxido nítrico (FeNO). Tradicionalmente, o FeNO é considerado um marcador substituto para a inflamação eosinofílica.

Os níveis de FeNO sinalizam a atividade local da IL-4 e IL-13 na mucosa brônquica, porque essas citocinas aumentam a regulação do óxido nítrico sintase induzida (iNOS) no epitélio respiratório. Os níveis aumentados de FeNO e o aumento da contagem de eosinófilos no sangue estão associados à diminuição da função pulmonar e à asma não controlada quando comparados aos pacientes com níveis normais. A eosinofilia depende principalmente da IL-5, enquanto a via da IL-4/IL-13 parece não afetar a contagem de eosinófilos no sangue. Por outro lado, o bloqueio da IL-5 com um anticorpo monoclonal reduz significativamente a eosinofilia sistêmica, porém, não afeta os níveis de óxido nítrico exalado.

O FeNO tem várias utilidades clínicas, e seus níveis elevados predizem resposta ao corticoide inalado; quando o FeNO encontra-se elevado no paciente em tratamento com corticoide inalado, deve-se considerar a má aderência ao tratamento.

A IgE total elevada e a IgE específica positiva para aeroalérgenos direcionam para uma asma de perfil inflamatório T2, sendo que a IgE específica positiva confirma a asma alérgica. Entretanto, os níveis de IgE total se correlacionam fracamente com a gravidade da doença.

A orientação da GINA para a escolha do anticorpo monoclonal conforme os biomarcadores estão na Tabela 1.

Tabela 1

Escolha do anticorpo monoclonal conforme os biomarcadores

Escolha do mAb	anti-IgE	anti-IL-5/IL-5R	anti-IL-4R
Elegível	Asma alérgica IgE específica para aeroalérgenos, dose depende da IgE total e do peso Exacerbações no último ano	Asma eosinofílica grave Exacerbações no último ano EoP \geq 300 cel/ μ L	Asma eosinofílica grave/tipo 2 Exacerbações no último ano EoP \geq 150 cel/ μ L ou FeNO \geq 25 ppb Necessidade de manutenção de CO
Prediz boa resposta	EoP \geq 260 cel/ μ L FeNO \geq 20 ppb Atopia Asma de início na infância	EoP elevado Mais exacerbações no ano prévio Asma de início tardio Polipose nasal	EoP elevado FeNO elevado Polipose nasal

Em suma, os biomarcadores disponíveis até o momento poderiam, de certa forma, orientar a escolha dos imunobiológicos no tratamento da asma. Porém, futuramente, com o maior entendimento da fisiopatologia da asma, novos e mais precisos biomarcadores poderão ser utilizados para que, cada vez mais, se faça a medicina personalizada.

Referências

1. www.ginasthma.org [Internet]. Acessado em junho de 2020.
2. Hossain SF, Huang M, Ono N, Morita A, Kanaya S, Amin AU. Development of a biomarker database toward performing disease classification and finding disease interrelations. Database (Oxford) 2021;2021:baab011. <https://doi.org/10.1093/database/baab011>
2. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med. 2015;3:849-58.
3. Malinovschi A, Janson C, Borres M, Alving K. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:1301-8.
4. Yang M, Hogan SP, Mahalingam S, Pope SM, Zimmermann N, Fulkerson P, et al. Eotaxin-2 and IL-5 cooperate in the lung to regulate IL-13 production and airway eosinophilia and hyperreactivity. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:935-43.

Guía de práctica clínica: tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del angioedema hereditario – Parte I: Enfoque diagnóstico

Clinical practice guidelines: screening, diagnosis and management of acute events and prophylaxis of hereditary angioedema – Part I: Diagnostic approach

Óscar Calderón Llosa^{1,2}, Danny Roy Muñoz Campos^{1,2}, José Ignacio Larco Sousa^{1,3}, Erika Arruda-Chaves^{1,4}, Enrique Cachay Rojas^{1,5}, Javier Rolando Pérez Rojas^{1,6}, Edgar Emilio Matos Benavides^{1,7}, Jeanett Feliciano Carrillo Bermúdez^{1,8}, Mijahil Pavel Cornejo Ortega^{1,9}, Eduardo Tapia Risco^{1,6}, Gonzalo Deza Ruiz^{1,6}, José Enrique Gereda Solari^{1,10}, Jorge Arturo Aguilar Segura^{1,11}, Liliana Mateo Florián^{1,12}, Carlos Enrique Arauco Mejía⁶, Marco Julio García Reynoso⁹, Silvia Vargas Chugo¹³, Isabel Chaw Ortega¹⁴, Karina Castilla Montes¹⁵, Carolina Castilla Montes¹⁵

RESUMEN

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética rara, con una prevalencia aproximada entre 1 por cada 50.000 habitantes, caracterizada por episodios de edemas a nivel subcutáneo y de mucosas (abdominal, genitourinario, respiratoria), siendo potencialmente mortal cuando hay afectación de la laringe. En Perú se estiman 600 pacientes con AEH. El AEH se puede clasificar del siguiente modo: con deficiencia del inhibidor de C1 (tipos I y II), y sin deficiencia del inhibidor de C1 (denominado anteriormente tipo III). El diagnóstico de laboratorio incluye prueba de complemento C4, prueba cuantitativa y cualitativa para inhibidor de C1 esterasa, y estudios genéticos.

En esta primera parte de la Guía de Práctica Clínica, presentamos las recomendaciones para el enfoque diagnóstico del AEH.

Palabras clave: Angioedema hereditario, tamizaje, diagnóstico, guía de práctica clínica.

ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE) is a genetic rare disease with a prevalence of approximately 1 per 50,000 inhabitants, characterized by episodes of edema at the subcutaneous level and mucous membranes (abdominal, genitourinary, respiratory), being potentially fatal when there is involvement of the larynx. In Peru, there are an estimated 600 patients with HAE. HAE can be classified as follows: with C1 inhibitor deficiency (types I and II), and without C1 inhibitor deficiency (previously called type III). Laboratory diagnosis includes C4 complement test, quantitative and qualitative tests for C1 inhibitor esterase, and genetic studies. In this first part of the Clinical Practice Guide, we present the recommendations for the diagnostic approach of HAE.

Keywords: Hereditary angioedema, screening, diagnosis, clinical practice guide.

1. Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología.
2. Clínica SANNA El Golf, Lima, Perú.
3. Clínica San Felipe, Lima, Perú.
4. Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica Angloamericana, Lima, Perú.
5. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
6. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.
7. Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú.
8. Complejo Hospitalario Policía Nacional del Perú (PNP) Luis N. Saenz.
9. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.
10. Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.
11. Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica AUNA Delgado, Lima, Perú.
12. Hospital Militar Central, Lima, Perú.
13. Hospital Nacional Hipólito Unánue MINSAL, Lima, Perú.
14. Essalud - Sede Central, Lima, Perú.
15. TSI-LEAN SALUD, Lima, Perú.

Recibido: 29/10/2020; aprobado: 10/12/2020.

Arq Asma Alerg Immunol. 2020;4(4):382-93.

Lista completa de recomendaciones

a. Factores de riesgo y prevención

Pruebas de tamizaje

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Al ser el AEH un desorden genético con transmisión autosómica dominante, los miembros de la familia de pacientes con AEH tipo I o II; incluidos abuelos, padres, hermanos, hijos, nietos deberían ser sometidos a las siguientes pruebas de laboratorio: – C1-INH cuantitativo y actividad funcional. – C4 complemento.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes con clínica sugestiva de AEH pero sin historia familiar, se sugiere el estudio genético de estar disponible o las pruebas de laboratorio.	A favor fuerte

b. Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Sugerimos realizar una anamnesis amplia, basada en investigar la sintomatología en el tiempo, con la finalidad de identificar historia de inflamación de tejidos: cutáneos, subcutáneos, mucosos, submucosos y viscerales; historia de dolor abdominal recurrente, ausencia de habones y ausencia de prurito.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes pediátricos, al igual que los adultos la anamnesis es fundamental, junto con la historia clínica familiar, debemos prestar atención al signo prodromico de eritema marginado, presente en niños.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Systematic Review: Development of the hereditary angioedema rapid triage tool	Síntomas frecuentes: – Angioedema. – Angioedema recurrente. – Ausencia de urticaria. – Predominante en sexo femenino. – Dolor/inflamación abdominal recurrente en el pasado. – Antecedentes familiares de AEH. – Ausencia de respuesta a la terapia tradicional para el angioedema.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review: Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients	Tener en consideración, que en pacientes pediátricos, el inicio promedio de los síntomas, puede oscilar entre 4 y 12 años.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Prestar particular atención a la relación ingesta de estrógenos, con aparición de episodios agudos en pacientes de sexo femenino.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	El diagnóstico de AEH se sospecha, cuando el paciente presenta un (01) criterio clínico más un (01) criterio bioquímico o apoyo al diagnóstico.	A favor fuerte

Diagnósticos diferenciales

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update/ Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Es importante discriminar que el angioedema puede estar mediado por histamina (mastocitos), por tanto, en aquellos angioedemas mediados por bradisinina no obtendremos respuesta terapéutica a la triada: antihistamínico, corticoide, adrenalina, por lo cual, sugerimos tratar con fármacos acorde a la etiología del edema.	A favor fuerte

Apoyo al diagnóstico

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se debería sospechar de AEH, cuando se presente una historia clínica con antecedentes de episodios agudos recurrentes de angioedema periférico y/o central, dolor abdominal.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	Se recomienda el análisis o estudio genético para AEH con deficiencia de C1-INH, cuando se sospeche esté relacionado al gen <i>SERPING1</i> . Las pruebas genéticas, pueden ser importantes en los casos de mosaicismos, para permitir un asesoramiento genético correcto.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Si cualquiera de los valores de C1-INH y C4 complemento está anormalmente bajo, las pruebas deberían ser repetidas para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o II. Los resultados anormales deberían ser confirmados.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	Dado que existen mutaciones de novo, se recomienda evaluar profundamente a los pacientes con sintomatología y clínica sugerente de AEH, pese a la ausencia de un contexto familiar o déficit hereditario de C1-INH.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En el caso de las gestantes, las mediciones de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de C4 complemento, suelen decrecer durante el embarazo en mujeres saludables y vuelven a la normalidad después del parto; por lo tanto, hay que tomar con cautela los resultados y repetirlos después del nacimiento, para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o II.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda medir el nivel de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de medir el nivel de C4 complemento, en todos los niños con episodios de angioedema recurrente sin urticaria.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Las pruebas genéticas aumentan la confiabilidad del diagnóstico en niños y pueden ser útiles, en casos en los cuales, las mediciones bioquímicas no son concluyentes y la mutación genética de los padres conocida.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Toda prueba temprana del complemento, realizada en descendientes de pacientes con AEH tipo I/II, debería ser repetida después de la edad de 1 año de vida.	A favor fuerte

Desarrollo de preguntas y recomendaciones basadas en evidencia

El AEH de acuerdo a la casuística reportada por la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología, es una enfermedad rara o huérfana, asociada a múltiples desencadenantes como son las infecciones, traumatismos, ingesta de medicamentos (IECAS, anticonceptivos, antidiabéticos del grupo de las gliptinas), estrés dentro de los más importantes

y otros; esta patología genera afectación importante en la calidad de vida de quienes la padecen, no sólo por el potencial mortal que ostenta cuando afecta las vías respiratorias, sino también, por el desconocimiento de sus causas, por parte de los profesionales y la carencia de opciones terapéuticas disponibles en el país.

a. Factores de riesgo y prevención

1. Pregunta clínica: ¿A quién se debería realizar las pruebas de tamizaje? y ¿qué pruebas deberían emplearse para los casos sospechosos de AEH?

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Al ser el AEH un desorden genético con transmisión autosómica dominante, los miembros de la familia de pacientes con AEH tipo I o II; incluidos abuelos, padres, hermanos, hijos, nietos deben ser sometidos a las siguientes pruebas de laboratorio en forma oportuna: C1-INH cuantitativo y su actividad funcional. C4 complemento.
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	El AEH con deficiencia de C1-INH, es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta. Hay pocos casos reportados de homocigosidad, principalmente en familias endogámicas.
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	El AEH es secundario a mutaciones en el gen que codifica C1-INH, llamado <i>SERPING1</i> , ubicado en el cromosoma 11. La mutación causal, se hereda de uno de los padres o puede aparecer de novo en el 25% de los pacientes, lo que significa que la ausencia de un contexto familiar, no se debe excluir un déficit hereditario de C1-INH o el diagnóstico diferencial de AEH.
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	El análisis del gen <i>SERPING1</i> , puede ser útil en casos de diagnóstico no definido o para propósitos de investigación. Este estudio también resulta útil cuando existe discrepancia entre la clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio, se usa también en recién nacidos, infantes y otros casos específicos, como en pacientes con inicio tardío de la enfermedad o sin historia familiar de AEH.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Al ser el AEH un desorden genético con transmisión autosómica dominante, los miembros de la familia de pacientes con AEH tipo I o II; incluidos abuelos, padres, hermanos, hijos, nietos deberían ser sometidos a las siguientes pruebas de laboratorio: – C1-INH cuantitativo y actividad funcional. – C4 complemento.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes con clínica sugestiva de AEH, pero sin, historia familiar se sugiere el estudio genético de estar disponible o las pruebas de laboratorio.	A favor fuerte

b. Diagnóstico**2. Pregunta clínica: ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del AEH?**

Nivel de evidencia	Evidencia
C: Calidad baja - Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency	La ubicación de las zonas, donde los episodios agudos o crisis de AEH son más frecuentes: periféricos cutáneos (46%), abdominales (34%), múltiples (12%), faciales (5%) y laríngeos (3%).
C: Calidad baja - Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency	La gravedad de los episodios agudos o crisis de AEH por presentación, suelen ser: moderada (48%), leve (28%) y severa (24%).
C: Calidad baja - Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency	La duración media de los episodios agudos o crisis de AEH, manejadas con terapias específicas es de 10 h, mientras que sin tratamiento es de 45 h.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El inicio de la sintomatología suele ser en la infancia o adolescencia, aunque podría comenzar a cualquier edad (existe el caso documentado en un varón de 04 meses de edad con AEH), usualmente, se presenta a los 12 años en promedio y progresa con el tiempo.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Entre los síntomas y signos más evidentes, se encuentran la inflamación de los tejidos en general y de las vías aéreas superiores (edema laríngeo), dolor abdominal recurrente, ausencia de habones y falta de respuesta a tratamiento convencional con antihistamínicos, corticoides y/o adrenalina.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El edema subcutáneo es el signo más común y temprano en los pacientes con AEH. El eritema marginado es el signo prodromico más frecuente en niños, siendo confundido frecuentemente con cuadros de urticaria.
A: Calidad alta - Sistematic Review: Development of the hereditary angioedema rapid triage tool	Nueve expertos participaron en el estudio Delphi: De 08 síntomas y signos específicos de pacientes con AEH identificados, 03 síntomas y signos alcanzaron consenso: (1) ausencia de urticaria, (2) dolor abdominal recurrente/hinchazón, y (3) falta de respuesta a la terapia dirigida a alérgicos. El estudio retrospectivo incluyó 107 pacientes (n = 66 con AEH; n = 41 sin AEH). Los pacientes con AEH tenían mayor probabilidad de tener antecedentes familiares de AEH (71%; P <.0001), angioedema recurrente previo (96%; P <.002) y dolor abdominal recurrente previo (77%; P <.0001), y sólo el 6% respondió a tratamientos de alergia (P <.0001). La herramienta empleada: AEH-RT tenía un 98% de sensibilidad y especificidad.
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Las zonas afectadas con mayor frecuencia, son: cara o rostro, extremidades, genitales, orofaringe, laringe y sistema digestivo. Sin embargo, pueden ocurrir manifestaciones clínicas como: cefaleas intensas generadas por edema cerebral, retención urinaria y pancreatitis aguda.

Nivel de evidencia	Evidencia
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	La frecuencia y severidad de las manifestaciones clínicas descritas varían entre los individuos; se ha reportado que sólo el 5% de los pacientes con AEH son asintomáticos y el 25%, desarrollan sintomatología esporádica; asimismo, los estudios refieren que el edema laríngeo con respecto a otros edemas, tiene una ocurrencia del 1%, sin embargo, más del 50% de los pacientes con AEH, lo han experimentado.
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Durante la adolescencia, los pacientes experimentan un incremento sustancial en la actividad de la enfermedad, con particular énfasis en pacientes del sexo femenino, debido a la menstruación o al uso de anticonceptivos con estrógenos. Se puede observar, además, la presencia de hematomas, ocasionalmente en las zonas afectadas por el angioedema, sin embargo, lo que llama la atención particularmente, es la relación de ingesta de estrógenos y la presentación del episodio agudo.
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	<p>Criterios diagnósticos:</p> <p>I. Criterios clínicos primarios:</p> <p>a) Angioedema subcutáneo no inflamatorio que dura más de 12 horas.</p> <p>b) Dolor abdominal con etiología no específica que duras más de 6 horas.</p> <p>c) Edema laríngeo.</p> <p>II. Criterios clínicos secundarios:</p> <p>a) Historia familiar de AEH.</p> <p>III. Criterios bioquímicos o de apoyo al diagnóstico:</p> <p>a) Deficiencia cuantitativa de C1-INH (<50% en 02 muestras distintas).</p> <p>b) Deficiencia funcional de C1-INH (<50% en 02 muestras distintas).</p> <p>c) Mutación en el gen que codifica C1-INH-<i>SERPING1</i>.</p>

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Sugerimos realizar una anamnesis amplia, basada en investigar la sintomatología en el tiempo, con la finalidad de identificar historia de inflamación de tejidos: cutáneos, subcutáneos, mucosos, submucosos y viscerales; historia de dolor abdominal recurrente, ausencia de habones y ausencia de prurito.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes pediátricos, al igual que los adultos la anamnesis es fundamental, junto con la historia clínica familiar, debemos prestar atención al signo prodrómico de eritema marginado, presente en niños.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Systematic Review: Development of the hereditary angioedema rapid triage tool	<p>Síntomas frecuentes:</p> <p>– Angioedema.</p> <p>– Angioedema recurrente.</p> <p>– Ausencia de urticaria.</p> <p>– Predominante en sexo femenino.</p> <p>– Dolor /inflamación abdominal recurrente en el pasado.</p> <p>– Antecedentes familiares de AEH.</p> <p>– Ausencia de respuesta a la terapia. tradicional para el angioedema.</p>	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review: Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients	Tener en consideración, que en pacientes pediátricos, el inicio promedio de los síntomas puede oscilar entre 4 y 12 años.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Prestar particular atención a la relación ingesta de estrógenos, con aparición del episodio agudo en pacientes de sexo femenino.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	El diagnóstico de AEH se sospecha, cuando el paciente presenta un (01) criterio clínico más un (01) criterio bioquímico o apoyo al diagnóstico.	A favor fuerte

3. Pregunta clínica: ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales del AEH?

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update/Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	<p>El diagnóstico diferencial del AEH, inicia con conocer y reconocer las diferencias entre los compuestos mediadores del edema:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Angioedemas mediados por bradisinina. – Angioedemas mediados por histamina.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema -The 2017 revision and update/Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	<p>Angioedemas mediados por bradisinina:</p> <p>AEA-C1-INH (Angioedema Adquirido debido a la deficiencia de C1-INH): Es menos frecuente y presenta síntomas similares que el AEH tipo I y II. En las pruebas de laboratorio los valores cuantitativos y funcionales del C1-INH, y C4 complemento son indistinguibles del AEH tipo I (disminuidos). Suele empezar a una edad más tardía, en presencia de enfermedades subyacentes como linfomas o gammapatía monoclonal benigna, los síntomas constitucionales o síntomas B, muestran frecuentemente niveles de C1q disminuidos. Se debe realizar mediciones de C1q, para investigar pacientes con sospecha de AEA-C1-INH, especialmente los casos con inicio de episodios de angioedema después de los 40 años y sin antecedentes familiares. C1q es casi siempre normal en AEH. C1q es bajo en el 75% de pacientes con AEA-C1-INH. C1q puede ser normal en AEA-C1-INH especialmente en pacientes que toman andrógenos anabólicos. Muchos pacientes con AEA-C1-INH tienen autoanticuerpos que inactivan el C1-INH.</p>

Nivel de evidencia	Evidencia
<p>A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update</p>	<p>Angioedemas mediados por bradixinina: AEH- C1n- INH (AEH con niveles de C1-INH normales o debido a mutaciones genéticas): comparten algunas características clínicas y opciones terapéuticas con el AEH tipo I y II son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) AEH-FXII: con mutación en el gen F12. 2) AEH-AGPT1: con mutación en el gen de la Angiopoyetina-1. 3) AEH-PLG: con mutación en el Plasminógeno. 4) AEH-Cininógeno: con mutación del Cininógeno. Recientemente descrito. 5) AEH-D: de origen desconocido, debido probablemente a mutaciones aún pendientes de estudio.
<p>A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema -The 2017 revision and update/Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis</p>	<p>Angioedemas mediados por bradixinina: AE-ECA: Angioedema mediado por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.</p>
<p>B: Calidad moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis</p>	<p>Mediados/Inducido por mastocitos y/o basófilos: Es el más común a comparación que el AEH. La ocurrencia de ronchas no excluye que sea AEH y la ausencia de ellas tampoco excluye que sea AE por mastocitos o basófilos. La urticaria puede estar o no estar presente.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Alérgico. 2) Espontáneo crónico: <ol style="list-style-type: none"> 2.1) Autoinmune. 2.2) Autoalérgico. 2.3) Desconocido. 3) Asociado a AINES: <ol style="list-style-type: none"> 3.1) Exacerbado por AINES. 3.2) Inducido por AINES. 4) Por drogas con acción directa como: agentes bloqueadores neuromusculares, opioides, vancomicina, medios de contraste de yodo.
<p>B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis</p>	<p>Angioedema Idiopático (AEI): Es un tipo de angioedema no hereditario y es diagnosticado, en aquellos casos en los cuales, las causas conocidas de angioedema han sido excluidas. Hay alguna evidencia, que la bradixinina podría ser el mediador involucrado, pero esta evidencia aún no es definitiva.</p>

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
<p>A: Calidad alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update/ Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis</p>	<p>Es importante discriminar que el angioedema puede estar mediado por histamina (mastocitos), por tanto, en aquellos angioedemas mediados por bradixinina no obtendremos respuesta terapéutica a la triada: antihistamínicos, corticoides, adrenalina, por lo cual, sugerimos tratar con fármacos acorde a la etiología del edema.</p>	<p>A favor fuerte</p>

4. Pregunta clínica: ¿Cómo se diagnóstica el AEH?

Nivel de evidencia	Evidencia
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	El AEH con deficiencia de C1-INH, es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta. Alrededor del 13% de los individuos, en una gran cohorte española de 444 pacientes, no tenían síntomas. Hay pocos casos reportados de homocigosidad, principalmente en familias endogámicas.
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	El AEH es secundario a mutaciones en el gen que codifica el C1-INH, llamado <i>SERPING1</i> , ubicado en el brazo largo del cromosoma 11. La mutación causal, se hereda de uno de los padres o aparece de novo en el 25% de los pacientes, lo que significa que la ausencia de un contexto familiar no debe excluir el debut de un déficit hereditario de C1-INH o el diagnóstico de AEH.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La secuencia del gen <i>SERPING1</i> puede ser de apoyo, en el trabajo diagnóstico de pacientes con AEH tipo I y II (incluyendo diagnóstico prenatal). Sin embargo, las pruebas bioquímicas sobre C1-INH, son efectivas y menos costosas que las pruebas genéticas. La secuencia del ADN, además, puede pasar por alto las mutaciones, tales como, las que crean empalmes crípticos (<i>creating cryptic splice sites</i>).
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se observa que la historia familiar positiva, podría no estar presente hasta en un 25% de pacientes que debutan con AEH.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Entre los exámenes de apoyo al diagnóstico, debe considerarse la medición en el laboratorio de las siguientes pruebas bioquímicas: <ul style="list-style-type: none"> – C1-INH cuantitativo y actividad funcional; – C4 complemento.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En el AEH I: La función y niveles de C1-INH y proteína C4 pueden estar disminuidos. En el AEH II: La función de C1-INH está disminuida, el nivel de proteína C1-INH está normal o aumentada y el nivel de proteína C4 está disminuida (sensibilidad y especificidad son limitadas). Los niveles de C3 complemento y CH50 se espera sean normales en AEH y estas pruebas no son de ayuda.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En los niños, la valoración del complemento en sangre venosa periférica (suero/plasma), carece de valores de referencia. Sin embargo, en el AEH tipo I y II en < un (01) año de vida, el nivel de C1-INH y/o actividad funcional suelen estar fisiológicamente disminuidos. La medición de C4 complemento, no resultó útil para diagnosticar AEH tipo I y II, en niños menores de un (01) año de vida, además, los niveles de C4 complemento suelen ser frecuentemente bajos en infantes saludables. El diagnóstico prenatal, no ha sido extendido en la práctica clínica y las razones incluyen, que la mutación del gen de C1-INH de los padres afectados, no son detectadas entre el 8% al 10% de los casos sospechosos; las mutaciones idénticas pueden ser asociadas con fenotipos sustancialmente diferentes y se observa que, sólo los avances en la terapia muestran una mejora importante, en la calidad de vida de los pacientes con AEH tipo I y II.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se debería sospechar de AEH, cuando se presente una historia clínica con antecedentes de episodios agudos recurrentes de angioedema periférico y/o central, dolor abdominal.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	Se recomienda el análisis o estudio genético, para AEH con deficiencia de C1-INH, cuando se sospeche esté relacionado al gen <i>SERPING1</i> . Las pruebas genéticas, pueden ser importantes en los casos de mosaicismos, para permitir un asesoramiento genético correcto.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Si cualquiera de los valores de C1-INH y C4 complemento esta anormalmente bajo, las pruebas deberían ser repetidas para confirmar diagnóstico de AEH tipo I o II. Los resultados anormales deberían ser confirmados.	A favor fuerte
B: Calidad moderada - “Guide de Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK”	Dado que existen mutaciones de novo, se recomienda evaluar profundamente a los pacientes con sintomatología y clínica sugerente de AEH, pese a la ausencia de un contexto familiar, o déficit hereditario de C1-INH.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En el caso de las gestantes, las mediciones de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de C4 complemento, suelen decrecer durante el embarazo en mujeres saludables y vuelven a la normalidad después del parto; por lo tanto, hay que tomar con cautela los resultados y repetirlos después del nacimiento, para confirmar el diagnóstico de AEH tipo I o II.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda medir el nivel de C1-INH cuantitativo y su actividad funcional, además de medir el nivel de C4 complemento, en todos los niños con angioedema recurrente sin urticaria, más aún, si es que no observan respuesta con tratamiento antihistamínico/corticoideo.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Las pruebas genéticas aumentan la confiabilidad del diagnóstico en niños y pueden ser útiles, en casos en los cuales, las mediciones bioquímicas no son concluyentes y la mutación genética de los padres conocida.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Toda prueba temprana del complemento, realizada en descendientes de pacientes con AEH tipo I y II, debería ser repetida después de la edad de 1 año de vida.	A favor fuerte

Referencias

- Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cir Esp*. 2014 Feb;92(2):82-8. Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002.
- Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med*. 2015;6:115-23. <https://doi.org/10.2147/JBM.S66825>.
- 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. doi: 10.6061/clinics/2018/e310.
- Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 May 4;13(1):73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5.
- Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):207-18. doi: 10.1007/s12016-018-8684-1.
- Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 4;4:212. doi: 10.3389/fmed.2017.00212.
- Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 12;4:245. doi: 10.3389/fmed.2017.00245.
- Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, Wullemin WA, Edelman J, Williams-Herman D, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017 May 1;38(3):216-21. doi: 10.2500/aap.2017.38.4038.
- Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug;37(3):557-70. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.003.
- Bouillet L, Defendi F, Hardy G, Cesbron JY, Boccon-Gibod I, Deroux A, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK. *Presse Med*. 2019 Jan;48(1 Pt 1):55-62. French. doi: 10.1016/j.lpm.2018.06.015.
- Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, Wu MA, Periti G, Casazza G, et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2015 Dec;70(12):1553-8. doi: 10.1111/all.12731.
- 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 Aug;73(8):1575-96. doi: 10.1111/all.13384.
- Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 23;376(8):717-28. doi: 10.1056/NEJMoa1605767.
- Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J; COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017 Mar 23;376(12):1131-40. doi: 10.1056/NEJMoa1613627.
- Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context*. 2019 Oct 2;8:212605. doi: 10.7573/dic.212605. Erratum in: *Drugs Context*. 2019 Dec 30;8: PMID: 31645881; PMCID: PMC6788388.
- Betschel S, Avilla E, Kanani A, Kastner M, Keith P, Binkley K, et al. Development of the Hereditary Angioedema Rapid Triage Tool. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):310-7.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.056.
- Brooks JP, Radojicic C, Riedl MA, Newcomer SD, Banerji A, Hsu FI. Experience with Intravenous Plasma-Derived C1-Inhibitor in Pregnant Women with Hereditary Angioedema: A Systematic Literature Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1875-80.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.009.
- Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Apr;114(4):281-288.e7. doi: 10.1016/j.anai.2015.01.003.
- Craig TJ, Schneider LC, MacGinnitie AJ. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Sep;26(6):537-44. doi: 10.1111/pai.12425.
- Maurer M, Aberer W, Agondi R, Al-Ahmad M, Al-Nesf MA, Ansotegui I, et al. Definition, aims, and implementation of GA2 LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence. *Allergy*. 2020 Aug;75(8):2115-23. doi: 10.1111/all.14293.
- Caballero MT, Cabañas RM. Angioedema. 1ª ed. España: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2016. p. 11-12.

No se declararon conflictos de interés asociados a la publicación de este artículo.

Autor correspondiente:
Óscar Calderón Llosa
E-mail: oscarcalderonll@gmail.com

Guía de práctica clínica: tamizaje, diagnóstico y manejo de episodios agudos y profilaxis del angioedema hereditario – Parte II: Manejo y tratamiento

Clinical practice guidelines: screening, diagnosis and management of acute events and prophylaxis of hereditary angioedema – Part II: Management and treatment

Óscar Calderón Llosa^{1,2}, Danny Roy Muñoz Campos^{1,2}, José Ignacio Larco Sousa^{1,3}, Erika Arruda-Chaves^{1,4}, Enrique Cachay Rojas^{1,5}, Javier Rolando Pérez Rojas^{1,6}, Edgar Emilio Matos Benavides^{1,7}, Jeanett Feliciano Carrillo Bermúdez^{1,8}, Mijahil Pavel Cornejo Ortega^{1,9}, Eduardo Tapia Risco^{1,6}, Gonzalo Deza Ruiz^{1,6}, José Enrique Gereda Solari^{1,10}, Jorge Arturo Aguilar Segura^{1,11}, Liliana Mateo Florián^{1,12}, Carlos Enrique Arauco Mejía⁶, Marco Julio García Reynoso⁹, Silvia Vargas Chugo¹³, Isabel Chaw Ortega¹⁴, Karina Castilla Montes¹⁵, Carolina Castilla Montes¹⁵

RESUMEN

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética rara, con una prevalencia aproximada entre 1 por cada 50.000 habitantes, caracterizada por episodios de edemas a nivel subcutáneo y de mucosas (abdominal, genitourinario, respiratoria), siendo potencialmente mortal cuando hay afectación de la laringe. En Perú se estiman 600 pacientes con AEH. El AEH se puede clasificar del siguiente modo: con deficiencia del inhibidor de C1 (tipos I y II), y sin deficiencia del inhibidor de C1 (denominado anteriormente tipo III). El diagnóstico de laboratorio incluye prueba de complemento C4, prueba cuantitativa y cualitativa para inhibidor de C1 esterasa, y estudios genéticos. Existen tratamientos específicos a nivel mundial para crisis agudas y profilaxis en AEH. Sin embargo, en Perú el único tratamiento registrado actualmente es el ecallantide, útil en crisis agudas; además, podemos utilizar tratamientos alternativos como el ácido tranexámico y el danazol. En esta segunda parte de la Guía de Práctica Clínica, presentamos las recomendaciones para el manejo y el tratamiento del AEH.

Palabras clave: Angioedema hereditario, tamizaje, diagnóstico, manejo, profilaxis, guía de práctica clínica.

ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE) is a genetic rare disease with a prevalence of approximately 1 per 50,000 inhabitants, characterized by episodes of edema at the subcutaneous level and mucous membranes (abdominal, genitourinary, respiratory), being potentially fatal when there is involvement of the larynx. In Peru, there are an estimated 600 patients with HAE. HAE can be classified as follows: with C1 inhibitor deficiency (types I and II), and without C1 inhibitor deficiency (previously called type III). Laboratory diagnosis includes C4 complement test, quantitative and qualitative test for C1 inhibitor esterase, and genetic studies. There are specific treatments worldwide for acute crises and prophylaxis in HAE; in Peru the only currently registered treatment is ecallantide, useful in acute crises; we can also use alternative treatments such as tranexamic acid and danazol. In this second part of the Clinical Practice Guide, we present the recommendations for the management and treatment of HAE.

Keywords: Hereditary angioedema, screening, diagnosis, management, prophylaxis, clinical practice guide.

1. Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología.
2. Clínica SANNA El Golf, Lima, Perú.
3. Clínica San Felipe, Lima, Perú.
4. Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica Angloamericana, Lima, Perú.
5. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
6. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.
7. Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú.
8. Complejo Hospitalario Policía Nacional del Perú (PNP) Luis N. Saenz.
9. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.
10. Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.
11. Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica AUNA Delgado, Lima, Perú.
12. Hospital Militar Central, Lima, Perú.
13. Hospital Nacional Hipólito Unánue MINSU, Lima, Perú.
14. Essalud - Sede Central, Lima, Perú.
15. TSI-LEAN SALUD, Lima, Perú.

Recibido: 29/10/2020; aprobado: 10/12/2020.

Arq Asma Alerg Immunol. 2020;4(4):394-414.

Manejo y tratamiento del angioedema hereditario (AEH)

a. Tratamiento y complicaciones

Consideraciones generales

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”	El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta de la crisis, en comparación con el tratamiento o intervención tardía, por ello la importancia de intervenir oportuna y específicamente.	A favor fuerte
A: Calidad alta- The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El manejo integral debería considerar el tratamiento de los episodios agudos o crisis, la profilaxis a corto plazo o previa a procedimientos y la profilaxis a largo plazo o de mantenimiento. Tener en cuenta además, que, a futuro, debería considerarse el entrenamiento de pacientes para la autoadministración del tratamiento profiláctico.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Todos los episodios agudos o crisis deberían recibir tratamiento oportuno o lo más pronto posible. Se recomienda que cualquier episodio agudo, que esté afectando o que afecte potencialmente las vías aéreas superiores, sea tratado de forma inmediata y en un establecimiento de salud.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los fármacos recomendados son: – C1-INH (concentrado o recombinante), – Ecallantide, – Acetato de Icatibant.	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda que se considere en forma temprana, la intubación y manejo de las vías aéreas, en los casos de edema progresivo de las vías aéreas superiores o en pacientes con compromiso respiratorio. Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para el manejo de la crisis aguda, en un paciente diagnosticado con AEH, es esencial.	A favor débil

Profilaxis a largo plazo

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	La profilaxis a largo plazo o de mantenimiento autoadministrada debería considerarse la opción idónea para todos los pacientes con AEH; de momento los fármacos propuestos, por la revisión sistemática de la fuente y por esta GPC son: concentrado de C1-INH y Lanadelumab, al momento de la elaboración de la GPC, no se encuentran disponibles en el país.	A favor fuerte

Profilaxis a largo plazo

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	En caso de encontrarse disponible, el uso profiláctico del concentrado de C1-INH debería ser de 02 (dos) veces por semana y por vía subcutánea, lo cual reduce significativamente la frecuencia de los episodios agudos.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	En el país, los únicos fármacos disponibles para uso profiláctico son: andrógenos (Danazol) para su uso en varones, y antifibrinolítico (Ácido tranexámico) para uso en niños y mujeres.	A favor débil
A: Calidad alta - Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH	La terapia con andrógenos puede ser efectiva para la mayoría de los pacientes con AEH, sin embargo, debido a los riesgos potenciales y a los efectos adversos, deberían considerarse cuidadosamente y discutirse con los pacientes, para la toma de la mejor decisión clínica.	A favor débil
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	En la terapia profiláctica a largo plazo debería considerarse la frecuencia y la gravedad de los episodios agudos, para la elección idónea del fármaco a usar, dado que esto influirá en la calidad de vida de los pacientes.	A favor fuerte

Profilaxis a corto plazo

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	La profilaxis a corto plazo debería considerarse para todos los pacientes que serán sometidos a algún procedimiento que sea desencadenante de estrés, con particular énfasis en procedimientos asociados a impactos mecánicos en el tracto aero digestivo.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se recomienda que la profilaxis a corto plazo debería ser previa al procedimiento y con concentrado de C1-INH, de no encontrarse disponible, se sugiere usar otras alternativas terapéuticas y tener a mano, un producto específico para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH que suelen ser impredecibles.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se sugiere que los pacientes deberían permanecer bajo supervisión médica dos (02) horas después de los procedimientos, para garantizar el manejo adecuado, en caso se suscite un episodio agudo o crisis de AEH en forma imprevista y más aún, cuando no se cuenta con la opción profiláctica adecuada o el tratamiento específico, para el manejo de los episodios agudos.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La dosis sugerida es de 1000 UI de concentrado de C1-INH o una dosis de 20 UI por Kg, pero podría variar de acuerdo a la indicación del médico tratante, no disponible en Perú.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la SPAAI	La profilaxis a corto plazo a considerar será con el medicamento disponible en el lugar de uso, para el caso particular de Perú: Ácido tranexámico o Danazol.	A favor fuerte

Episodios agudos o crisis

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los medicamentos recomendados para episodios agudos o crisis son: el C1-INH (concentrado o recombinante), el Inhibidor de la Calicreína y el Antagonista del Receptor de Bradicicnina B2: <ul style="list-style-type: none"> – Concentrado de C1-INH (no disponible), – C1-INH recombinante (no disponible), – Ecallantide (disponible), – Acetato de Icatibant (no disponible). 	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Si el concentrado o recombinante de C1-INH, Ecallantide o Acetato de Icatibant, no están disponibles, se sugiere usar el plasma tratado con detergente/solvente (SD plasma). Si éste último, tampoco está disponible, entonces se debería usar el Plasma fresco congelado (PFC). No se recomienda emplear antifibrinolíticos (ejem. Ácido tranexámico) o andrógenos (ejem. Danazol) para el tratamiento de los episodios agudos o crisis de AEH, ya que no muestran respuesta efectiva y sólo proveen efectos mínimos, cuando se usa para el tratamiento de episodios agudos.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Tener en cuenta, que el uso de un antifibrinolítico como el Ácido Tranexámico o un andrógeno como el Danazol, para el tratamiento de episodios agudos o crisis de AEH, sólo proveen efectos mínimos y no garantizan un adecuado control. Un tratamiento rápido, con una medicación específica para tratar el episodio agudo, es esencial, para garantizar una respuesta efectiva. Sin embargo, al ser las únicas opciones terapéuticas disponibles en el país junto a Ecallantide (disponible desde comienzos de año en el Perú), convierten al Ácido Tranexámico y al Danazol, en una opción a considerar, siempre que no se cuente con el concentrado o recombinante de C1-INH, Acetato de Icatibant o Ecallantide (éste último es exclusivo para AEH tipo I y II).	En contra débil

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda considerar en forma temprana la intubación en los casos de edema progresivo de la vía aérea superior o en pacientes con compromiso respiratorio. Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para tratar la crisis aguda en un paciente con diagnóstico de AEH, es esencial, para garantizar la seguridad y calidad de la atención sanitaria.	A favor débil
C: Calidad baja - “Efficacy of on demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency”	Considerar el uso del Ácido Tranexámico en el manejo de los episodios agudos o crisis, siempre y cuando no se cuente con los medicamentos específicos para el manejo de AEH, dado que éste ha demostrado una reducción en la duración media de las crisis de sólo 7 horas. Considerar que la media de duración de las crisis sin intervención es de 45 horas y con Ácido Tranexámico sólo bajaría la duración a 38 horas.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”	Para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH tipo I y II (presentación facial, laríngea o abdominal) se recomienda el uso de Ecallantide, un inhibidor potente de la calicreína, por encontrarse disponible en el país, pero debería considerarse su uso sólo en establecimientos de salud y bajo supervisión.	A favor débil

Gestantes con AEH

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review: Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with AEH	Se sugiere el uso de concentrado de C1-INH derivado del plasma, en mujeres con AEH durante el embarazo, dado que tiene un perfil de seguridad elevado, que respalda su uso como tratamiento de primera línea en la gestación. A la fecha no disponible en el país.	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El parto vaginal es lo recomendado para las gestantes con AEH, dado que la cesárea y el parto instrumentado, pueden desencadenar un episodio agudo de AEH.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda el uso de C1-INH como profilaxis a corto plazo previo a la labor de parto o durante el parto, más aún, si éste resulta ser instrumentado, se debería tener la misma consideración para las cesáreas.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	La administración de concentrado de C1-INH (no disponible en el país) durante el embarazo fue generalmente segura y no se asoció con ningún efecto relacionado al tratamiento. En todos los embarazos seguidos hasta el término, se informó el nacimiento de bebés sanos.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	Se sugiere que después de cada infusión de concentrado de C1-INH derivado del plasma (No disponible en el país), se efectúen evaluaciones por lo menos cada 30 días con el especialista, para garantizar la idoneidad del tratamiento.	A favor fuerte

Menores de 12 años con AEH

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”	Para el manejo de episodios agudos o crisis y profilaxis en niños de 8 a 12 años, se sugiere el uso del concentrado de C1-INH derivado del plasma, por ser seguro y poder dosificarse de acuerdo al peso. De momento no disponible en el país.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Una opción de profilaxis a corto plazo segura, a considerarse en pacientes pediátricos a falta de concentrado de C1-INH, sigue siendo el Danazol, se sugiere iniciar la profilaxis 5 días previos al procedimiento y continuar 2 a 3 días post evento, tener en cuenta que no es 100% efectiva.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Para la profilaxis a largo plazo en pacientes pediátricos y en ausencia de concentrado C1-INH, los antifibrinolíticos como el Ácido Tranexámico, son la mejor opción con respecto a los andrógenos, por su perfil de seguridad, sin embargo, su eficacia también está cuestionada, la dosis recomendada es de 40 mg/kg/día.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La dosis de andrógenos necesaria para controlar un episodio agudo de AEH, puede variar, se sugiere utilizar 2,5 mg/kg/día, siempre debería iniciarse con la dosis mínima efectiva, teniendo en cuenta que la dosis máxima es de 200 mg/día. La respuesta suele ser variable, por ello cada caso, debería ser tratado en forma individual y la dosis deberá reajustarse a la necesidad de cada paciente.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	En niños menores de 12 años, en episodios agudos cuando no esté disponible el concentrado de C1-INH o recombinante de C1-INH, los estudios sugieren como opción terapéutica, el uso de Ácido Tranexámico por encontrarse disponible en el país.	A favor débil
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología	De acuerdo a la experiencia, se puede usar el concentrado de C1-INH, C1-INH recombinante y Acetato de Icatibant en niños de 2 años a más y Ecallantide en niños de 12 años a más.	A favor débil

Complicaciones

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El episodio agudo laríngeo debería ser considerado una emergencia médica prioridad I, debido al curso clínico del AEH, que suele ser impredecible y con un alto potencial de mortalidad asociada, por ello, la precaución debe ser extrema.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes pediátricos, se sugiere extremar cuidados, dado que, al tener un menor diámetro en las vías aéreas, la asfixia puede sobrevenir en forma abrupta y complicar el proceso de intubación.	A favor fuerte

b. Monitoreo y seguimiento del paciente

Seguimiento

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes con medicación profiláctica, debería realizarse el seguimiento y monitoreo, mínimo una (01) vez al año para control con el especialista.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se debería entrenar a los pacientes en la autoadministración de medicamentos para la profilaxis de los episodios agudos o crisis, considerando los fármacos disponibles en el lugar de uso.	A favor fuerte

Pronóstico

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update/Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	Para mejorar el pronóstico de los pacientes con AEH, se sugiere mantenerlos informados respecto de cómo identificar los factores estresantes y desencadenantes de sus episodios agudos o crisis, además de la importancia de acudir a tiempo a los establecimientos de salud y que éstos, no sólo cuenten con profesionales de la salud entrenados en el diagnóstico y manejo del AEH sino que también, se cuente con el stock de fármacos específicos para el manejo de las crisis y la profilaxis a corto y largo plazo.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
Buena práctica: Definition, aims, and implementation of GA2LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence	Para fines de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, se recomienda la creación de Centros de Referencia y Excelencia para el diagnóstico y manejo del AEH en los sectores público y privado, de modo que se pueda ofrecer y garantizar el acceso al tratamiento específico para todos los pacientes afectados, independiente de su situación socioeconómica.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la SPAAI/ Libro de Angioedema -Teresa Caballero Molina y Rosario Cabañas Moreno	Otro factor a considerar, para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, es la creación de Asociaciones de Pacientes; las cuales tienen como principal función, velar por sus miembros a través de la asistencia a pacientes y familiares, la promoción del conocimiento de la patología, la cooperación, la coordinación y el intercambio de información entre especialistas y pacientes, para facilitar la disponibilidad diagnóstica y terapéutica.	A favor débil

Desarrollo de preguntas y recomendaciones basadas en evidencia

El angioedema hereditario de acuerdo a la casuística reportada por la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología, es una enfermedad rara o huérfana, asociada a múltiples desencadenantes como son las infecciones, traumatismos, ingesta de medicamentos (IECAS, anticonceptivos, antidiabéticos del grupo de las gliptinas), estrés dentro de los

más importantes y otros; esta patología genera afectación importante en la calidad de vida de quienes la padecen, no sólo por el potencial mortal que ostenta cuando afecta las vías respiratorias, sino también, por el desconocimiento de sus causas, por parte de los profesionales y la carencia de opciones terapéuticas disponibles en el país.

a. Tratamiento y complicaciones

1. Pregunta clínica: ¿Cuál debería ser el manejo terapéutico del paciente con AEH?

Consideraciones generales:

Nivel de evidencia	Evidencia
D: Calidad muy baja - “Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema”	Para optimizar el manejo del AEH, es importante determinar la gravedad de los episodios agudos o crisis, así como la actividad de la enfermedad, el control terapéutico y el impacto en la calidad de vida de los pacientes, incluidos los niños.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica y autorizada, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta, en comparación con el tratamiento tardío e inespecífico.

Nivel de evidencia	Evidencia
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	Hay menos evidencia de la eficacia del Ácido Tranexámico; sin embargo, el pequeño perfil de efectos secundarios hace que el Ácido Tranexámico sea una opción para la profilaxis en niños.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	El C1-INH es beneficioso, pero en la actualidad requiere administración intravenosa y puede necesitar un ajuste de dosis para una máxima eficacia. Aún no disponible en Perú.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - “Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus”	El tratamiento de los primeros síntomas de un episodio agudo, con cualquier terapia específica, produce síntomas más leves, una resolución más rápida y una duración más corta de la crisis, en comparación con el tratamiento o intervención tardía, por ello la importancia de intervenir oportuna y específicamente.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El manejo integral debería considerar el tratamiento de los episodios agudos o crisis, la profilaxis a corto plazo o previa a procedimientos y la profilaxis a largo plazo o de mantenimiento. Tener en cuenta además, que, a futuro, debería considerarse el entrenamiento de pacientes para la autoadministración del tratamiento profiláctico.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Todos los episodios agudos o crisis deberían recibir tratamiento oportuno o lo más pronto posible. Se recomienda que cualquier episodio agudo, que esté afectando o que afecte potencialmente las vías aéreas superiores, sea tratado de forma inmediata y en un establecimiento de salud.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los fármacos recomendados son: <ul style="list-style-type: none"> – C1-INH (concentrado o recombinante), – Ecallantide, – Acetato de Icatibant. 	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda que se considere en forma temprana, la intubación y manejo de las vías aéreas, en los casos de edema progresivo de las vías aéreas superiores o en pacientes con compromiso respiratorio. Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para el manejo de la crisis aguda, en un paciente diagnosticado con AEH, es esencial.	A favor débil

Profilaxis en AEH

Profilaxis a largo plazo

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se debe considerar la profilaxis a largo plazo en pacientes sintomáticos, que, pese a un tratamiento optimizado o a demanda, aún presentan episodios agudos de AEH. Además, se debe tener en cuenta la frecuencia en la presentación de los episodios agudos, el nivel de actividad de la enfermedad y la afectación en la calidad de vida de los pacientes.
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research/ B: Calidad moderada - ECA: Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis	Los tratamientos disponibles se pueden dividir en dos grupos, el grupo de medicamentos tradicionales aprobados y el grupo de nuevos productos biológicos. El primero incluye el derivado plasmático de C1-INH, los andrógenos atenuados y los antifibrinolíticos. Entre los nuevos productos biológicos emergentes, está el inhibidor de la calicreína: Lanadelumab, el primer y único producto biológico aprobado por la Agencia Europea de Medicina. Además, Lanadelumab no presenta eventos adversos graves o muerte, aún no disponible en el país.
B: Calidad moderada. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor	Una preparación de C1-INH derivado del plasma, en presentación de inyección subcutánea, dió como resultado, niveles funcionales de actividad de C1-INH, proporcionando una profilaxis efectiva para los episodios agudos o crisis de AEH, de momento dicha presentación subcutánea no está disponible en el país.
D: Calidad muy baja “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	Los andrógenos atenuados son efectivos en muchos casos, pero están limitados por sus efectos secundarios.
A: Calidad alta - Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH	Quince (15) estudios de Level of Evidence (LOE) 2 y múltiples estudios de LOE 4 proporcionaron datos sobre la eficacia del uso de andrógenos para profilaxis a largo plazo, confirmando un alto nivel de eficacia profiláctica y mostrando escasos resultados de una respuesta profiláctica deficiente.
A: Calidad alta - Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH	Los efectos adversos comunes del uso de andrógenos son: aumento de peso, irregularidades menstruales, virilización, cefaleas, mialgias, calambres, cambios de humor, elevaciones en el nivel de la creatina fosfoquinasa, alteración de los resultados de las pruebas de función hepática y del nivel de lípidos en suero. El riesgo de eventos adversos, a menudo se correlacionó con la dosis y/o duración del tratamiento. Los casos raros de adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular, asociados con el uso de andrógenos a largo plazo, a menudo, no mostraron cambios sustanciales en los resultados de las pruebas de función hepática.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	Hay menos evidencia de la eficacia del Ácido Tranexámico, sin embargo, el pequeño perfil de efectos secundarios hace que el Ácido Tranexámico sea una opción, para la profilaxis en niños.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	El C1-INH es beneficioso, pero en la actualidad requiere para su administración, un ajuste de dosis para una mejor eficacia, además, no se encuentra disponible en el Perú.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	La profilaxis a largo plazo o de mantenimiento autoadministrada, debería considerarse la opción idónea para todos los pacientes con AEH; de momento los fármacos propuestos, por la revisión sistemática de la fuente y por esta GPC son: concentrado de C1-INH y Lanadelumab, al momento de la elaboración de la GPC, no se encuentran disponibles en el país.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	En caso de encontrarse disponible, el uso profiláctico del concentrado de C1-INH debería ser de 02 (dos) veces por semana y por vía subcutánea, lo cual reduce significativamente la frecuencia de los episodios agudos.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”	En el país, los únicos fármacos disponibles para uso profiláctico son: andrógenos (Danazol) para su uso en varones, y antifibrinolítico (Ácido tranexámico) para uso en niños y mujeres.	A favor débil
A: Calidad alta - Systematic Review: Critical appraisal of androgen use in AEH	La terapia con andrógenos puede ser efectiva para la mayoría de los pacientes con AEH, sin embargo, debido a los riesgos potenciales y a los efectos adversos, deberían considerarse cuidadosamente y discutirse con los pacientes, para la toma de la mejor decisión clínica.	A favor débil
B: Calidad moderada- Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	En la terapia profiláctica a largo plazo, debería considerarse la frecuencia y la gravedad de los episodios agudos, para la elección idónea del fármaco a usar, dado que esto influirá en la calidad de vida de los pacientes.	A favor fuerte

Profilaxis a corto plazo

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	La profilaxis a corto plazo se administra con el objetivo de prevenir los episodios agudos de AEH en pacientes que necesitan someterse a procedimientos invasivos, los cuales tienen el potencial de actuar como desencadenantes de las crisis y son los que se listan a continuación: la atención dental, la cirugía, los exámenes endoscópicos, la fibrobroncoscopia, el parto y otras situaciones estresantes. Sin embargo, no existen estudios que comprueben la eficacia de la profilaxis a corto plazo, en procedimientos altamente invasivos y de alto riesgo.
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Hay que tener en cuenta, que los episodios agudos o crisis de AEH pueden ocurrir, a pesar de haber indicado y brindado la profilaxis adecuada previa al procedimiento, por esta razón, el tratamiento específico debe estar siempre disponible, en caso se susciten episodios impredecibles. Lo fármaco de elección para estos casos, es el concentrado de C1-INH, pero se puede usar cualquiera de los fármacos destinados para este fin y que se encuentre disponible.

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Tener en cuenta que la profilaxis a corto plazo también debe contemplar los edemas asociados a procedimientos generadores de impacto mecánico; los mismos que suelen manifestarse dentro de las primeras 48 horas: el 50% de los edemas se manifiestan en las primeras 10 horas y el 75% dentro de las 24 a 48 horas. Asimismo, después de una extracción dental sin profilaxis a corto plazo, el 33% suele desarrollar angioedema local.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	La profilaxis a corto plazo debería considerarse, para todos los pacientes que serán sometidos a algún procedimiento que sea desencadenante de estrés, con particular énfasis en procedimientos asociados a impactos mecánicos en el tracto aero digestivo.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se recomienda que la profilaxis a corto plazo debería ser previa al procedimiento y con concentrado de C1-INH, de no encontrarse disponible, se sugiere usar otras alternativas terapéuticas y tener a mano, un producto específico para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH que suelen ser impredecibles.	A favor fuerte
A: Calidad alta - Revisión Sistemática - Breakthroughs in hereditary angioedema management: a Systematic review of approved drugs and those under research	Se sugiere que los pacientes, deberían permanecer bajo supervisión médica dos (02) horas después de los procedimientos, para garantizar el manejo adecuado, en caso se suscite un episodio agudo o crisis de AEH en forma imprevista y más aún, cuando no se cuenta con la opción profiláctica adecuada o el tratamiento específico, para el manejo de los episodios agudos.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La dosis sugerida es de 1000 UI de concentrado de C1-INH o una dosis de 20 UI por Kg, pero podría variar de acuerdo a la indicación del médico tratante, no disponible en Perú.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la SPAAI	La profilaxis a corto plazo a considerar será con el medicamento disponible en el lugar de uso, para el caso particular de Perú: Ácido tranexámico o Danazol.	A favor fuerte

Episodio agudos o crisis de AEH

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los medicamentos para episodios agudos o crisis de AEH, son: el concentrado de C1-INH y el C1-INH recombinante, de no estar disponibles en el país, se sugiere utilizar las alternativas: Inhibidor de la calicreína (Ecallantide) o Antagonista del receptor 2 de bradicinina (Acetato de Icatibant).

Nivel de evidencia	Evidencia
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	El concentrado y el recombinante de C1-INH son beneficiosos, pero requieren de administración por vía parenteral, por lo cual, pueden necesitar un reajuste de la dosis, para lograr una máxima eficacia. Aún no se encuentran disponibles en el Perú.
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	El tratamiento para el episodio agudo o crisis de AEH, debido a la deficiencia de C1-INH, está disponible hace 10 años y ha mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes. Se observa que mantiene una buena respuesta terapéutica, en el tratamiento a repetición, además, el efecto se mantiene y no decrece con el pasar del tiempo.
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	C1-INH recombinante se asoció a anafilaxia en un sólo voluntario alérgico a los conejos, no se ha reportado anafilaxia en aquellos pacientes que no son alérgicos; a pesar de que en algunos de ellos presentaban sensibilización IgE mediada a las proteínas de leche de conejo.
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	El Acetato de Icatibant está asociado con una alta incidencia de reacción local, pero no se observa la presencia de efectos sistémicos.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Ecallantide, al ser un fármaco que actúa como inhibidor potente de la calicreína, debe ser empleado para el manejo de episodios agudos o crisis de angioedema mediado por bradicinina; registra más estudios y experiencia en AEH tipo I y II, no debe ser usado en pacientes menores de 12 años, además, se debe considerar su uso, sólo en establecimientos de salud con capacidad de manejar un cuadro de anafilaxia, dado que el 3% de pacientes ha presentado episodios de reacciones anafilactoides, por ello debe administrarse, bajo estricta supervisión por profesionales de la salud.
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	Los estudios han demostrado, que todas las terapias son bien toleradas y presentan bajo riesgo de eventos adversos graves durante su administración; siempre que se sigan, las indicaciones señaladas por cada laboratorio.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los medicamentos recomendados para episodios agudos o crisis son: el C1-INH (Concentrado o recombinante), el Inhibidor de la Calicreína y el Antagonista del Receptor de Bradicinina B2: <ul style="list-style-type: none"> – Concentrado de C1-INh (no disponible), – C1-INH recombinante (no disponible), – Ecallantide (disponible), – Acetato de Icatibant (no disponible). 	A favor débil

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Si el concentrado o recombinante de C1-INH, Ecallantide o Acetato de Icatibant, no están disponibles, se sugiere usar el plasma tratado con detergente/solvente (SD plasma). Si éste último, tampoco está disponible, entonces se debería usar el Plasma fresco congelado (PFC). No se recomienda emplear antifibrinolíticos (ejem. Ácido tranexámico) o andrógenos (ejem. Danazol) para el tratamiento de los episodios agudos o crisis de AEH, ya que no muestran respuesta efectiva y sólo proveen efectos mínimos, cuando se usa para el tratamiento de episodios agudos.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Tener en cuenta que el uso de un antifibrinolítico como el Ácido Tranexámico o un andrógeno como el Danazol, para el tratamiento de episodios agudos o crisis de AEH, sólo proveen efectos mínimos y no garantizan un adecuado control. Un tratamiento rápido, con una medicación específica para tratar el episodio agudo, es esencial, para garantizar una respuesta efectiva. Sin embargo, al ser las únicas opciones terapéuticas disponibles en el país junto a Ecallantide (disponible desde comienzos de año en el Perú), convierten al Ácido Tranexámico y al Danazol, en una opción a considerar, siempre que no se cuente con el concentrado o recombinante de C1-INH, Acetato de Icatibant o Ecallantide (éste último es exclusivo para AEH tipo I y II).	En contra débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda considerar en forma temprana, la intubación en los casos de edema progresivo de la vía aérea superior o en pacientes con compromiso respiratorio. Un tratamiento rápido con una medicación efectiva y específica, para tratar la crisis aguda en un paciente con diagnóstico de AEH, es esencial, para garantizar la seguridad y calidad de la atención sanitaria.	A favor débil
C: Calidad baja - "Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency"	Considerar el uso del Ácido Tranexámico, en el manejo de los episodios agudos o crisis, siempre y cuando, no se cuente con los medicamentos específicos para el manejo de AEH, dado que éste, ha demostrado una reducción en la duración media de las crisis de sólo 7 horas. Considerar que la media de duración de las crisis sin intervención es de 45 horas y con Ácido Tranexámico sólo bajaría la duración a 38 horas.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - "Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus"	Para el manejo de episodios agudos o crisis de AEH tipo I y II (presentación facial, laríngea o abdominal) se recomienda el uso de Ecallantide, un inhibidor potente de la calicreína, por encontrarse disponible en el país, pero debería considerarse su uso sólo en establecimientos de salud y bajo supervisión.	A favor débil

Gestantes con AEH

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - Systematic Review: Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with AEH	Las pautas de consenso recomiendan el concentrado de C1-INH derivado del plasma, como tratamiento de primera línea en mujeres embarazadas con AEH, en dosis que iban de 500 a 3000 UI. Las infusiones se administraron, durante los tres trimestres y con mayor frecuencia en el tercer trimestre; obteniendo resultados favorables tanto para la madre como para el feto.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema -The 2017 revision and update	Aunque el trauma mecánico y el estrés son conocidos desencadenantes de los episodios agudos de AEH, pocas mujeres en labor de parto y durante el parto, han desarrollado crisis durante el proceso de parto natural no complicado o no instrumentado. Sin embargo, se observa una relación entre la aparición de crisis en el parto, cuando la paciente ha presentado episodios agudos en el tercer trimestre.
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	El aumento de los niveles de estrógenos durante el embarazo, pueden exacerbar las crisis de AEH.
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	El uso de concentrado C1-INH derivado del plasma, no registra efectos adversos en la madre y el feto.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review: Experience with intravenous plasma-derived C1-Inhibitor in pregnant women with AEH	Se sugiere el uso de concentrado de C1-INH derivado del plasma, en mujeres con AEH durante el embarazo, dado que tiene un perfil de seguridad elevado, que respalda su uso como tratamiento de primera línea en la gestación. A la fecha no disponible en el país.	A favor débil
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El parto vaginal es lo recomendado para las gestantes con AEH , dado que la cesárea y el parto instrumentado, pueden desencadenar un episodio agudo de AEH.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se recomienda el uso de C1-INH como profilaxis a corto plazo previo a la labor de parto o durante el parto, más aún, si éste resulta ser instrumentado, se debería tener la misma consideración para las cesáreas.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	La administración de concentrado de C1-INH (no disponible en el país) durante el embarazo, fue generalmente segura y no se asoció con ningún efecto relacionado al tratamiento. En todos los embarazos seguidos hasta el término, se informó el nacimiento de bebés sanos.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
D: Calidad muy baja - “Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema”	Se sugiere que después de cada infusión de concentrado de C1-INH derivado del plasma (no disponible en el país), se efectúen evaluaciones por lo menos cada 30 días con el especialista, para garantizar la idoneidad del tratamiento.	A favor fuerte

Menores de 12 años con AEH

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”	El tratamiento del AEH en pacientes pediátricos puede ser particularmente desafiante, dada la falta general de medicamentos aprobados para niños pequeños con AEH. Varias terapias nuevas han estado disponibles durante los últimos años, pero casi ninguna está indicada oficialmente para su uso en niños menores de 12 años.
A: Calidad alta - Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”	El concentrado de C1-INH derivado del plasma y C1-INH recombinante, están aprobados en la Unión Europea, para el tratamiento a demanda de AEH en pacientes de todas las edades, incluidos niños ≤ 12 años de edad. En los Estados Unidos, el concentrado de C1-INH está aprobado para el tratamiento a demanda en pacientes de ≥ 12 años, sin embargo, la experiencia de la Unión Europea, con su uso en niños durante más de 20 años, sugiere que el concentrado de C1-INH (no disponible en el país), se puede usar de manera segura en este grupo de edad, de 8 a 12 años. Además, se dosifica por peso, lo cual lo hace útil para este grupo etario.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Los andrógenos como el Danazol, suelen presentar múltiples efectos secundarios (virilización, desordenes menstruales e incluso amenorrea, hirsutismo, aumento de peso, cefalea, mialgia, depresión y acné), además de interferir, con el crecimiento y el proceso de maduración natural; por otro lado, de ser indicados como una opción terapéutica de profilaxis a largo plazo, requieren de una vigilancia imperativa, además, se debería monitorear al paciente, con exámenes de laboratorio en sangre y orina por lo menos cada 06 meses y una (01) ecografía hepática al año, para garantizar su seguridad.
D: Calidad muy baja - “Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema”.	El Ácido Tranexámico es la opción a considerar para la profilaxis a corto plazo en niños, siempre que no esté disponible en el lugar de uso, el medicamento de primera línea (concentrado de C1-INH).

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - Systematic Review “Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients”	Para el manejo de episodios agudos o crisis y profilaxis en niños de 8 a 12 años, se sugiere el uso del concentrado de C1-INH derivado del plasma, por ser seguro y poder dosificarse de acuerdo al peso. De momento no disponible en el país.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Una opción de profilaxis a corto plazo segura, a considerarse en pacientes pediátricos a falta de concentrado de C1-INH, sigue siendo el Danazol, se sugiere iniciar la profilaxis 5 días previos al procedimiento y continuar 2 a 3 días post evento, tener en cuenta que no es 100% efectiva.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Para la profilaxis a largo plazo en pacientes pediátricos y en ausencia de concentrado C1-INH, los antifibrinolíticos como el Ácido Tranexámico, son la mejor opción con respecto a los andrógenos, por su perfil de seguridad, sin embargo, su eficacia también está cuestionada, la dosis recomendada es de 40 mg/kg/día.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La dosis de andrógenos necesaria para controlar un episodio agudo de AEH puede variar, se sugiere utilizar 2,5 mg/kg/día, siempre debería iniciarse con la dosis mínima efectiva, teniendo en cuenta que la dosis máxima es de 200 mg/día. La respuesta suele ser variable, por ello cada caso debería ser tratado en forma individual y la dosis deberá reajustarse a la necesidad de cada paciente.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - "Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema"	En niños menores de 12 años, en episodios agudos cuando no esté disponible el concentrado de C1-INH o recombinante de C1-INH, los estudios sugieren como opción terapéutica el uso de Ácido Tranexámico por encontrarse disponible en el país.	A favor débil
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología	De acuerdo a la experiencia, se puede usar el concentrado de C1-INH, C1-INH recombinante y Acetato de Icatibant en niños de 2 años a más y Ecallantide en niños de 12 años a más.	A favor débil

2. Pregunta clínica: ¿Cuáles son las principales complicaciones que presentan los pacientes con AEH durante los episodio agudos o crisis?

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Entre las principales complicaciones documentadas se encuentran las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Los episodios agudos o crisis que afectan la vía aérea superior pueden resultar en asfixia. – Los episodios agudos o crisis que afectan la mucosa gastrointestinal son intensamente dolorosos y causan incapacidad temporal. – Los episodios agudos o crisis que afectan los miembros inferiores o superiores, particularmente en las zonas más distales, a repetición, podrían resultar en un deterioro de la función y generar incapacidad temporal. – Hay riesgo de que el primer episodio agudo o crisis de AEH pueda afectar las vías aéreas y ser fatal; esto, debido al riesgo de sofocación que genera la inflamación progresiva que se presenta en la vía aérea superior, más aún, si el paciente durante la crisis se autoadministra la medicación no específica y además, no acude a la emergencia de un establecimiento de salud.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El episodio agudo laríngeo debería ser considerado una emergencia médica prioridad I, debido al curso clínico del AEH, que suele ser impredecible y con un alto potencial de mortalidad asociada, por ello, la precaución debe ser extrema.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes pediátricos se sugiere extremar cuidados, dado que, al tener un menor diámetro en las vías aéreas, la asfixia puede sobrevenir en forma abrupta y complicar el proceso de intubación.	A favor fuerte

b. Monitoreo y seguimiento del paciente

3. Pregunta clínica: ¿Cómo debería ser el seguimiento del paciente con AEH?

Nivel de evidencia	Evidencia
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	La bibliografía señala, que los países que cuentan con opciones terapéuticas disponibles para la autoadministración del tratamiento profiláctico; logran controlar y espaciar en forma más efectiva la aparición de los episodios agudos o crisis en los pacientes con AEH; lo cual sumado, a un seguimiento y monitoreo con el médico tratante, por lo menos una (01) vez al año, para garantizar un adecuado control en el tratamiento del AEH.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	En pacientes con medicación profiláctica, debería realizarse el seguimiento y monitoreo, mínimo una (01) vez al año para control con el especialista.	A favor fuerte
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	Se debería entrenar a los pacientes en la autoadministración de medicamentos para la profilaxis de los episodios agudos o crisis, considerando los fármacos disponibles en el lugar de uso.	A favor fuerte

4. Pregunta clínica: ¿Cuál es el pronóstico del paciente con AEH?

Nivel de evidencia	Evidencia
B: Calidad moderada - Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis	El AEH es una enfermedad poco conocida y sub-diagnosticada, por ello, los pacientes no son tratados en forma específica, situación que eleva la tasa de mortalidad por asfixia entre un 25% y 40%, debido a la probabilidad de sufrir un episodio agudo de angioedema laríngeo que no responda al tratamiento convencional. El angioedema intestinal es otra presentación importante, que eleva la morbilidad de esta patología, esto debido al periodo extenso entre la presentación de los síntomas, el diagnóstico y el acceso al tratamiento específico; por eso es importante señalar que la recurrencia de los episodios agudos afectan la calidad de vida de los pacientes y la de sus familiares. Estos pacientes suelen visitar en promedio 4.4 médicos antes de ser diagnosticados correctamente y el 65% son sub-diagnosticados o simplemente ignorados.
A: Calidad alta - The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update	El AEH Tipo I y II pueden ser potencialmente mortales y su pronóstico va depender de muchas variables como son: el diagnóstico temprano y oportuno, la dificultad para acceder a un tratamiento adecuado o específico, el estar informado respecto de los factores estresantes y desencadenantes de los episodios agudos y contar con entrenamiento para la autoadministración del tratamiento durante la crisis; sin duda, son características que marcan la diferencia entre la vida y la muerte, ya que sin la terapia adecuada, el primer episodio agudo o crisis de AEH podría afectar las vía aérea y llegar a ser mortal, incluso con el tratamiento apropiado, pero desconociendo la causa o desencadenante, no hay garantía de que no ocurrirá un nuevo evento o crisis.
Buena práctica: Definition, aims, and implementation of GA2LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence	Para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, la Red Europea Global de Alergia y Asma, y HAE-International (HAEi), organismo global para los grupos de pacientes con AEH del mundo, han lanzado su programa conjunto ACARE: Centro de Referencia y Excelencia de Angioedema, que contempla la creación de Centros de Excelencia para el Diagnóstico, Manejo e Investigación del AEH, proponiendo que los pacientes con AEH o sospechosos clínicos, puedan acceder a una atención sanitaria estandarizada, que cumpla con los criterios señalados en las Guías Internacionales, aprobadas por la organización, a fin de garantizar la calidad y seguridad en el manejo.

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
A: Calidad alta - The international WAO/ EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update/Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis.	Para mejorar el pronóstico de los pacientes con AEH, se sugiere mantenerlos informados respecto de cómo identificar los factores estresantes y desencadenantes, de sus episodios agudos o crisis además de la importancia de acudir a tiempo a los establecimientos de salud y que éstos, no sólo cuenten con profesionales de la salud entrenados en el diagnóstico y manejo del AEH sino que también, se cuente con el stock de fármacos específicos para el manejo de las crisis y la profilaxis a corto y largo plazo.	A favor fuerte

Nivel de evidencia	Recomendación	Grado de recomendación
Buena práctica: Definition, aims, and implementation of GA2LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence	Para fines de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, se recomienda la creación de Centros de Referencia y Excelencia para el diagnóstico y manejo del AEH en los sectores público y privado, de modo que se pueda ofrecer y garantizar el acceso al tratamiento específico para todos los pacientes afectados, independiente de su situación socioeconómica.	A favor fuerte
D: Calidad muy baja - Consenso de Expertos de la SPAAI/Libro de Angioedema - Teresa Caballero Molina y Rosario Cabañas Moreno	Otro factor a considerar, para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AEH, es la creación de Asociaciones de Pacientes; las cuales tienen como principal función, velar por sus miembros a través de la asistencia a pacientes y familiares, la promoción del conocimiento de la patología, la cooperación, la coordinación y el intercambio de información entre especialistas y pacientes, para facilitar la disponibilidad diagnóstica y terapéutica.	A favor débil

Referencias

- Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cir Esp*. 2014 Feb;92(2):82-8. Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002.
- Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med*. 2015;6:115-23. <https://doi.org/10.2147/JBM.S66825>.
- 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. doi: 10.6061/clinics/2018/e310.
- Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 May 4;13(1):73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5.
- Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):207-18. doi: 10.1007/s12016-018-8684-1.
- Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 4;4:212. doi: 10.3389/fmed.2017.00212.
- Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 12;4:245. doi: 10.3389/fmed.2017.00245.
- Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, Wuillemin WA, Edelman J, Williams-Herman D, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017 May 1;38(3):216-21. doi: 10.2500/aap.2017.38.4038.
- Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug;37(3):557-70. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.003.
- Bouillet L, Defendi F, Hardy G, Cesbron JY, Boccon-Gibod I, Deroux A, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK. *Presse Med*. 2019 Jan;48(1 Pt 1):55-62. French. doi: 10.1016/j.lpm.2018.06.015.
- Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, Wu MA, Periti G, Casazza G, et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2015 Dec;70(12):1553-8. doi: 10.1111/all.12731.
- 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 Aug;73(8):1575-96. doi: 10.1111/all.13384.
- Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 23;376(8):717-28. doi: 10.1056/NEJMoa1605767.
- Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J; COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017 Mar 23;376(12):1131-40. doi: 10.1056/NEJMoa1613627.
- Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context*. 2019 Oct 2;8:212605. doi: 10.7573/dic.212605. Erratum in: *Drugs Context*. 2019 Dec 30;8: PMID: 31645881; PMCID: PMC6788388.
- Betschel S, Avilla E, Kanani A, Kastner M, Keith P, Binkley K, et al. Development of the Hereditary Angioedema Rapid Triage Tool. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):310-7.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.056.
- Brooks JP, Radojicic C, Riedl MA, Newcomer SD, Banerji A, Hsu FI. Experience with Intravenous Plasma-Derived C1-Inhibitor in Pregnant Women with Hereditary Angioedema: A Systematic Literature Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1875-80.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.009.

18. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Apr;114(4):281-288.e7. doi: 10.1016/j.anai.2015.01.003.
19. Craig TJ, Schneider LC, MacGinnitie AJ. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Sep;26(6):537-44. doi: 10.1111/pai.12425.
20. Maurer M, Aberer W, Agondi R, Al-Ahmad M, Al-Nesf MA, Ansotegui I, et al. Definition, aims, and implementation of GA2 LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence. *Allergy*. 2020 Aug;75(8):2115-23. doi: 10.1111/all.14293.
21. Caballero MT, Cabañas RM. Angioedema. 1ª ed. España: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2016. p. 11-12.

No se declararon conflictos de interés asociados a la publicación de este artículo.

Autor correspondiente:
Óscar Calderón Llosa
E-mail: oscarcalderonll@gmail.com



Alergia alimentar ao leite de vaca e ovo mediadas por IgE: sugestões de receitas termicamente testadas

IgE-mediated food allergy to cow's milk and egg: baked recipe suggestions

Elaine Cristina de Almeida Kotchetkoff¹, Raquel Bicudo Mendonça¹,
Renata Magalhães Boaventura¹, Carolina Sanchez Aranda¹, Roseli Oselka Saccardo Sarni²

RESUMO

Objetivo: Cerca de 50% dos indivíduos com alergia ao leite de vaca e ao ovo podem tolerar esses alimentos em sua forma termicamente tratada. O consumo desses alimentos, mesmo que termicamente tratados, pode ampliar a variedade da dieta de crianças com alergia alimentar. O presente artigo tem como objetivo propor receitas culinárias com leite de vaca e ovo tratados termicamente para serem usadas em teste de provocação oral.

Métodos: Alguns critérios foram adotados para elaboração das receitas: quantidade de proteína alergênica testada por porção (leite de vaca - 1,3 g; ovo - 2,0 g), tempo (30 minutos), temperatura de cocção (180 °C), os ingredientes que devem compor a receita (farinha de trigo como principal ingrediente), volume final da porção a ser oferecida, além de questões de ordem prática relacionadas ao preparo e oferta das preparações. **Resultados:** No total foram desenvolvidas dez receitas termicamente tratadas, sendo cinco com leite de vaca (três receitas de bolinho – básica, sem açúcar e sem ovo de galinha; duas receitas de tortinha salgada – básica e sem ovo de galinha) e cinco com ovo de galinha (três receitas de bolinho – básica, sem açúcar, e sem leite de vaca; duas receitas de tortinha salgada – básica e sem leite de vaca).

Conclusão: É de extrema importância que o teste de provocação oral seja realizado de maneira rotineira e com preparações adequadas e padronizadas, e, em nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo nacional que propõe várias receitas tratadas termicamente para auxiliar serviços especializados que atendem pacientes com alergia alimentar.

Descritores: Hipersensibilidade alimentar, diagnóstico, hipersensibilidade a leite, hipersensibilidade a ovo.

ABSTRACT

Objective: About 50% of individuals with cow's milk and egg allergies can tolerate these foods in their baked form. The consumption of these foods, even if baked, may expand the variety of the diet of children with food allergy. This article aims to propose recipes with baked milk and egg to be used in an oral food challenge. **Methods:** Some criteria were adopted for preparing the recipes: amount of allergenic protein tested per serving (cow's milk: 1.3 g; egg: 2.0 g), time (30 min), oven temperature (180 °C), the ingredients that should compose the recipe (wheat flour as the main ingredient), final volume of the serving to be provided, in addition to practical questions related to the preparation and provision of the recipes. **Results:** In total, ten baked recipes were developed, five with cow's milk (three *cupcake* recipes: regular, with no sugar and no egg; two savory muffin recipes: regular, with no egg) and five with egg (three *cupcake* recipes: regular, with no sugar and no cow's milk; two savory muffin recipes: regular, with no cow's milk). **Conclusion:** It is extremely important that the oral food challenge is performed routinely and with adequate and standardized recipes. To our knowledge, this is the first national study in Brazil that proposes several baked recipes to assist specialist services that treat patients with food allergy.

Keywords: Food hypersensitivity, diagnosis, milk hypersensitivity, egg hypersensitivity.

1. Universidade Federal de São Paulo - EPM, Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina do ABC, Medicina - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

Leite de vaca (LV) e ovo de galinha (OG) são os alimentos mais relacionados com reações alérgicas na infância. Conhecer a real prevalência das alergias alimentares é um grande desafio, visto que envolve muitas variáveis, dentre as quais o uso do teste de provocação oral (TPO) no diagnóstico. Revisão e metanálise realizada na Europa sobre prevalência de alergia alimentar (AA) enquadrando todas as faixas etárias, encontrou uma grande variação entre os casos por autorrelato e por diagnóstico confirmado por TPO. As estimativas encontradas para LV e OG por autorrelato foram de 6% e 2,5%, respectivamente, ao passo que as confirmadas por TPO foram de 0,6% para o LV, e de 0,2% para o OG¹.

Um dos fatores que deve ser considerado quando se avalia prevalência de alergia ao LV e ao OG mediadas pela Imunoglobulina E (IgE) é a tolerância a esses alimentos em sua forma termicamente tratada (TT - ou como é conhecido em inglês, *baked*), uma vez que boa parte dos indivíduos com alergia a esses alimentos pode tolerá-los quando consumidos dessa forma²⁻⁵.

Desde a descoberta deste fenótipo da AA, alguns estudos têm sido conduzidos na tentativa de verificar se o consumo regular de LV e OG TT poderia induzir a tolerância a esses alimentos *in natura*. Para tal investigação, os pacientes foram submetidos ao TPO com LV e OG TT, e aqueles que obtiveram resultado negativo foram orientados a consumir esses alimentos diariamente, por 3 a 6 meses, como forma de imunoterapia^{3,4}.

Quanto à forma como esses TPOs foram conduzidos, alguns centros divergem quanto ao tipo de preparação e à quantidade de proteína a ser ofertada, assim como o nível de TT do alérgeno e local para realização do teste⁶⁻⁹. No ambulatório no qual estas receitas são utilizadas, prioriza-se os seguintes aspectos: uso de farinha de trigo como matriz (ingrediente predominante) das receitas, preparações assadas a 180 °C por 30 minutos, com quantidade controlada de proteína por porção de 1,3 g e 2 g para LV e OG, respectivamente, além dos aspectos citados na Figura 1^{3,4}.

A tolerância ao LV e ao OG TT por esses indivíduos pode ser explicada pela desnaturação de epítomos conformacionais (mais especificamente, as proteínas do soro do leite - α -lactoalbumina e β -lactoglobulina e a do OG - ovoalbumina), que altera a conformação tridimensional da proteína, diminuindo a capacidade de ligação com a IgE específica¹⁰. Além disso, alguns

autores sugerem que quando estas proteínas são combinadas a outras matrizes de alimentos, como a do trigo, pode haver redução de sua disponibilidade e de sua alergenicidade^{11,12}.

Não há dúvida de que a maioria dos indivíduos com AA mediada por IgE pode tolerar LV e OG TT^{3,4,13}. Entretanto, utilizá-los regularmente com objetivo de aquisição de tolerância na sua forma *in natura* ainda é controverso, uma vez que o prognóstico para alergia ao LV e ao OG costuma ser favorável. A maior parte das crianças com alergia ao LV e ao OG passa a tolerar o alimento naturalmente^{14,15}. Metanálise avaliando o uso de LV e de OG TT na aquisição de tolerância salientou problemas metodológicos nos estudos disponíveis, tendo em vista a inexistência de estudos randômicos, e concluiu que não existem evidências robustas que confirmem essa hipótese¹⁶.

Mesmo que não haja evidências suficientes que corroborem o uso de LV e OG TT para indução de tolerância, sabemos que o emprego desses alimentos desta forma pode ampliar a variedade da alimentação desses indivíduos. Entretanto, a introdução de LV e OG TT na dieta de crianças elegíveis só pode ser feita com segurança após o TPO. Pois, até o momento, não há valores preditivos de ponto de corte para os exames auxiliares (teste cutâneo de leitura imediata e IgE sérica específica) com objetivo de avaliar tolerância ao LV e ao OG TT^{17,18}. Concomitantemente, existe risco de reações graves com baixos valores de ponto de corte dos exames auxiliares^{16,19}.

Há algumas publicações internacionais de receitas utilizadas em protocolos de TPO de alimentos TT⁷⁻⁹. No entanto, a utilização dessas receitas no Brasil é dificultada pela impossibilidade de acesso a alguns dos ingredientes utilizados, e pelo fato de que tais receitas podem não fazer parte da cultura e dos hábitos alimentares dos brasileiros. Além disso, não levam em conta a qualidade nutricional, não apresentam propostas para alérgicos múltiplos, não têm opções sem açúcar e não possibilitam a adição de alimentos que conferem variação de sabores.

Diante disso, o objetivo deste artigo foi propor receitas culinárias com LV e OG TT para serem usadas no TPO e, posteriormente, serem incorporadas à rotina alimentar daqueles que obtiverem resultado negativo no teste.

Métodos

Alguns critérios foram adotados para elaboração das receitas, destacando-se os cuidados em relação à

quantidade de proteína alergênica testada por porção, ao tempo e à temperatura de cocção, aos ingredientes que devem compor a receita e ao volume final da porção a ser oferecida, além de questões de ordem prática relacionadas ao preparo e à oferta das preparações. Tais critérios estão resumidos na Figura 1.

Com base nos critérios mencionados na Figura 1, as receitas foram elaboradas por uma equipe de nutricionistas de um ambulatório especializado no atendimento de crianças com doenças alérgicas.

Resultados

No total foram desenvolvidas dez receitas TT, sendo cinco com LV e cinco com OG.

Para LV, foram elaboradas três receitas de bolinho (uma principal, aqui chamada de básica, uma versão sem açúcar e uma sem OG) e duas receitas de tortinha salgada (uma principal, aqui chamada de básica e uma sem OG) (Tabela 1).

Para OG, foram elaboradas três receitas de bolinho (uma principal, aqui chamada de básica, uma versão sem açúcar e uma sem LV) e duas receitas de tortinha salgada (uma principal, aqui chamada de básica e uma sem LV) (Tabela 2).

As receitas básicas podem ser feitas somente com os ingredientes nelas listados, sendo possível variar os sabores com a adição de determinados ingredientes.

As 10 receitas elaboradas foram testadas com o acréscimo de ingredientes capazes de conferir sabor às preparações. Dessa forma, para as receitas de bolinho há a sugestão da adição de vários alimentos que possibilitam até 7 sabores diferentes (Tabela 3) e para as receitas de tortinha salgada são possíveis até 6 sabores diferentes (Tabela 4).

Para o preparo das receitas foram utilizados no máximo 5 utensílios (colheres e xícaras de medida, vasilha, colher ou batedor manual – usados para misturar os ingredientes, e forminhas de *cupcake*) e 2 equipamentos (forno e liquidificador), sendo o liquidificador utilizado apenas nas receitas de bolinho sem açúcar. Quando não houver a possibilidade de se usar as forminhas de *cupcake*, poderá ser usada uma forma pequena de bolo retangular (aproximadamente 24x10 cm), untada e enfarinhada. No entanto, se optar por uma única forma, é necessário dividir o bolo em 6 partes iguais para garantir que cada porção utilizada tenha a quantidade proposta de proteína.

- Utilizar o menor número possível de ingredientes.
- Dar preferência a ingredientes comumente consumidos pelas crianças e adolescentes, evitando incluir alimentos desconhecidos.
- As receitas devem conter trigo como principal ingrediente.
- Deve-se evitar o uso de corantes*.
- O sabor deve ser agradável ao paladar (considerar diferentes faixas etárias e paladares).
- As preparações devem ser atraentes (quanto ao aspecto, cor, aroma etc.).
- As receitas devem ser fáceis de ser reproduzidas.
- As receitas com LV devem conter 1,3 g de proteínas do leite por porção.
- As receitas com OG devem conter 2 g de proteínas do ovo por porção.
- As preparações devem ser assadas a 180 °C por pelo menos 30 minutos.
- Deve-se dar preferência para assar as preparações em porções individuais para garantir adequada cocção.

* Porque a maioria das pessoas suspeita que os corantes são responsáveis por desencadear reações adversas.

Fonte: adaptado de Vlieg-Boerstra e cols. (2004)²⁰ e Nowak-Wegrzyn e Fiocchi (2009)¹¹.

Figura 1

Critérios adotados para elaboração de receitas com leite de vaca e ovo termicamente tratados

Tabela 1

Receitas desenvolvidas com leite de vaca termicamente tratado

Receita	Ingredientes	Modo de preparo
Bolinho (Sugestões de sabores, vide Tabela 3)	<ul style="list-style-type: none"> ½ xícara (chá) de farinha de trigo ¼ xícara (chá) de açúcar 2 e ½ colheres (sopa) de leite em pó 1 pitada de sal ½ colher (chá) de essência de baunilha 1 ovo 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água 1 colher (chá) rasa de fermento químico em pó 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Misture a farinha, o açúcar, o leite em pó e o sal. Reserve. 2. Em outra vasilha misture a baunilha, o ovo e o óleo. Adicione essa mistura líquida à mistura seca. 3. Acrescente a água e misture bem. Por último acrescente o fermento. 4. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.
Tortinha salgada (Sugestões de sabores, vide Tabela 4)	<ul style="list-style-type: none"> 1 ovo 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água 1 pitada de sal 1 pitada de orégano (opcional) 2 e ½ colheres (sopa) de leite em pó ½ xícara (chá) de farinha de trigo 1 colher (chá) de fermento químico em pó 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Misture todos os ingredientes líquidos e mexa até homogeneizar. 2. Acrescente os secos e mexa bem. 3. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.
Bolinho sem açúcar (Sugestões de sabores, vide Tabela 3)	<ul style="list-style-type: none"> 1 ovo ¼ xícara (chá) de tâmaras sem caroço picadas ½ colher (chá) de essência de baunilha 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água 2 e ½ colheres (sopa) de leite em pó ½ xícara (chá) de farinha de trigo 1 colher (chá) rasa de fermento químico em pó ½ colher (chá) de bicarbonato de sódio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Em um liquidificador, coloque o ovo, as tâmaras, a baunilha, o óleo, a água e o leite. Bata até ficar homogêneo. 2. Transfira essa mistura para uma vasilha, adicione a farinha e misture bem. 3. Em seguida, adicione o fermento e o bicarbonato. Misture. 4. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.
Bolinho sem ovo (Sugestões de sabores, vide Tabela 3)	<ul style="list-style-type: none"> 2 colheres (sopa) de purê de maçã ou banana 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água ¼ xícara (chá) de açúcar 2 e ½ colheres (sopa) de leite em pó 1 pitada de sal ½ colher (chá) de essência de baunilha ½ xícara (chá) de farinha de trigo 1 colher (chá) rasa de fermento químico em pó 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Em uma vasilha, misture o purê de maçã (ou banana), o óleo, a água, o açúcar, o leite, o sal e a baunilha. Mexa bem. 2. Adicione a farinha e misture até ficar homogêneo. 3. Por último, acrescente o fermento e mexa até incorporar. 4. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.
Tortinha salgada sem ovo (Sugestões de sabores, vide Tabela 4)	<ul style="list-style-type: none"> 2 colheres (sopa) de purê de maçã verde 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água 1 pitada de sal 2 e ½ colheres (sopa) de leite em pó 1 pitada de orégano (opcional) ½ xícara (chá) de farinha de trigo 1 colher (chá) de fermento químico em pó 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Em uma vasilha, misture o purê de maçã, o óleo, a água, o sal, o leite e o orégano. 2. Adicione a farinha e mexa bem. 3. Por último, acrescente o fermento e mexa até incorporar. 4. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.

Tabela 2

Receitas desenvolvidas com ovo de galinha termicamente tratado

Receita	Ingredientes	Modo de preparo
Bolinho (Sugestões de sabores, vide Tabela 3)	½ xícara (chá) de farinha de trigo ¼ xícara (chá) de açúcar 2 colheres (sopa) de leite em pó (opcional) 1 pitada de sal ½ colher (chá) de essência de baunilha 2 ovos 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água 1 colher (chá) rasa de fermento químico em pó	1. Misture a farinha, o açúcar, o leite em pó e o sal. Reserve. 2. Em outra vasilha misture a baunilha, os ovos e o óleo. Adicione essa mistura líquida à mistura seca. 3. Acrescente a água e misture bem. Por último acrescente o fermento. 4. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.
Tortinha salgada (Sugestões de sabores, vide Tabela 4)	2 ovos 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água 1 pitada de sal 1 pitada de orégano (opcional) 1 colher (sopa) de queijo parmesão ralado (opcional) 2 colheres (sopa) de leite em pó (opcional) ½ xícara (chá) de farinha de trigo 1 colher (chá) de fermento químico em pó	1. Misture todos os ingredientes líquidos e mexa até homogeneizar. 2. Acrescente os secos e mexa bem. 3. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.
Bolinho sem açúcar (Sugestões de sabores, vide Tabela 3)	2 ovos ¼ xícara (chá) de tâmaras sem caroço picadas ½ colher (chá) de essência de baunilha 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água 2 colheres (sopa) de leite em pó (opcional) ½ xícara (chá) de farinha de trigo 1 colher (chá) rasa de fermento químico em pó ½ colher (chá) de bicarbonato de sódio	1. Em um liquidificador, coloque os ovos, as tâmaras, a baunilha, o óleo, a água e o leite. Bata até ficar homogêneo. 2. Transfira essa mistura para uma vasilha, adicione a farinha e misture bem. 3. Em seguida, adicione o fermento e o bicarbonato. Misture. 4. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.
Bolinho sem leite (Sugestões de sabores, vide Tabela 3)	½ xícara (chá) de farinha de trigo ¼ xícara (chá) de açúcar 1 pitada de sal ½ colher (chá) de essência de baunilha 2 ovos 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água 2 colheres (chá) rasa de fermento químico em pó	1. Misture a farinha, o açúcar e o sal. Reserve. 2. Em outra vasilha misture a baunilha, os ovos e o óleo. Adicione essa mistura líquida à mistura seca. 3. Acrescente a água e misture bem. Por último acrescente o fermento. 4. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.
Tortinha salgada sem leite (Sugestões de sabores, vide Tabela 4)	2 ovos 2 colheres (sopa) de óleo ¼ xícara (chá) de água 1 pitada de sal 1 pitada de orégano (opcional) ½ xícara (chá) de farinha de trigo 1 colher (chá) de fermento químico em pó	1. Misture todos os ingredientes líquidos e mexa até homogeneizar. 2. Acrescente os secos e mexa bem. 3. Divida a massa em 6 forminhas de <i>cupcake</i> e leve ao forno preaquecido a 180 °C. Asse por 30 minutos.

Tabela 3

Sugestões de alimentos que podem contribuir na variação do sabor dos bolinhos

Sabor	Ingrediente/quantidade
Chocolate	Cacau em pó – 1 colher (sopa) cheia
Laranja	Raspas de laranja – 1 colher (sopa)
Limão	Raspas de limão – 1 colher (sopa)
Maçã com canela	Maçã pequena – 1 unidade picada + canela a gosto
Banana com canela	Banana madura – 1 unidade pequena picada + canela a gosto
Coco	Coco ralado – 2 colheres (sopa) rasa
Uva	Uvas-passas pretas ou brancas sem semente – 1/3 xícara (chá)

Instruções: prepare o bolo de acordo com o modo de preparo descrito das Tabelas 1 e 2. Escolha um dos sabores e adicione nas quantidades sugeridas quando chegar ao item 3 do modo de preparo.

Tabela 4

Sugestões de alimentos que podem contribuir na variação do sabor da tortinha salgada

Sabor	Quantidade/ingrediente
Frango	½ xícara (chá) de frango desfiado e temperado a gosto
Azeitona	⅓ xícara (chá) de azeitonas verdes ou pretas picadas
Atum	½ xícara (chá) de atum em lata temperado a gosto
Carne	½ xícara (chá) de carne moída cozida e temperada a gosto
Legumes	½ xícara (chá) de legumes cozidos e temperados a gosto
Pizza	⅓ xícara (chá) de tomate picado temperado com azeite e orégano

Instruções: prepare a torta de acordo com o modo de preparo descrito nas Tabelas 1 e 2. Escolha um dos sabores e adicione nas quantidades sugeridas quando chegar ao item 2 do modo de preparo, ou coloque o recheio por cima da torta, quando espalhar a massa na forma.

Discussão

Foram considerados para o desenvolvimento das receitas a quantidade de proteína, o tempo e a forma de cocção, a temperatura e a matriz alimentar (ingrediente predominante) da preparação^{3,4}. Também foram usados os critérios para o desenvolvimento de receitas para TPO duplo cego placebo controlado (utilizar o menor número possível de ingredientes, evitar incluir alimentos desconhecidos e utilização de corantes, ter sabor agradável ao paladar, usar preparações atraentes e com reprodutibilidade)²⁰.

Além disso, no ambulatório onde as receitas são utilizadas, alguns aspectos que sobrepõem os acima mencionados foram percebidos e considerados, tais como: incorporação de açúcar na rotina alimentar de crianças pequenas, pacientes elegíveis para o TPO com alimento TT com alergia a múltiplos alimentos, recusa a certos tipos de preparações, aceitação e valor nutricional.

Sem dúvida alguma, a aceitação do alimento oferecido no TPO é um dos principais pontos a serem

considerados. Quando o TPO estiver sendo planejado, é importante saber as preferências alimentares da criança, a presença de outras alergias alimentares, o que ela habitualmente consome e se há algum tipo de dificuldade alimentar. Tudo isso para definir qual a melhor opção de alimento/preparação a ser utilizado no momento do teste. Nesse sentido, percebeu-se a necessidade da criação de várias opções de receitas para atender diferentes faixas etárias, paladares e alergias a múltiplos alimentos.

Normalmente, as receitas publicadas para realização de TPO com alimentos TT incluem em sua lista os ingredientes/alimentos que são considerados mais alergênicos, como o LV e o OG^{2,3}. Como já era de se esperar, existem crianças com alergia a múltiplos alimentos que são aptas a fazer o TPO com alimentos TT. Para estes casos, foram desenvolvidas receitas tanto para realização do TPO de LV TT sem OG quanto para TPO de OG TT sem LV, com alternativas doces e salgadas e sugestão de vários sabores.

Como já foi salientado no Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar (2018)²¹, ao se considerar o TPO de alimentos TT deve-se observar a correta aplicação do protocolo, sem deixar de lado os hábitos de alimentação saudável, que vão ao encontro do que é preconizado no Guia Alimentar para Crianças Brasileiras Menores de 2 anos²² e no Guia Alimentar para a População Brasileira²³. Embora crianças menores de 2 anos não sejam essencialmente o público-alvo para utilização de alimentos TT, Osborne e cols. (2011)²⁴ realizaram um estudo com o objetivo de descrever a prevalência de AA IgE mediada na Austrália em bebês de 12 meses de idade, no qual foi utilizada uma mistura industrializada de bolo, contendo açúcar e outros ingredientes/substâncias que não são indicados para crianças nesta faixa etária e vão contra a preconização atual de uma alimentação mais voltada para alimentos minimamente processados. Com isso em mente, foi elaborada uma receita sem adição de açúcar para ser utilizada em TPO de LV e de OG TT em crianças menores de dois anos. Além disso, a receita não contém conservantes, aditivos e excesso de gordura e sódio, sendo portanto uma opção mais saudável e viável para ser incorporada na rotina alimentar de qualquer faixa etária, caso o resultado do teste seja negativo.

Ainda em relação aos alimentos industrializados, os trabalhos já publicados incluem em seu protocolo o consumo regular de alimentos ultraprocessados que contenham LV e OG TT (desde que estes não

sejam citados como os três primeiros ingredientes em sua lista)^{2,3}. Esta recomendação vai contra o Guia Alimentar para População Brasileira²³, que preconiza uma alimentação predominantemente natural e que privilegia preparações caseiras. Por esta razão, a equipe de nutricionistas do ambulatório de alergia no qual este trabalho foi realizado priorizou criar mais alternativas de receitas para serem feitas em casa (ao todo 10 receitas), e assim diminuir o consumo de alimentos industrializados, mesmo em seguimento do protocolo de uso de LV ou ovo TT.

Mesmo não existindo uma frequência ótima de consumo de alimentos TT com intuito de aquisição de tolerância⁴, os pacientes que obtêm resultado negativo no TPO de alimentos TT são encorajados a ingerir ao menos 3 vezes por semana algum produto com LV ou OG TT. Para isso, alguns autores sugerem que os pacientes sejam orientados quanto ao ajuste de suas receitas favoritas para contemplar os critérios acima citados, de quantidade de proteína, tempo e temperatura de forno^{2,3}. Em complemento, orienta-se a divisão da receita em porções individuais de forma a eliminar o risco de alimentos subassados que possam colocar os pacientes em risco. No entanto, adaptar/alterar receitas é uma prática que nem todos dominam. Muitas pessoas preferem uma receita pronta para seguir, diminuindo assim o risco de falha no preparo. Pensando nisso, foi desenvolvido o quadro de opções de sabores/recheios (Tabelas 3 e 4), além da criação de uma receita de tortinha salgada para melhorar a qualidade nutricional, ampliar o cardápio, aumentar a chance de adesão ao protocolo e facilitar o seu manejo.

Esse campo da AA ainda é controverso, principalmente no que diz respeito ao papel do consumo regular de alimentos TT na indução de tolerância e sua permanência em relação a esses alimentos em sua forma não TT, o que mostra limitações nas condutas adotadas. Entretanto, é de extrema importância que o TPO seja realizado de maneira rotineira e com o alimento preparado da forma correta, e, para o nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo nacional que propõe várias receitas TT para auxiliar serviços especializados que atendem pacientes com alergia alimentar.

Agradecimento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Referências

- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):992-1007.
- Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977-84.
- Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-7.
- Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):13-23.
- Boaventura RM, Mendonça RB, Andrade RS, Kotchetkoff ECA, Sarni ROS. Uso de leite processado em altas temperaturas por paciente com alergia ao leite de vaca - relato de caso. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(2):279-82.
- Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72.
- University of Wisconsin Hospitals and Clinics Authority. Food Challenge for Extensively Heated Milk (HMFC). *Allergy*. [Internet]. Acessado em 06/06/2020. Disponível em: <https://www.uwhealth.org/healthfacts/nutrition/513.html>.
- Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):17-9.
- Duke University Medical Center D of PA&I. Heated Egg Sponge Cake Recipe (unpublished data) [Internet]. Acessado em 06/06/2020. Disponível em: <https://www.wsh.nhs.uk/CMS-Documents/Patient-leaflets/PaediatricDepartment/6446-1-Egg-allergy.pdf>.
- Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):248-64.
- Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):234-7.
- Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(8):740-6.
- Turner PJ, Mehr S, Joshi P, Tan J, Wong M, Kakakios A, et al. Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: A Prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):450-5.
- Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):805-12.
- Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Med Chem*. 2015;57(12):4977-5010.
- Lambert R, Grimshaw KEC, Ellis B, Jaitly J, Roberts G. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(6):829-37.
- Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, Friedlander JL, Baxi SN, Gaffin JM, et al. Role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(May-June):275-81.
- Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J, et al. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *ANAL*. 2012;109(5):309-313.e1.
- Leonard SA. Baked milk and egg diets for milk and egg allergy management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36:147-59.
- Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CMA, Van Der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SAA, Kukler J, et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):341-6.
- Solé D, Rodrigues Silva L, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):39-82.
- Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. Brasília; 2019. 265 p.
- Guia Alimentar para a População Brasileira. 2ª edição. Santa Maria: Gráfica e Editora Brasil Ltda.; 2014. 152 p.
- Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Hons B, Gurrin LC, Lowe AJ, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):668-676.e2.

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

Correspondência:
 Elaine Cristina de Almeida Kotchetkoff
 E-mail: elainekotche@gmail.com



Contaminación atmosférica en América Latina: impacto en la salud Y regulación actual - reporte del grupo del Comité de Aerobiología de la Sociedad Latinoamericana de Asma, Alergia e Inmunología

Atmospheric pollution in Latin America: impact on health and current regulation - report of the Aerobiology Committee of the Latin American Society of Asthma, Allergy and Immunology

Guillermo Guidos Fogelbach¹, German Dario Ramon², Patricia Latour Staffeld³, Alfonso Mario Cepeda Sarabia⁴, César Augusto Sandino Reyes López⁵, Perla Alcaraz Duarte⁶, Oscar Manuel Calderón⁷, Freya Helena Campos Romero⁸, Sandra Gonzalez Diaz⁹, Rosmary Stanley De-Ramos¹⁰, Pedro Piraino¹¹, Maria Susana Repka-Ramirez¹¹, Juan Carlos Sisul¹², Cindy Elizabeth de Lira Quezada¹³, Rosalaura Villarreal Gonzalez¹³, Rosa Ivett Guzman-Avilán¹³, Barbara Gonçalves da Silva¹⁴, Juan Carlos Fernandez de Cordova Aguirre¹⁵

RESUMEN

La contaminación ambiental, en todas sus vertientes, tiene un efecto de enormes dimensiones no sólo sobre la existencia del planeta, sino también sobre la salud de la humanidad. América Latina es una región privilegiada ambientalmente, debido a su gran acervo de patrimonio natural, biodiversidad y posibilidades de provisión de servicios ambientales. Pero, a su vez, es una de las regiones más urbanizadas del orbe, con las afectaciones y presión al medio ambiente que esto implica, principalmente en la calidad del aire que se respira, derivadas de antiguos patrones productivos y de ocupación territorial, que se han agudizado como consecuencia del modelo de desarrollo predominante. Los efectos sobre la salud humana de diversas sustancias contaminantes

ABSTRACT

Air quality, in all its dimensions, has a major effect not only on the existence of the planet, but also on human health. Latin America is an environmentally privileged region, due to its great wealth of natural heritage, biodiversity and possibilities of provision of environmental services. But, at the same time, it is one of the most urbanized regions in the world, with the effects and pressure on the environment that this implies, mainly in the air quality, due to patterns of production and of territorial occupation, which they have exacerbated as a result of the predominant development model. The effects of diverse pollutant substances on the human health are related to inflammatory processes on mucous membranes and to increased morbidity and mortality in people with

1. SEPI-ENMH, Instituto Politécnico Nacional - Ciudad de México, México.
2. Hospital Italiano Regional del Sur, Alergia e Inmunología - Bahía Blanca, Argentina.
3. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Alergia e Inmunología - Santo Domingo, República Dominicana.
4. Fundación Hospital Universitario Metropolitano, Laboratorio de Alergia e Inmunología y Laboratorio de Aerobiología - Barranquilla, Colombia.
5. SEPI-ENMH, Laboratorio Bioquímica Estructural - Instituto Politécnico Nacional - Ciudad de México, México.
6. Hospital de Clínicas Facultad de Ciencias Médicas UNA, Alergia e Inmunología - Asunción, Paraguay.
7. Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología, Alergia e Inmunología - Lima, Perú.
8. Hospital Central Sur Alta Especialidad Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos, Alergia e Inmunología - Ciudad de México, México.
9. Universidad Autónoma de Nuevo León, Alergia e Inmunología - San Nicolás de los Garza - Región Metropolitana de Monterrey, México.
10. Instituto de Previsión Social, Alergia e Inmunología - Asunción, Paraguay.
11. Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Asunción, Alergia e Inmunología - Asunción, Paraguay.
12. Clínica Sisul - Alergia y Asma, Alergia e Inmunología - Asunción, Paraguay.
13. Universidad Autónoma de Nuevo León, Alergia e Inmunología - Monterrey, México.
14. Fleury Medicina e Saúde, Núcleo Médico de Marketing e Comunicação - São Paulo, Brasil.
15. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, Alergia e Inmunología - Cuenca, Ecuador.

Submetido em: 12/10/2020, aceito em: 29/12/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):423-34.

están relacionados a procesos inflamatorios sobre mucosas y al aumento de la morbimortalidad en personas con enfermedades preexistentes, principalmente de los sistemas neurológico, cardíaco y respiratorio, en particular las enfermedades alérgicas respiratorias. La región latinoamericana enfrenta importantes problemas ambientales, determinados por los patrones de uso de sus recursos naturales, los sistemas de producción, los hábitos de consumo de las poblaciones humanas y la regulación gubernamental ambiental, que en muchos casos es laxa o pobremente implementada por los gobiernos en turno.

Palabras clave: Contaminación ambiental, medio ambiente, contaminación, salud.

pre-existing diseases, especially of the neurological, cardiac and respiratory systems, in particular respiratory allergic illnesses. The Latin American region faces important environmental problems determined by the patterns of use of its natural resources, systems of production, habits of consumption of the human populations, and environmental governmental regulation, which is often lax or poorly implemented by the local authorities.

Keywords: Environmental pollution, environment, contamination, health.

Introducción

La calidad del aire actual es diferente a la que respiraban nuestros ancestros antes de la Revolución Industrial, en términos de composición química¹, hecho que se agrava de manera continua por la presión que el humano ejerce sobre el ambiente a través de sus actividades cotidianas e industriales. Aunado a esto, se encuentran otras fuentes importantes de contaminación que afectan la calidad del aire que respiramos².

América Latina, con una población de 626.000.000 habitantes, es una de las regiones más urbanizadas del orbe, con cerca del 80% de las personas viviendo en ciudades mayores a 200.000 habitantes, con las afectaciones y presión al medio ambiente que esto implica, principalmente en la calidad del aire que se respira³⁻⁴.

Los efectos sobre la salud humana de diversas sustancias contaminantes están relacionados a procesos inflamatorios sobre mucosas y al aumento de la morbimortalidad en personas con enfermedades preexistentes, principalmente de los sistemas neurológico, cardíaco y respiratorio, en particular las enfermedades alérgicas respiratorias. El grado de afección y severidad está relacionado con el tipo y el tiempo de exposición⁴⁻⁵. La población más afectada es la que se encuentra en los extremos de la vida y personas con enfermedades crónicas, alcanzando una mortalidad asociada a la contaminación ambiental de 164.000 personas en 2016^{3,6}.

En la actualidad, la mayoría de las grandes urbes de América Latina presentan altos niveles de contaminación ambiental atmosférica, rebasando en su mayoría los niveles máximos determinados por

la Organización Mundial de la Salud (OMS) en este rubro, con impactos en la salud de sus habitantes. Si bien es cierto que en la mayoría de los países existe legislación ambiental, ésta es laxa o pobremente implementada⁶⁻⁷.

Fuentes de contaminación ambiental atmosférica

La contaminación del aire es una mezcla compleja de gases y partículas de materia (ver Tabla 1), las cuales en conjunto son el principal riesgo para la salud⁸.

Los contaminantes se dividen en primarios, que se emiten directamente a la atmósfera, y secundarios, que no son emitidos directamente como tal, sino que se forman cuando un contaminante primario presenta reacciones ulteriores en la atmósfera. Por ejemplo, partículas de polen que tienen una alergenidad son potenciadas por la interacción con otros contaminantes primarios, como, por ejemplo, metales y material particulado⁹⁻¹¹.

Principales tipos de contaminantes atmosféricos

Gaseosos

Los más importantes son derivados de la combustión de hidrocarburos fósiles, incendios forestales, emisiones volcánicas y producto de diversos procesos industriales. Entre estos contaminantes se destacan: dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, óxidos de azufre y ozono¹²⁻¹⁵ (Tabla 2).

Tabla 1

Fuentes de contaminación ambiental atmosférica

Fuentes biogénicas	Fuentes antropogénicas	Fuentes geogénicas
Pólenes	Producción de energía por combustión de hidrocarburos y de biomasa	Incendios forestales
Esporas de hongos	Actividades industriales/transporte	Polvo desértico
Bacterias/virus	Actividades agrícolas	Emisión de volcanes

El impacto de estos contaminantes sobre la salud humana está relacionado de forma directa al tiempo de exposición y a la concentración ambiental atmosférica,

así como a la presencia de enfermedades preexistentes relacionadas al riesgo y/o al aumento de la morbimortalidad¹⁶.

Tabla 2Principales contaminantes atmosféricos primarios y secundarios¹²⁻¹⁶

Contaminantes primarios (emitidos directamente a la atmósfera)	Contaminantes secundarios (por conversión de gas a partículas en la atmósfera)
Geológicos	Sulfatos
Polvos carreteras, construcción, polvo mineral	Nitratos
Quemas	Compuestos orgánicos
Espontáneas	Combustión
Residenciales	Carbón
Agricultura	Evaporación
Controlados	Biológicos
Carbón	Inorgánicos NOX, SOX
Elemental	Ganado
Orgánico	Fertilizantes
Fuentes estacionarias	Transporte
Combustión	Suelos
Arena	
Grava	
Metales	
K, Ca, Ga, Pb, Sr, Zr, Ba, Na, Li, Be, Ti, Sn, Mg, Al, Cs, Bi, In, Sb	
Metales transicionales	
Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Cd, Au, V, Hg, Nb, Tl, Co, Mo, Zr, Rb Ag	
No metales	
B, As, Se, S, Sb	
Biológicos	
Glucanos	
Endotoxinas	
Pólenes	
Virus	
Esporas	

Óxidos de nitrógeno (NOX)

Se generan en procesos de combustión por reacción entre el nitrógeno y el oxígeno atmosférico. El término óxidos de nitrógeno generalmente hace referencia a la suma de las concentraciones de óxido nítrico (NO) y dióxido de nitrógeno u óxido nitroso (NO₂)¹⁷⁻²⁰.

El NO₂ actúa como intermediario en las emisiones de NO y la formación de ozono. La fuente principal es la quema de combustibles fósiles y de biomasa, que produce entre el 5% y el 15% de los óxidos de nitrógeno totales (NOX)²¹⁻²².

La exposición a concentraciones mayores a 80 ppb provoca afección de orofaringe, y a concentraciones entre 300 y 800 ppb puede reducir alrededor de un 10% la capacidad pulmonar²³.

Monóxido de carbono

Es un gas producto de la combustión incompleta o deficiente de hidrocarburos fósiles (principalmente por vehículos automotores) y de la quema de biomasa. En interiores, se genera en calentadores de agua y estufas de gas.

La exposición a concentraciones mayores a 300 ppm durante una hora o más provoca cefalea, y a concentraciones mayores a 700 ppm pueden provocar asfixia y muerte^{19,24}.

Dióxido de azufre

Es un gas producido durante la combustión de hidrocarburos fósiles que contienen azufre (SO₂) y por fuentes naturales como emisiones volcánicas e incendios forestales.

Es precursor del ácido sulfúrico (H₂SO₄), reacciona con el amoníaco atmosférico y con partículas minerales en la formación de sulfatos, y es componente esencial de la "lluvia ácida".

La exposición a concentraciones mayores a 1,5 ppm puede producir broncoconstricción y generar susceptibilidad a infecciones de vías respiratorias^{19,25}.

Metano

Es un gas que resulta de la descomposición de materia orgánica en ambientes de escasez de O₂, depósitos digestivos y defecación de animales herbívoros²⁵.

Ozono

Está presente de manera natural en la atmósfera, cuando se encuentra en capas bajas como la tropósfera ya es considerado contaminante.

En ambientes atmosféricos urbanos, es un gas resultado de reacciones químicas entre óxidos de nitrógeno y compuestos inorgánicos. A concentraciones entre 0,05 y 0,1 mg/kg, tiene efectos irritativos en vías respiratorias superiores²⁵⁻²⁷.

Fenómeno de polvo del Sahara

El polvo proveniente de las arenas del desierto de Sahara, en forma de bandas nubosas densas y de manera estacional, cruza el Océano Atlántico, desplazándose más de 6.000 km y cubriendo amplias zonas del Caribe, Centro y Sur América.

Los principales componentes de las partículas de polvo del Sahara son arcillas y minerales: hierro, cobre, zinc, cuarzo, dióxido de silicio (SiO₂) y óxido de aluminio (Al₂O₃). El polvo sahariano también transporta grandes cantidades de pólenes y microorganismos, como bacterias y hongos, y componentes asociados, como proteínas y lípidos. La totalidad de la masa del polvo de Sahara es conformada por PM 10 (90%) y de este el 50% está constituido por PM 2,5. Concentraciones de PM en el rango de tamaño 84 µg/m³ a 600 µg/m³ parecen estar asociadas con el mayor impacto en la salud humana en términos de concentración diaria promedio, exacerbando enfermedades respiratorias (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, entre otras), enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular) o rinoconjuntivitis alérgica. La inhalación de dióxido de silicio en bajas concentraciones puede causar silicosis y bronquitis. La materia particulada también puede contener endotoxinas, capaces de producir respuestas inflamatorias respiratorias y sistémicas, aumentando las admisiones hospitalarias por eventos respiratorios y cardiovasculares, sobre todo en edades extremas²⁸⁻³¹.

Además, la presencia de polvo sahariano aumenta el efecto nocivo de otros contaminantes ambientales primarios en las zonas cubiertas por el polvo³¹.

Material particulado (PM)

Se refiere a las partículas sólidas y/o líquidas suspendidas en el aire con diámetros desde 1x10⁻³ milímetros hasta 0,1 milímetros, con variadas formas

y composición química, y se clasifica en partículas gruesas, finas y ultrafinas. Las partículas gruesas, que tienen un diámetro superior a 2,5 µm, provienen principalmente de sales marinas y del suelo. Las partículas finas (0,1 a 2,5 µm de diámetro) y ultrafinas (< 0,1 µm de diámetro) provienen predominantemente de la combustión de combustibles fósiles³²⁻³⁴. Su composición varía por tamaño, dinámica, forma y localización. Estos particulados se pueden producir de manera natural o antropogénica. El proceso natural incluye fenómenos como aerosoles marinos, erupciones volcánicas, incendios forestales espontáneos, erosión del suelo y arenas desérticas³⁵.

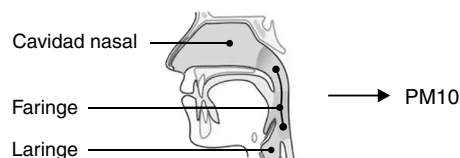
El proceso antropogénico se refiere a las emisiones atmosféricas por medios de transporte, fuentes industriales, generación de electricidad, minería, soldadura, construcción, producción de biomasa, incendios forestales inducidos y todo aquello que involucre quema de combustible¹⁵.

El PM puede ser diferente de acuerdo con la fuente y composición (ver Tabla 3): partículas de escape de diesel – formadas por metales de transición e hidrocarburos policíclicos aromáticos –, aceite residual de cenizas volantes – formado por la mezcla de sulfatos, compuestos de nitrógeno, carbono y metales –, entre otros³⁵⁻³⁶.

Alcance del material particulado en vías respiratorias

Debido a sus características y a su tamaño, el MP podrá alcanzar diferentes zonas del sistema respiratorio (Figura 1).

Tracto respiratorio superior



Tracto respiratorio inferior

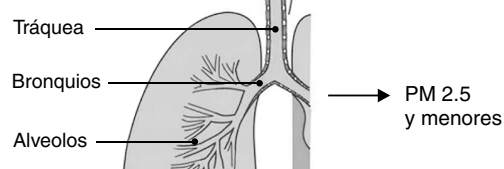


Figura 1

Las partículas mayores o iguales a 10 micrómetros se alojan en vías respiratorias superiores, incluyendo nariz, laringe, laringe y tráquea, pero las partículas menores o iguales a 2,5 micrómetros pueden llegar a bronquiolos y alveolos

Tabla 3

Composición química de material particulado PM 10 y PM 2,5³⁶⁻³⁸

PM10	PM 2,5
Carbono elemental (CE)	Y, Cl, Sb, Rb, Mg, Mo, Mn, Sc, Cs, K, V, Ni
Materia polvo inorgánico	Na, Ba, Ca, Al ₂ O ₃ , Fe, Nb, Sr, Ti, Cr, Li
SiO ₂	Carbono elemental (CE)
Al ₂ O ₃ , NH ₄ ⁺ , NO ₃	F, Br, NO ₃ , NO ₂ , nmSO ₄ ²
Ca, K, Na, Mg, Fe, P, Sr, Ba, Ti	Fe, P ₂ O ₅ , Ti, Mn, Co, As, Rb, Sr y Ba
Origen marino, orgánicos (OM)	Se, Sn, Be

El factor tráfico contribuye entre el 28 y el 71% a los niveles de OM+CE, Ca, Fe, P₂O₅, NO₃⁻, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Sb, Ba y Pb. El factor industrial contribuye entre el 29 y el 83% a los niveles de SO₄, NO₃⁻, As y NH₄⁺.

El polvo inorgánico contribuye entre el 33 y el 92% a los niveles de Al₂O₃, Ca, K, Mg, Fe, P₂O₅, Ti, Mn, Co, As, Rb, Sr y Ba.

Los compuestos mayoritarios en la fracción PM10 son materia orgánica y carbono elemental (OM+CE=11,3 µg/m³), SiO₂ (5,5 µg/m³) y sulfato no marino (4,9 µg/m³); los niveles medios de NO₃⁻ y CO₃²⁻ (3,9 µg/m³ en ambos casos) son también notables los componentes mayoritarios de origen orgánico.

Aspectos Inmunológicos de la contaminación ambiental

El impacto que tiene la exposición continua a contaminantes atmosféricos inhalados es principalmente asociado a diversas afectaciones del sistema inmunológico, principalmente en procesos inflamatorios y mutagénicos. La individualización y el grado de afectación que esto conlleva son complejos y difíciles de extrapolar entre poblaciones, ya que dependen de factores individuales (enfermedades preexistentes, edad, factores hereditarios de predisposición de enfermedades, entre otros) y de factores propios de cada región. En las Tablas 4 y 5 se trata de resumir la

respuesta inmunológica como efecto a la exposición de contaminantes atmosféricos^{36,47}.

Regulaciones medioambientales actuales en Latinoamérica

Regulaciones existentes

América Latina es una región privilegiada ambientalmente, debido a su gran acervo de patrimonio natural, biodiversidad y posibilidades de provisión de servicios ambientales. No obstante, sigue acumulando presiones derivadas de antiguos patrones productivos y de ocupación territorial, que se han agudizado como consecuencia del modelo de desarrollo predominante,

Tabla 4

Efectos de contaminantes no particulados sobre el sistema inmunológico

Ozono	Asociado al aumento de la expresión de citocinas y moléculas proinflamatorias, principalmente interleucina 8 (IL-8), IL-1, IL-6, prostaglandinas y leucotrienos, así como al aumento de la producción de células como macrófagos, monocitos, basófilos, linfocitos y eosinófilos.
Dióxidos de azufre	Asociado a la activación de respuesta linfocitaria de tipo Th2, disminución del interferón gamma (IFN-γ) , activación del factor de crecimiento transformador beta (TGF-β) , y factor nuclear kappa B (NF-κB) y aumento en la síntesis de IL-13.
Óxido de nitrógeno	Asociado a la activación de la respuesta de tipo T helper 2 (Th-2) y Th-17, así como al incremento de la producción de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos.
Dióxido de carbono	Disminuye la expresión de IL-6 e IL-8. Incrementa la expresión de quimiocinas: oncogén relacionado con el crecimiento (GRO), GRO- α , proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α), MIP-1 β y NAP2.

Tabla 5

Efectos de contaminantes particulados sobre el sistema inmunológico

Afectaciones inmunológicas del material particulado

Estimula células dendríticas
Actúa sobre la expresión de TSLP y GM-CSF
Induce al reclutamiento de macrófagos en pulmones
Incrementa la IL-17A
Induce al desbalance Th1/Th2
Incrementa la producción de IgM, IgE e IgG
Disminuye la producción de IgA
Activa mecanismos proinflamatorios a través de las vías NF- κ B y MAPK

pese a la puesta en marcha de estrategias y políticas específicas⁴⁸.

Regulaciones regionales

Norteamérica

México

La regulación de la contaminación atmosférica se encuentra establecida a nivel federal y local en cada uno de los estados de la república mexicana, siendo la más importante la de índole federal desde 1994, a través de la Norma Oficial Mexicana (NOM) 085 y 043, y las implicaciones de la contaminación sobre la salud humana, a través de la NOM 020-SSA1-2014. En éstas se establecen los niveles máximos permitidos de contaminantes ambientales atmosféricos, a partir de los cuales se pone en riesgo la salud de la población, siendo los garantes de su cumplimiento la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. A pesar de la amplia Regulación, su puesta en vigor es laxa y poco difundida a nivel local, conllevando a un escaso cumplimiento de dichas normativas en la mayoría de los estados⁴⁹⁻⁵¹.

Centroamérica

Guatemala

Regulado por medio del Decreto 68-1986 (Ley de Protección y Mejoramiento del Medio Ambiente). No cuenta con normativas de contaminación ambiental atmosférica sobre el tipo y concentraciones permitidas⁵⁰⁻⁵¹.

El Salvador

La regulación está regida por medio del Decreto No. 233 (Ley de Medio Ambiente), no presenta regulación definida sobre tipos y concentraciones de contaminantes atmosféricos⁵⁰⁻⁵¹.

Honduras

No se encontró ley ambiental de contaminación atmosférica específica, pero existe la Agenda Ambiental de Honduras y la Ley General del Ambiente (Decreto No. 104-1993)⁵⁰⁻⁵¹.

Nicaragua

La Ley General del Ambiente y los Recursos Naturales (Ley No. 217) presenta normas de niveles y tipos de contaminantes atmosféricos⁵⁰⁻⁵¹.

Costa Rica

Establecida por medio de la Ley No. 7554, o Ley Orgánica del Ambiente, presenta normas de niveles y tipos de contaminantes atmosféricos⁵⁰⁻⁵¹.

Panamá

La Ley No. 41 (Ley General del Ambiente) presenta normas de niveles y tipos de contaminantes atmosféricos⁵⁰⁻⁵¹.

Aunque la mayoría de los países centroamericanos presentan normas o leyes ambientales, en algunos casos claramente detallados, su implementación o cumplimiento es inexistente o deficiente, y en la mayoría de los casos únicamente es aplicado en las grandes ciudades o capitales.

Caribe

República Dominicana

La Ley General sobre Medio Ambiente y Recursos Naturales (Ley No. 6400), vigente desde el año 2000, presenta normas de niveles y tipos de contaminantes atmosféricos⁵⁰⁻⁵¹.

Haití

La gestión del medio ambiente se encuentra regulada en el decreto titulado "Décret portant sur la gestion de l'environnement et de régulation de la conduite des citoyens et citoyennes pour un développement durable", de 2005, pero no hay regulación específica sobre contaminantes ambientales atmosféricos⁵⁰⁻⁵¹.

Cuba

Presenta la Ley No. 33 (Ley de Protección del Medio Ambiente y Uso Racional de los Recursos Naturales) de 10/1/81, además de normas de contaminación ambiental en revisión desde 2019⁵⁰⁻⁵¹.

Puerto Rico

Cuenta con una ley sobre política pública ambiental desde 1992, y existe monitoreo de los principales contaminantes ambientales⁵⁰⁻⁵¹.

Con respecto a las islas Antigua y Barbuda, Barbados, Dominica, Granada, Jamaica, San Cristóbal y Nieves, San Vicente y las Granadinas, Santa Lucía, aunque la mayoría presente leyes o iniciativas medio ambientales, no se pudieron documentar regulaciones específicas para contaminantes atmosféricos⁵⁰⁻⁵¹.

En la actualidad, el Caribe presenta grandes retos en política ambiental, tanto en el cumplimiento de

leyes y/o normativas existentes como en el alcance de las metas de calidad del aire⁵⁰⁻⁵¹.

Suramérica

Argentina

Posee una ley ambiental general para la República Federal de Argentina, promulgada desde 1994, (Ley No. 25675), la cual ha sido renovada y fortalecida con leyes secundarias, su implementación y vigilancia recae a nivel federal en La Secretaría de Gobierno de Ambiente y Desarrollo Sustentable. Es de recalcar que cada una de las jurisdicciones (estados) cuenta con normativa propia ambiental, generando diferentes grados de exigencias en su cumplimiento. En relación con los niveles de concentración de gases atmosféricos, la ley únicamente contempla las emisiones de monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, dióxido de azufre, ozono y material particulado en suspensión y sedimentable, cuyo cumplimiento aun representa un reto tanto en zonas urbanas como rurales. En la actualidad, la República Argentina se encuentra entre los 30 países que más contribuyen en la contaminación ambiental mundial⁵⁰⁻⁵².

Colombia

Se encuentra regulada por la Ley Ambiental No. 99 (1993), que surge de normas y principios ambientales contenidos en la Constitución Política de Colombia en alrededor de 53 artículos. Los entes gubernamentales responsables de su cumplimiento, regulación y monitoreo son el Ministerio del Medio Ambiente, el Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales, y varias corporaciones regionales ambientales.

Colombia cuenta con una serie de normativas y leyes secundarias en torno a la contaminación atmosférica.

A pesar de toda la normativa, los niveles de contaminación ambiental del aire superan los máximos establecidos por la OMS en algunas de las principales ciudades colombianas^{50,51,53}.

Paraguay

El organismo institucional es la Comisión Nacional de Cambio Climático, dependiente de Ministerio del Ambiente y Desarrollo Sostenible de este país, que la establece como un órgano colegiado de carácter interinstitucional e instancia deliberativa y consultiva de la Política Nacional de Cambio Climático, contando con el instrumento jurídico establecido por la Ley de Aire Limpio (No. 5211/14). El cumplimiento y ejecución

de esta ley es deficiente en ciudades agrícolas, y pobremente aplicable en grandes ciudades⁵⁰⁻⁵².

Venezuela

La Ley Orgánica del Ambiente (Ley No. 5.833) cuenta con normas y leyes secundarias en materia de contaminación y calidad de aire.

Su ejecución y regulación es por medio del Ministerio del Poder Popular para el Ecosocialismo, aunque éste es laxo y de limitado cumplimiento^{50,51,54}.

Perú

Cuenta con una Ley General del Ambiente (Ley No. 28611) y normas acerca de la contaminación atmosférica del aire, aunque éstas se encuentran lejos de alcanzar sus objetivos.

Su cumplimiento recae en el Viceministerio de Gestión Ambiental^{50,51,55}.

Bolivia

Su normativa se encuentra a través de la Ley de Medio Ambiente (Ley No. 1333) y normas acerca de la calidad del aire. Su cumplimiento y ejecución son limitados^{50,51,56}.

Ecuador

Regulada por medio de la Ley de Gestión Ambiental y de la Ley de Prevención y Control de la Contaminación Ambiental (2004), además del Código Orgánico del Ambiente de 2017.

Sus alcances en la actualidad son limitados y presenta muchos retos de cumplimiento^{50,51,57}.

Uruguay

Su regulación se encuentra a cargo del Ministerio de Vivienda, Ordenamiento Territorial y Medio Ambiente, por medio de la Ley General de Medio Ambiente (Ley No. 17.283). Sin embargo, los alcances de dicha ley aún son limitados^{50-52,58}.

Trinidad y Tobago

Cuenta con una ley de gestión ambiental desde el año 2000. No se ha documentado normativa aplicable a contaminantes ambientales por tipo o concentración^{50,51,59}.

Chile

Cuenta con leyes aplicables en relación con el medio ambiente (Ley No. 19.300 y normativas secundarias a cargo del Ministerio del Medio Ambiente),

además de un sistema de monitoreo ambiental en más de 25 ciudades del país. Los esfuerzos gubernamentales en dicha materia han reducido de forma continua en los últimos 5 años los niveles de contaminación atmosférica a nivel nacional. Sin embargo, a pesar de ello, las principales ciudades chilenas se encuentran dentro de las de mayor contaminación ambiental de América Latina, principalmente de PM 2,5^{50,51,60}.

Brasil

Cuenta con un sólido y estructurado sistema de protección ambiental que data de los años 1930, plasmado actualmente en la Constitución de Brasil, en su artículo 23 VI, el cual dispone que es competencia común de la Unión, de los estados, del Distrito Federal y de los municipios proteger el medio ambiente y combatir la contaminación ambiental en cualquiera de sus formas, además de contar con legislación complementaria en los ámbitos penal, administrativo/civil. A pesar de esta aparente fortaleza jurídica, organismos internacionales han denunciado en los últimos años el desmantelamiento de las instituciones encargadas de velar por el medio ambiente, permitiendo así graves violaciones en materia ambiental en extensas zonas geográficas de su territorio^{50,51,56,68}.

Medidas y políticas gubernamentales para el control de la contaminación atmosférica: estado actual y futuro

La región latinoamericana enfrenta importantes problemas ambientales, determinados por los patrones de uso de sus recursos naturales, los sistemas de producción, los hábitos de consumo de las poblaciones humanas y la regulación gubernamental ambiental⁶¹.

Aunado a esto, existen grandes diferencias con respecto a la implementación de las directrices de calidad de aire de la OMS. PM10, PM2,5, NO₂, ozono y SO₂ son los principales contaminantes atmosféricos regulados; sin embargo, esto ocurre solamente en 21 países. Los niveles más bajos para PM10 han sido adoptados por Estados Unidos, Guatemala, Perú y Bolivia, mientras que solamente los primeros dos, además de Canadá, lo realizan para PM 2,5⁶².

La Primera Conferencia Mundial sobre Contaminación del Aire y Salud se celebró en la sede de la OMS. Se presentaron 81 compromisos sobre aire limpio, incluido compromisos de cuatro países latinoamericanos⁶³⁻⁶⁴.

El control y la aplicación de aquellas regulaciones que ya existen se consideran limitadas, ya que solamente 19 de los 35 países de América informan sobre las mediciones de la calidad del aire⁶⁵.

Además, el 84% de las ciudades con sitios de monitoreo de la calidad del aire se encuentran en las zonas de altos ingresos de cada uno de estos países.

El mayor número de muertes en ciudades de América Latina que se atribuyen a la contaminación ocurren en Argentina, Brasil y México, donde se han calculado más de 10,000 muertes al año⁵⁶.

Desde la primera década del siglo XXI, diversos países latinoamericanos, entre ellos Brasil, México, Colombia y Costa Rica, se han comprometido en adoptar medidas ambientales estrictas en relación con emisiones de gases contaminantes a la atmósfera. Muchas de estas medidas se encuentran en las fases iniciales de su proceso de ejecución, pero aminoran de estar supeditados a criterios y a la voluntad política de los gobiernos en turno⁶⁴⁻⁶⁷.

Recomendaciones del Comité

Una de las estrategias para evitar la contaminación es conocer el estado real de contaminación atmosférica de un sitio determinado, para lo cual se utilizan las estaciones de monitoreo de la calidad del aire dentro de las áreas urbanas, ubicadas en áreas estratégicas de acuerdo con el tamaño de cada urbe. Se deben asegurar la calidad de cada equipo y el cruzamiento de los resultados entre los equipos ubicados en una misma urbe, además de identificar las fuentes de emisión y los valores altos que sobrepasen aquellos permitidos. Finalmente, deben hacerse los análisis de la información, generar la adecuada información de la contaminación aérea⁶⁶.

Para que dicha monitorización sea pertinente y tenga validez real, deben seleccionarse adecuadamente los lugares apropiados donde ubicar los monitores, teniendo en cuenta las fuentes emisoras de contaminación, tanto fijas como móviles. Adicionalmente, deben considerarse variables climáticas como pluviosidad, régimen de vientos, temperatura, humedad y radiación solar. Esto permitirá ubicar las fuentes fijas y móviles contaminantes, incluyendo las quemas forestales, y así poder establecer modelos de calidad del aire que permitan trazar estrategias para evitar la contaminación. Son, de hecho, los procesos industriales, las fuentes móviles vehiculares y las quemas forestales tres de las fuentes más importantes de contaminación del aire⁶⁷.

Formular, a todo nivel, políticas y estrategias de control de calidad del aire que cumplan con las directrices de la OMS⁶⁸⁻⁷⁵.

Invertir en las redes de monitoreo de la calidad del aire y mejorar los sistemas de evaluación, así como la capacidad institucional, y hacer énfasis en la divulgación de información al público en general para corregir las deficiencias en materia de capacidad, datos, información y concientización.

Hacer llegar información educativa adaptada a la población en general a través del incentivo al compromiso de los diferentes grupos, sociedades y asociaciones con poder de influencia directa sobre la población (sociedades médicas, organizaciones académicas, agrupaciones comunitarias, y otras) para aumentar la concientización personal y así lograr la disminución de la producción individual de contaminantes antropogénicos y para que la población, a su vez, pueda exigir un mayor control de las regulaciones generales existentes o generarlas por parte de las autoridades correspondientes.

Reducir las emisiones de fuentes industriales y manufactureras de importancia.

Establecer y aplicar normas avanzadas sobre emisiones de los vehículos.

Innovar en la producción de vehículos híbridos y eléctricos e implantar su uso.

Facilitar el acceso al transporte público y a la infraestructura de transporte no motorizado en las ciudades (vías peatonales, ciclovías, etc.).

Aumentar las inversiones en energías renovables y en eficiencia energética.

Incentivar la cultura de clasificación y reciclaje de desechos.

Mejorar el acceso a combustibles de cocina no contaminantes y, en los países donde aplique, a tecnologías ecológicas para la calefacción residencial.

Proteger y restaurar los ecosistemas para evitar la erosión, los incendios forestales y las tormentas de polvo. Esto incluye evitar la quema a cielo abierto de desechos.

Reducir las emisiones de metano y amonio procedentes de la agricultura.

Designar y ampliar espacios verdes en las zonas urbanas.

Mejorar las actividades gubernamentales y empresariales en relación con el cambio climático, para luchar mejor contra la contaminación local y regional.

Conclusión

La contaminación ambiental, en todas sus vertientes, tiene un efecto de enormes dimensiones no sólo sobre la existencia del planeta, sino también sobre la salud de la humanidad.

Es impostergable la concientización y el compromiso de todos los integrantes de la sociedad, tanto de los receptores como de los emisores de servicios, a fin de generar comportamientos alineados en el mismo fin de disminuir de manera notoria, eficaz y muy pronta los niveles de contaminación ambiental que no solo afectan de manera directa la salud de los habitantes sino también el tiempo de viabilidad del mismo planeta como habitable.

El Comité de Contaminación Ambiental de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI) se une a las organizaciones científicas actuantes y responsables de encauzar la educación, la salud, la diseminación de educación de cada uno de los países miembros a fin de contribuir al fin común de preservar la habitabilidad de nuestro planeta y por consiguiente la salud de sus habitantes.

Referencias

- Daly A, Zannetti P. An Introduction to Air Pollution – Definitions, Classifications, and History. In: Zannetti P, Al-Ajmi D, Al-Rashied S, eds. *Ambient Air Pollution*. 2007; The Arab School for Science and Technology (ASST) (<http://www.arabschool.org.sy>) and The EnviroComp Institute (<http://www.envirocomp.org/>).
- Landrigan PJ, Fuller R, Fisher S, Suk WA, Sly P, Chiles TC, et al. Pollution and children's health. *Sci Total Environ*. 2019 Feb 10;650(Pt 2):2389-94.
- Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA, de Leon AP, Junger W, Vera J; HEI Health Review Committee. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Health Eff Inst*. 2012 Oct;(171):5-86.
- Schultz AA, Schauer JJ, Malecki KM. Allergic disease associations with regional and localized estimates of air pollution. *Environ Res*. 2017;155:77-85.
- Nel A. Atmosphere. Air pollution-related illness: effects of particles. *Science*. 2005 May 6;308(5723):804-6.
- Organización Panamericana de la Salud. Contaminación del Aire Ambiental. 2016. [citado 02 marzo 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12918:ambient-air-pollution&Itemid=72243&lang=es.
- Medina Arboleda I, Pablo P. La investigación en educación ambiental en América Latina: un análisis bibliométrico. *Revista Colombiana de Educación*. 2014;66:56-72.
- Ortega-García JA, Tellerías L, Ferrís-Tortajada J, Boldo E, Campillo-López F, van den Hazel P, et al. Amenazas, desafíos y oportunidades para la salud medioambiental pediátrica en Europa, América Latina y el Caribe. *An Pediatr (Barc)*. 2019 Feb;90(2):124.e1-124.e11.
- Aránguez E, Ordóñez JM, Serrano J, Aragonés N, Fernández-Patier R, Gandarillas A, et al. Contaminantes atmosféricos y su vigilancia [Air pollutants and their monitoring]. *Rev Esp Salud Publica*. 1999 Mar-Apr;73(2):123-32.

10. Castro A. Childhood asthma from a health equity perspective: The case of Latin America and the Caribbean. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(5):445-446.e2.
11. Sunyer J. Característiques i funcions de l'epidemiologia ambiental [Features and functions of environmental epidemiology]. *Gac Sanit.* 1990;4(19):145-156. doi:10.1016/s0213-9111(90)71018-7.
12. Harrison RM, Yin J. Particulate matter in the atmosphere: which particle properties are important for its effects on health? *Sci Total Environ.* 2000;249(1-3):85-101.
13. Manahan SE. *Introducción a la química ambiental.* 1ª ed. Barcelona: Ed. Reverté; 2007.
14. Falcon-Rodríguez CI, Osornio-Vargas AR, Sada-Ovalle I, Segura-Medina P. Aeroparticles, Composition, and Lung Diseases. *Front Immunol.* 2016;7:3.
15. De Nevers N. *Ingeniería de control de la contaminación del aire.* México, D. F.: Mc Graw Hill; 1998.
16. Poole JA, Barnes CS, Demain JG, Bernstein JA, Padukudru MA, Sheehan WJ, et al. Impact of weather and climate change with indoor and outdoor air quality in asthma: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposure and Respiratory Health Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 May;143(5):1702-10.
17. WHO Regional Office for Europe. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project. Technical Report. Copenhagen; 2013. [citato 15 febrero 2020]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report>
18. World Health Organization. Methods for burden of disease attributable to ambient air pollution for the year 2012. Geneva; 2014. [citato 10 marzo 2020]. Disponible en: (http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/AAP_BoD_methods_March2014.pdf?ua=1).
19. Romieu I, Alamo-Hernández U, Texcalac-Sangrador JL, Pérez L, Gouveia N, McConnell R. La contaminación atmosférica en las Américas: tendencias, políticas y efectos. In: Galvão LAC, Finkelman J, Henao S, eds. *Determinantes ambientales y sociales de la salud.* Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2010. p. 495.
20. Beloconi A, Vounatsou P. Bayesian geostatistical modelling of high-resolution NO₂ exposure in Europe combining data from monitors, satellites and chemical transport models. *Environ Int.* 2020;138:105578.
21. UN Environment. Emissions Gap Report 2018 [Internet]. 2019 [citado 25 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.unenvironment.org/resources/emissions-gap-report-2018>.
22. Molina M, Zaelke D, Sarma KM, Andersen SO, Ramanathan V, Kanariu D. Reducing abrupt climate change risk using the Montreal Protocol and other regulatory actions to complement cuts in CO₂ emissions. *PNAS.* 2009;106(49):20616-21.
23. Glencross DA, Ho TR, Camiña N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med.* 2020;151:56-68.
24. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. *J Med Toxicol.* 2012;8(2):166-75.
25. Muralidharan S, Mandrekar P. Cellular stress response and innate immune signaling integrating pathways in host defense and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2013;94(6):1167-84.
26. Becher B, Tugues S, Greter M. GM-CSF: From Growth Factor to Central Mediator of Tissue Inflammation. *Immunity.* 2016;45(5):963-73.
27. Mann EH, Ho TR, Pfeffer PE, Matthews NC, Chevetton E, Mudway I, et al. Vitamin D Counteracts an IL-23-Dependent IL-17A+IFN- γ Response Driven by Urban Particulate Matter. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57(3):355-66.
28. Giannadaki D, Pozzer A, Lelieveld J. Modeled global effects of airborne desert dust on air quality and premature mortality. *Atmos Chem Phys.* 2014;14:957-68.
29. Stafoggia M, Zauli-Sajani S, Pey J, Samoli E, Alessandrini E, Basagaña X; MED-PARTICLES Study Group. Desert Dust Outbreaks in Southern Europe: Contribution to Daily PM₁₀ Concentrations and Short-Term Associations with Mortality and Hospital Admissions. *Environ Health Perspect.* 2016;124(4):413-9.
30. Menéndez I, Derbyshire E, Carrillo T, Caballero E, Engelbrecht JP, Romero LE, et al. Saharan dust and the impact on adult and elderly allergic patients: the effect of threshold values in the northern sector of Gran Canaria, Spain. *Int J Environ Health Res.* 2017;27(2):144-60.
31. Zhang X, Zhao L, Tong DQ, Wu G, Dan M, Teng B. A Systematic Review of Global Desert Dust and Associated Human Health Effects. *Atmosphere.* 2016;7(12):158.
32. Riojas-Rodríguez H, Soares da Silva A, Texcalac-Sangrador JL, Moreno-Banda GL. Air pollution management and control in Latin America and the Caribbean: implications for climate change. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40(3):150-9.
33. Upadhyay N, Clements A, Fraser M, Herckes P. Chemical speciation of PM_{2.5} and PM₁₀ in south Phoenix, AZ, USA. *J Air Waste Manag Assoc.* 2011;61(3):302-10.
34. Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. Recent advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the in vivo and in vitro studies. *Biomed Res Int.* 2013;2013:279371.
35. Artiñano B, Salvador P, Alonso DG, Querol X, Alastuey A. Anthropogenic and natural influence on the PM₁₀ and PM_{2.5} aerosol in Madrid (Spain). Analysis of high concentration episodes. *Environmental Pollution.* 2003;125:453-65.
36. Kim E, Hopke PK. Source characterization of ambient fine particles at multiple sites in the Seattle area. *Atmospheric Environment.* 2008;42:6047-56.
37. Glencross DA, Ho TR, Camiña N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med.* 2020;151:56-68.
38. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature.* 2008;453(7191):65-71.
39. Weng CM, Wang CH, Lee MJ, He JR, Huang HY, Chao MW, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation by diesel exhaust particles mediates epithelium-derived cytokines expression in severe allergic asthma. *Allergy.* 2018;73(11):2192-204.
40. De Grove KC, Provoost S, Braun H, Blomme EE, Teufelberger AR, Krysko O, et al. IL-33 signalling contributes to pollutant-induced allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(12):1665-75.
41. Matthews NC, Pfeffer PE, Mann EH, Kelly FJ, Corrigan CJ, Hawrylowicz CM, et al. Urban Particulate Matter-Activated Human Dendritic Cells Induce the Expansion of Potent Inflammatory Th1, Th2, and Th17 Effector Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54(2):250-62.
42. Steerenberg PA, van Amelsvoort L, Lovik M, Hetland RB, Alberg T, Halatek T, et al. Relation between sources of particulate air pollution and biological effect parameters in samples from four European cities: an exploratory study. *Inhal Toxicol.* 2006;18(5):333-46.
43. Schwander S, Okello CD, Freers J, Chow JC, Watson JG, Corry M, et al. Ambient particulate matter air pollution in Mperwe District, Kampala, Uganda: a pilot study. *J Environ Public Health.* 2014;2014:763934.
44. Garimella S, Deo RN. Neutron activation analysis of atmospheric aerosols from a small Pacific Island Country: a case of Suva, Fiji Islands. *Aerosol Air Qual Res.* 2007;7:500-17.
45. Dergham M, Lepers C, Verdin A, Cazier F, Billet S, Courcot D, et al. Temporal-spatial variations of the physico-chemical characteristics of air pollution Particulate Matter (PM_{2.5-0.3}) and toxicological effects in human bronchial epithelial cells (BEAS-2B). *Environ Res.* 2015;137:256-67.
46. Sánchez J, Caraballo L. Repercusión de la contaminación del aire en la aparición de asma. *Revista Alergia México.* 2015;62:287-301.

47. World Health Organization. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. 2016. [citado 16 febrero 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250141>.
48. Clean Air Institute. México, Mejores Prácticas en Reducción de Emisiones de Metano en el Sector Gas y Petróleo. 2019. [citado 17 marzo 2020]. Disponible en: https://www.cleanairinstitute.org/post/mexico_reduccion_metano_hidrocarburos
49. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). Perspectivas del Medio Ambiente: América Latina y el Caribe. Costa Rica: Roberto Burgos Sáenz; 2010. [citado 15 marzo 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=promocion-de-la-salud-y-reduccion-de-riesgos&alias=377-perspectiva-del-medio-ambiente-america-latina-y-el-caribe&Itemid=493.
50. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente. Gobernanza Ambiental - América Latina y el Caribe [Internet]. 2018 [citado 16 febrero 2020]. Disponible en: http://www.pnuma.org/gobernanza/documentos/legislacionporpaíses/Paises_y_estados_del_medio_ambiente.pdf
51. ONU Medio Ambiente. Gobernanza Ambiental la Agenda 2030. Panamá: Andrea Brusco; 2018. [citado 17 marzo 2020]. Disponible en: https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/26756/Gobernanza_Ambiental_ALC.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
52. World Bank. Análisis Ambiental de País: Argentina. Argentina; 2016. [citado 16 marzo 2020]. Disponible en: <http://documents.bancomundial.org/curated/es/552861477562038992/pdf/109527-REVISED-PUBLIC-AR-CEA-An%C3%A1lisis-Ambiental-de-Pa%C3%ADs-Segunda-Edici%C3%B3n.pdf>.
53. DEAM, IAVH, Invenmar, SINCHI e IIAP Tomo 3: Contaminación del aire y agua en Colombia e impactos sobre la salud. Informe del Estado del Medio Ambiente y los Recursos Naturales Renovables 2011. Bogotá, D. C., 2013. p. 148.
54. Villegas Lewis A, Reyes Gil RE, Galván Rico LE. Problemática ambiental en Venezuela y el mundo. Universidad, Ciencia y Tecnología (UCT). 2004;8(30):117-25.
55. Congreso de la República de Perú. Ley General del Ambiente - Ley N° 28611. Perú; 2005. [citado 6 febrero 2020]. Disponible en: <http://www.minam.gob.pe/wp-content/uploads/2013/06/ley-general-del-ambiente.pdf>.
56. Congreso Nacional de la república de Bolivia. LEY No. 1333 Ley del Medio Ambiente. Bolivia; 1992. [citado 18 marzo 2020]. Disponible en: http://www.oas.org/dsd/fida/laws/legislation/bolivia/bolivia_1333.pdf.
57. Martínez Moscoso A. El nuevo marco jurídico en materia ambiental en Ecuador. Estudio Sobre El Código Orgánico Del Ambiente [Internet]. Cuenca, Ecuador; 2019 [citado 25 marzo 2020]. Disponible en: https://www.actualidadjuridicaambiental.com/wp-content/uploads/2019/04/2019_04_08_Martinez_Nuevo-marco-juridico-ambiental-Ecuador.pdf
58. Ministerio de Vivienda, Ordenamiento Territorial y Medio Ambiente. Gobierno de Uruguay. Ley N° 17.283, Ley General de Protección del Ambiente. Uruguay; 2000. [citado 17 marzo 2020]. Disponible en: <https://mvtoma.gub.uy/el-plan-ambiental-nacional/contexto>.
59. Evolución Histórica y Legal de la Evaluación de Impacto Ambiental [Internet]. 2009 [citado 8 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/6830/03LagI03de09.pdf;jsessionid=9E99687A1514A4280EBD0F13AF63E5A3?sequence=3>
60. Ministerio del Medio Ambiente. Gobierno de Chile. Segunda Encuesta Nacional de Medio Ambiente. Chile; 2016. [citado 30 enero 2020]. Disponible en: <https://mma.gob.cl/wp-content/uploads/2016/03/Segunda-Encuesta-Nacional-de-Medio-Ambiente.pdf>.
61. UNEP and CCAC. Integrated Assessment of Short-Lived Climate Pollutants for Latin America and the Caribbean: improving air quality while mitigating climate change. Summary for decision makers. United Nations Environment Programme. Nairobi, Kenya; 2016. [citado 10 febrero 2020]. Disponible en: <https://ccacoalition.org/en/file/1821/download?token=hEbnLsiW>.
62. Clean air institute. Green J, Sánchez S. Air Quality In Latin America: An Overview. Clean Air Institute 2013. [citado 19 febrero 2020]. Disponible en: https://science.gsfc.nasa.gov/610/applied-sciences/air_quality_health_showcase/Sanchez_AQ_Health_Showcase.pdf.
63. Environmental Protection Agency. Clean Air Act Overview. Air Pollution: Current and Future Challenges. 2017. [citado 13 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.epa.gov/clean-air-act-overview/air-pollution-current-and-future-challenges>.
64. Tapia V, Carbajal L, Vásquez V, Espinoza R, Vásquez-Velásquez C, Steenland K, et al. Reordenamiento vehicular y contaminación ambiental por material particulado (2,5 y 10), dióxido de azufre y dióxido de nitrógeno en Lima Metropolitana, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018;35(2):190-7.
65. Hassoun Y, James C, Bernstein DI. The Effects of Air Pollution on the Development of Atopic Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;57(3):403-14.
66. World Health Assembly, 71. Health, environment and climate change: road map for an enhanced global response to the adverse health effects of air pollution: report by the Director-General. World Health Organization. Geneva; 2018.
67. Organización Mundial de la Salud. Marco operacional para el desarrollo de sistemas de salud resilientes al clima [Operational framework for building climate resilient health systems]. Ginebra: 2017. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
68. Organización Mundial de la Salud. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Ginebra; 2006. [citado 22 enero 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69478/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_spa.pdf?sequence=1.
69. World Health Assembly, 69. Health and the environment: draft road map for an enhanced global response to the adverse health effects of air pollution: report by the Secretariat. World Health Organization. Ginebra: 2016, [citado 22 Febrero 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252673>.
70. Organización Mundial de la Salud. Orientaciones de la OMS para proteger la salud frente al cambio climático mediante la planificación de la adaptación de la salud [WHO guidance to protect health from climate change through health adaptation planning]. Ginebra; 2019. [citado 13 marzo 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311709/9789243508009-spa.pdf>.
71. World Health Organization. Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s. Geneva: World Health Organization; 2014.
72. IPCC. Summary for Policymakers, 2014. Mitigation of Climate Change Contribution of Working Group III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA: Cambridge University Press; 2014.
73. Organización Mundial de la Salud. Cambio climático y salud. [Internet]. 2018 [citado 8 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cambio-clim%C3%A1tico-y-salud>.
74. Organización Mundial de la Salud & Organización Meteorológica Mundial. Atlas de la salud y del clima. Organización Mundial de la Salud y Organización Meteorológica Mundial. (2012) [citado 11 febrero 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112303>.
75. Organización Mundial de la Salud. Género, cambio climático y salud. Ginebra: 2016. [citado 10 febrero 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204178/9789243508184_spa.pdf?sequence=1.

No se declararon conflictos de interés asociados a la publicación de este artículo.

Autor correspondiente:
Guillermo Guidos Fogelbach
E-mail: guillermoguidos@yahoo.com

“Experimentando” a alergia à marijuana (*Cannabis sativa*), e os porquês de ficarmos “ligados”

“Experiencing” an allergy to marijuana (*Cannabis sativa*), and the reasons for staying “aware”

José Elabras Filho¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹, Sérgio Duarte Dortas Junior¹

RESUMO

O primeiro relato de reação alérgica à *Cannabis sativa* foi publicado em 1971, com a descrição de uma mulher de 29 anos que após fumar maconha pela primeira vez apresentou sintomas compatíveis com uma reação anafilática. A alergia à maconha pode manifestar-se por sintomas diversos, inclusive graves e generalizados, com reações cruzadas, principalmente, mas não exclusivamente, com frutas e vegetais. Portanto, é de suma importância familiarizar-se com os sinais e sintomas da alergia à *Cannabis*, conhecer as opções disponíveis para o diagnóstico, as perspectivas de tratamento e como orientar o paciente. Esta revisão tem por objetivo destacar a diversidade de rotas de sensibilização e reações à planta, enfatizando a heterogeneidade de apresentações da alergia à *Cannabis*.

Descritores: *Cannabis*, alergia e imunologia, alérgenos, hipersensibilidade imediata, anafilaxia.

Introdução

A descrição da alergia à *Cannabis* é escassa, embora muitos autores concordem que pode causar várias reações, incluindo reações anafiláticas graves.

O primeiro relato de reação alérgica à *Cannabis* foi publicado em 1971, com a descrição de uma mulher de 29 anos que após fumar maconha pela primeira vez apresentou sintomas compatíveis com uma reação anafilática. Testes cutâneos positivos através de estudos de transferência passiva confirmaram o diagnóstico clínico, e o autor sugeriu uma resposta

ABSTRACT

The first report of an allergic reaction to *Cannabis sativa* was published in 1971, with the description of a case of a 29-year-old woman who had symptoms consistent with an anaphylactic reaction after smoking marijuana for the first time. A marijuana allergy can manifest by various symptoms, including severe and disseminated symptoms with cross-reactions mainly, but not exclusively, with fruits and vegetables. Therefore, it is extremely important to become familiar with the signs and symptoms of a cannabis allergy and to know the options available for diagnosis, treatment perspectives, as well as how to guide the patient. This review aims to highlight the diversity of sensitization routes and reactions to the plant, emphasizing the heterogeneity of presentations of a cannabis allergy.

Keywords: Cannabis, allergy and immunology, allergens, immediate hypersensitivity, anaphylaxis.

imunológica ao delta-9-tetrahydrocannabinol (9-THC), o ingrediente ativo da maconha¹.

Reconhece-se agora que a inalação de pólen de *Cannabis* causa sintomas de rinite alérgica (congestão nasal e espirros) e conjuntivite (prurido e vermelhidão nos olhos), e pode estar relacionada à asma (tosse, chiado no peito e dispneia)². Muitas vezes a pele pode estar acometida, com pacientes relatando reações localizadas, mas também generalizadas como prurido e urticária, angioedema e às vezes eczema³⁻¹¹.

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

Uma série de casos descreveu 15 pacientes que, após inalação de maconha, apresentaram manifestações alérgicas como rinite, conjuntivite, sinusite, angioedema periorbitário, sibilância, e edema de laringe. Um dos pacientes relatou sintomas compatíveis com anafilaxia, como ansiedade, aperto no peito, sibilos, cólicas abdominais e vômitos após a ingestão de chá de maconha. Alguns desses indivíduos também apresentaram dermatite de contato. Todos tiveram teste cutâneo por puntura positivo. Esses pacientes relataram recorrência dos sintomas após reexposição e desaparecimento dos sintomas após a interrupção do uso⁵.

A primeira descrição do uso de *Cannabis* remonta a Eurásia e África pré-históricas. A planta tem sido usada desde então por suas propriedades psicoativas, mas também tem sido uma fonte importante para confecção de fibra, corda, na indústria alimentícia e farmacêutica. Nos últimos anos, diversos países têm debatido a ilegalidade da *Cannabis*, resultando em legalização desta na Holanda e Canadá. A *Cannabis* para uso medicinal e/ou recreativo também foi descriminalizado de certa forma na Espanha, Portugal, Bélgica, Itália, Uruguai e vários estados dos EUA.

É a droga ilícita mais amplamente usada no mundo, com usuários estimados em 120 a 250 milhões em 2014. Cerca de 4% da população mundial usava *Cannabis* em 2014. Quando comparamos a 1998, o consumo de *Cannabis* aumentou cerca de 27%, como consequência do crescimento da população global durante o período¹².

A maior prevalência de uso é encontrada na América do Norte (10,8%) e Oceania (10,9%), mas é consumido em quase todos os países. Os dados de prevalência na América do Sul são especialmente preocupantes, estando a Argentina, Chile, Uruguai e Brasil, todos com frequência superior a 8,0%. Nesta região, reconhece-se que há um nível importante de subnotificação¹².

Além do crescente uso recreacional, parece que as recentes tendências que promovem a consciência ecológica e alimentos saudáveis causaram aumento na disponibilidade e no consumo de sementes de cânhamo, óleo de cânhamo ou *Cannabis* e outros produtos derivados da *Cannabis*. Todos esses fatores parecem contribuir para o aumento dos relatos de alergia à *Cannabis*. Esses relatos indicam que a alergia à maconha pode manifestar-se por sintomas graves e generalizados com reações cruzadas, principalmente, mas não exclusivamente, com frutas e vegetais. Portanto, é de suma importância

familiarizar-se com os sinais e sintomas da alergia à *Cannabis*, conhecer as opções disponíveis para o diagnóstico, as perspectivas de tratamento e como orientar o paciente.

Alérgenos, exposição, sensibilização e reações cruzadas

Algumas moléculas na *Cannabis sativa* têm sido descritas como possíveis alérgenos, como o THC, proteína de transferência lipídica não específica (Can s3), proteína taumatina-símile, ribulose-1,5-bifosfonato carboxilase/oxigenase (RuBisCO), e proteína intensificadora dependente de oxigênio².

Parece que o Can s3, proteína de transferência lipídica não específica (nsLTP), é um dos alérgenos mais importantes, pois está presente em todo o reino vegetal, incluindo frutas e legumes^{2,13}. Consequentemente, um número crescente de casos descritos como graves alergias a alimentos derivados de plantas em pacientes com alergia à *Cannabis* pode ser explicado pela sensibilização a Can s3. Armentia e cols. confirmaram esta associação com tomate e sugeriram uma associação com alergia ao tabaco também¹³. Posteriormente, a alergia à *Cannabis* pareceu estar associada a sintomas após a ingestão de avelãs, nozes, amendoim, milho, nectarinas, cerejas, kiwi, abacate, maçãs, vinho, cerveja e exposição ao látex^{10,11,14}. Essas reações cruzadas motivaram Ebo e cols. a proporem uma nova entidade clínica chamada “síndrome *Cannabis*-fruta/vegetais” (Figura 1)^{7,15}.

Embora o conhecimento sobre os possíveis alérgenos da maconha ainda seja inicial, um estudo recente de Nayak e cols. esclareceu algo sobre o assunto. Com a ajuda de experimentos por IgE immunoblot, eles identificaram dois alérgenos promissores. O primeiro foi a proteína intensificadora dependente de oxigênio 2 (OEEP2), que exibiu reatividade por IgE em oito dos 23 soros de pacientes com teste cutâneo positivo (34,8%). O segundo era ribulose-1,5-bifosfonato carboxilase/oxigenase (RuBisCO) que exibiu reatividade por IgE com uma frequência de 56,5% nesses soros⁶.

Experimentos recentes demonstraram que a OEEP2 poderia exercer um papel, embora pequeno, na alergia à *Cannabis* no noroeste europeu. Como consequência deste estudo, o rOEEP2 foi reconhecido como um novo alérgeno da *Cannabis* chamado Can s 4 pela OMS/Subcomitê da Nomenclatura Alérgica da IUIS¹⁶.

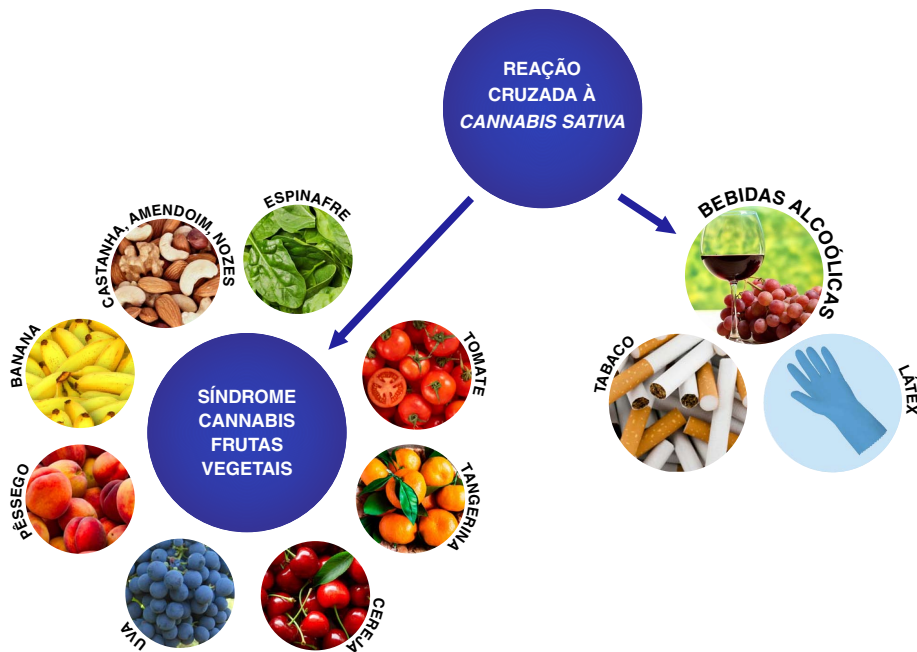


Figura 1
Sensibilizações cruzadas entre *Cannabis sativa* e frutas, vegetais, tabaco, álcool e látex

Quanto à RuBiSCO, estudos sobre alergia alimentar já haviam confirmado que este alérgeno também está presente no espinafre e tomate¹⁷, no grão de bico¹⁸, e também na castanha de caju, pistache e pimenta rosa¹⁹. Devido às muitas reatividades cruzadas observadas entre *Cannabis* e frutas e látex, assim como evidências do envolvimento de um alérgeno semelhante a Bet v1 ou um alérgeno semelhante a profilina também é uma possibilidade, porém ainda há necessidade de confirmação¹¹.

Manifestações clínicas cutâneas

A alergia à *Cannabis* pode provocar uma gama de manifestações dermatológicas, que variam desde reações cutâneas leves até angioedema fatal. Já foram relatadas dermatite de contato, urticária e prurido²⁰⁻²². Além destes, eritema e edema periorbitário podem ocorrer após inalação de alérgenos de *Cannabis*⁵.

Existe ainda a possibilidade do desenvolvimento de manifestações cutâneas após a ingestão de alérge-

nos alimentares que fazem reações cruzadas com a *Cannabis*, mesmo em indivíduos que se expuseram indiretamente a *Cannabis* (respiratório/cutânea)¹⁰.

Manifestações clínicas respiratórias

A inalação de pólen de *Cannabis* reconhecida causa sintomas de rinite e (ou) conjuntivite alérgica, e de asma. Outras manifestações como sinusite, angioedema periorbital e edema faríngeo também foram descritas^{11,12}. Essas reações inclusive ocorrem quando a maconha é consumida pelo fumo ou por vaporização, ou mesmo por exposição passiva à sua fumaça⁷. Asma desencadeada pela exposição ocupacional à *Cannabis* também já foi relatada em trabalhadores forenses. Aspergilose broncopulmonar alérgica atribuída à contaminação fúngica da maconha também pode ocorrer^{2,23}.

A maconha tem um efeito broncodilatador transitório, por inibição da liberação de acetilcolina, mas o mesmo é seguido de um aumento da inflamação brônquica, com lesão de células epiteliais e macrófagos alveolares, levando a sintomas de bronquite

crônica, asma, e aumento da frequência de infecções respiratórias¹².

Usuários de maconha geralmente apresentam taxas mais altas de exacerbações da asma e outras condições respiratórias ou alérgicas. Estes muitas vezes não atingem o controle adequado da asma, com idas aos serviços de emergência mais frequentes do que os não usuários¹².

Anafilaxia

O primeiro relato de anafilaxia à *Cannabis* foi publicado em 1971, descrevendo uma mulher de 29 anos que depois fumar maconha pela primeira vez apresentou sintomas compatíveis. Testes cutâneos positivos e estudos de transferência passiva confirmaram o diagnóstico clínico. Outras formas de uso ou contato também podem levar à anafilaxia, inclusive oral ou endovenoso^{2,5,12,24}. Anafilaxia ocupacional recorrente em uma policial já foi documentada, sendo evitada somente após o uso de omalizumabe⁸.

A maioria dos relatos descreve reações de hipersensibilidade de tipo imediato, com um início rápido de sintomas, começando em 20 a 30 minutos após a exposição à *Cannabis*¹¹. Queixas das vias aéreas superiores, nasais e faríngeas, como prurido, lacrimejamento, congestão nasal e coriza são relatadas com mais frequência, seguidos de sintomas respiratórios inferiores como tosse, dispneia, sibilância e aperto no peito. Prurido e urticária generalizados, além de angioedema, também são descritos. Os sintomas gastrointestinais e cardiovasculares são mais raros¹¹.

Diagnóstico

O diagnóstico de alergia à *Cannabis* começa com uma anamnese detalhada, com foco nos sintomas experimentados, o tipo de exposição, o período durante o qual os sintomas aparecem e subsequentemente desaparecem, e também a presença de outros fatores ambientais com potencial de provocar sintomas alérgicos. Na suspeita de alergia à *Cannabis*, diferentes métodos diagnósticos *in vitro* e *in vivo* podem ser usados para corroborar o diagnóstico clínico^{7,11}.

O padrão ouro do seu diagnóstico continua sendo o teste de provocação, em que a maconha é dada para o paciente em um ambiente controlado. Entretanto a maioria dos países possui uma política

rigorosa que torna a posse e uso de produtos de maconha ilegais. Por outro lado, vários estudos abordaram a questão da indução de hiper-responsividade brônquica após a inalação de *Cannabis*. Técnicas de diagnóstico não padronizadas são utilizadas, como testes de puntura com produtos de *Cannabis* brutos, como folhas, sementes e brotos para verificar a presença de alergia à *Cannabis*. Embora sejam facilmente executáveis, essas técnicas não são validadas, e têm difícil padronização, logo sendo pouco confiáveis. Outra possibilidade é realizar testes por puntura com extratos preparados. Esses extratos podem ser melhor padronizados e pode-se optar por usar um extrato bruto (de flor, broto, folha, pólen, ou uma combinação destes) ou utilizar componentes alergênicos, como Can s ^{37,11,25}.

Outro método diagnóstico de fácil execução é a dosagem de IgE específica. Vários estudos mostram o uso de quantificações de IgE para *Cannabis* usando *Cannabis* bruto, extratos de cânhamo ou componentes purificados ou recombinantes. Os ensaios são seguros, facilmente acessíveis, podem ser realizados em soros armazenados e são relativamente baratos. Uma técnica adicional *in vitro* é a de ativação de basófilos, que parece apresentar melhor especificidade do que as dosagens de IgE^{7,11,25}.

Diferentes técnicas de diagnóstico para alergia à *Cannabis* foram desenvolvidas e implementadas, mas sua disponibilidade e desempenho frequentemente são limitados. O mais comumente disponível é o ensaio de IgE específica para cânhamo. Esse teste usa um extrato bruto de cânhamo com a técnica ImmunoCAP e é fornecido pela ThermoFisher Scientific (Uppsala, Suécia), entretanto sendo disponível apenas para fins de pesquisa. É um teste sensível (82%), mas teria baixa especificidade (32%), entretanto todos os diagnósticos baseados em produtos ou extratos de *Cannabis* brutos, também têm especificidade baixa. Logo, na ausência de opções de testes diagnósticos padronizados disponíveis e totalmente confiáveis, a história clínica na avaliação destes pacientes continua sendo fundamental^{2,7,11}.

Tratamento e evolução clínica

É recomendado evitar o contato com a *Cannabis* nas suas diversas formas, e todos os alimentos implicados na sua reatividade cruzada. Dessensibilização pode ser bem sucedida, com e sem o uso de omalizumabe. A dessensibilização estaria indicada nos casos de uso medicinal e em agricultores¹⁵.

Da mesma forma, a imunoterapia com *Cannabis* ou *Can s 3* pode revelar-se uma terapêutica bastante útil no futuro^{7,11}. Kumar e cols. implementaram com sucesso um esquema de imunoterapia subcutânea que reduziu os sintomas de rinite alérgica persistente e asma de um paciente durante a temporada de pólen da *Cannabis*. A imunoterapia foi realizada com doses subcutâneas, duas vezes por semana, começando com 1:5000 peso/volume de antígeno diluído, começando em 0,1 mL e aumentando em 0,1 mL por injeção para uma dose de manutenção de 1 mL de concentração de antígeno 1: 50 por mês durante 1 ano²⁶.

O tratamento sintomático com anti-histamínicos e corticosteroides nasais deve ser usado para controlar os sintomas de rinoconjuntivite alérgica. A asma deve ser tratada com beta-agonistas e corticosteroides inalados. Autoinjetores de adrenalina devem ser prescritos para pacientes com história de anafilaxia².

A história natural da alergia à *Cannabis* ainda é desconhecida. Foram observados casos nos quais estes processos persistiam mesmo sem qualquer uso ou contato adicional com a droga⁷.

Conclusão

A acessibilidade à *Cannabis sativa* e seu uso para fins terapêuticos aumentou a necessidade de conhecer as implicações desta na saúde, incluindo doenças alérgicas e consequências imunológicas. Esta breve revisão destacou a diversidade de rotas de sensibilização e reações à planta, enfatizando a heterogeneidade de apresentações da alergia à *Cannabis*.

Além disso, ressaltamos a natureza dos testes disponíveis e opções de tratamento para hipersensibilidade à *Cannabis sativa*.

No momento, existem sugestões para o diagnóstico e o tratamento da alergia à *Cannabis sativa*, que possivelmente irão evoluir nos próximos anos, como dessensibilização e imunoterapia.

Referências

1. Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to marijuana. *Ann Intern Med.* 1971;75(4):571-3.
2. Ocampo TL, Rans TS. Cannabis sativa: the unconventional weed allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114:187-92.
3. Basharat P, Sussman G, Beezhold D, Leader N. Hypersensitivity Reactions to Marijuana. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;127;2:AB178.

4. Metz-Favre C, Pauli G, Bessot JC, De Blay F. Molecular allergology in practice: an unusual case of LTP allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011;43(6):193-5.
5. Tessmer A, Berlin N, Sussman G, Leader N, Chung EC, Beezhold D. Hypersensitivity reactions to marijuana. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(4):282-4.
6. Nayak AP, Green BJ, Sussman G, Berlin N, Lata H, Chandra S, et al. Characterization of Cannabis sativa allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(1):32-7.
7. Ebo DG, Swerts S, Sabato V, Hagendorens MM, Bridts CH, Jorens PG, et al. New food allergies in a European non-Mediterranean region: is Cannabis sativa to blame? *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(3):220-8.
8. Engler DB, Malick AA, Saraf SK, Dargel LA. Severe marijuana allergy controlled with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:2(Suppl).
9. Decuyper II, Faber MA, Lapeere H, Mertens C, Rihs HP, Van Gasse AL, et al. Cannabis allergy: A diagnostic challenge. *Allergy.* 2018;73(9):1911-4.
10. Decuyper II, Faber MA, Sabato V, Bridts CH, Hagendorens MM, Rihs HP, et al. Where there's smoke, there's fire: cannabis allergy through passive exposure. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):864-5.
11. Decuyper II, Van Gasse AL, Faber MA, Elst J, Mertens C, Rihs HP, et al. Exploring the Diagnosis and Profile of Cannabis Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Mar;7(3):983-9.e5.
12. Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, Zamel N. Cannabis-Associated Asthma and Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;56(2):196-206.
13. Armentia A, Herrero M, Martín-Armentia B, Rihs HP, Postigo I, Martínez-Quesada J. Molecular diagnosis in cannabis allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):351-2.
14. Decuyper II, Rihs HP, Van Gasse AL, Elst J, De Puyssseleir L, Faber MA, et al. Cannabis allergy: what the clinician needs to know in 2019. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(6):599-606.
15. Jackson B, Cleto E, Jeimy S. An emerging allergen: Cannabis sativa allergy in a climate of recent legalization. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:53.
16. Decuyper II, Rihs HP, Mertens CH, Van Gasse AL, Elst J, De Puyssseleir L, et al. A new cannabis allergen in Northwestern Europe: The oxygen-evolving enhancer protein 2 (OEEP2). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jul-Aug;8(7):2421-2424.e2.
17. Foti C, Damiani E, Zamboni CG, Cassano N, Nettis E, Ferrannini A, et al. Urticaria and angioedema to rubisco allergen in spinach and tomato. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Jan;108(1):60-1.
18. Bar-El Dadon S, Pascual CY, Eshel D, Teper-Bamnlolker P, Ibáñez MD, Reifen R. Vicilin and the basic subunit of legumin are putative chickpea allergens. *Food Chem.* 2013;138(1):13-8.
19. Bastiaan-Net S, Reitsma M, Cordewener JHG, van der Valk JPM, America TAHP, Dubois AEJ, et al. IgE Cross-Reactivity of Cashew Nut Allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(1):19-32.
20. Williams C, Thompstone J, Wilkinson M. Work-related contact urticaria to Cannabis sativa. *Contact Dermatitis.* 2008;58:62-3.
21. Majmudar V, Azam NA, Finch T. Contact urticaria to Cannabis sativa. *Contact Dermatitis.* 2006;54:127.
22. Stockli SS, Bircher AJ. Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:303-4.
23. Herzinger T, Schöpf P, Przybilla B, Rüeff F. IgE-Mediated Hypersensitivity Reactions to Cannabis in Laboratory Personnel. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:423-6.
24. Gilbert JD, Grabowski M, Byard RW. Intravenous administration of cannabis and lethal anaphylaxis. *Medicine, Science and the Law.* 2017; 0(0):1-4.

25. Swerts S, Van Gasse A, Leysen J, Faber M, Sabato V, Bridts CH, et al. Allergy to illicit drugs and narcotics. Clin Exper Allergy. 2014;44(3):307-18.
26. Kumar R, Gupta N. A case of bronchial asthma and allergic rhinitis exacerbated during Cannabis pollination and subsequently controlled by subcutaneous immunotherapy. Indian J Allergy Asthma Immunol. 2013;27:143.

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

Correspondência:
José Elabras Filho
E-mail: elabrasfilho@hotmail.com



Prevalência e fatores associados a sintomas de eczema atópico em adolescentes e adultos residentes na Região Sul do Brasil – Resultados do Global Asthma Network (GAN)

Prevalence and factors associated with symptoms of atopic eczema in adolescents and adults living in southern Brazil - Global Asthma Network (GAN) results

Marilyn Urrutia-Pereira¹, Lucas Pitrez Mocellin², Herberto Chong-Neto³,
Laura Simon¹, Pietro Rinelli¹, Dirceu Solé⁴

RESUMO

Objetivo: Embora o objetivo da Rede Global de Asma (GAN) seja entender o estado atual do eczema atópico (EA), sua prevenção e melhoria geral em seu manejo, particularmente em países de baixa e média renda, ela permite a avaliação de outras doenças alérgicas, como a asma (A) e a rinite alérgica (RA). Nosso objetivo foi determinar a prevalência de EA e fatores associados em adolescentes e seus pais/responsáveis. **Método:** Adolescentes (13-14 anos; n = 1.058) e seus pais/responsáveis (média = 42,1 anos; n = 896) residentes na cidade de Uruguaiana, RS, sul do Brasil, responderam aos questionários padrão do GAN. **Resultados:** A prevalência de EA em adolescentes foi de 8%, e a de formas graves foi de 1,3%, com predomínio no sexo feminino (67,8%). Nos adultos, a prevalência de EA foi de 3,1%. Alguns fatores de risco associados ao EA em adolescentes incluem o consumo de azeite ou de margarina. Em adultos, a exposição à umidade e manchas no passado e atual, uso de cigarros eletrônicos/narguilé, e consumo de outros laticínios foram associados a risco, e o consumo de arroz a proteção. **Conclusões:** A prevalência de EA em adolescentes é alta e predomina em mulheres, assim como o diagnóstico médico de EA em adultos residentes em Uruguaiana. Fatores ambientais, especialmente hábitos alimentares e umidade no domicílio, foram associados aos achados em ambos os grupos.

Descritores: Eczema atópico, dermatite atópica, fatores de risco, prevalência, adolescentes, adultos, Global Asthma Network.

ABSTRACT

Objective: Although the purpose of the Global Asthma Network (GAN) is to understand the current status of atopic eczema (AE), including prevention and general improvement in its management, particularly in low- and middle-income countries, it allows the assessment of other allergic diseases such as asthma and allergic rhinitis. Our objective was to determine the prevalence of AE and associated factors in adolescents and their parents/guardians. **Method:** Adolescents (13-14 years old; n = 1058) and their parents/guardians (mean = 42.1 years old; n = 896) living in the city of Uruguaiana, RS, southern Brazil, completed the standard GAN questionnaires. **Results:** The prevalence of AE in adolescents was 8%, and that of severe forms was 1.3%, with predominance in females (67.8%). In adults, the prevalence of AE was 3.1%. Some risk factors associated with AE in adolescents include the consumption of oil or margarine. In adults, exposure to moisture and stains in the past and currently, use of electronic cigarettes/hookahs, and consumption of other dairy products were identified as risk factors, while rice consumption was considered a protective factor. **Conclusions:** The prevalence of AE in adolescents is high and the disease predominates in women, as well as the medical diagnosis of AE in adults living in Uruguaiana. Environmental factors, especially eating habits and moisture at home, were associated with the findings in both groups.

Keywords: Atopic eczema, atopic dermatitis, risk factors, prevalence, adolescents, adults, Global Asthma Network.

1. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Pampa (Unipampa), Uruguaiana, RS, Brasil.

2. Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Unipampa, Uruguaiana, RS, Brasil.

3. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

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

Submetido em: 14/10/2020, aceito em: 30/10/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):441-6.

Introdução

A Rede Global de Asma (do inglês - *Global Asthma Network*, GAN)¹ é um grupo idealizado para realizar estudos epidemiológicos que foi criado em 2012 em sucessão ao *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC)². Este último possibilitou a obtenção de dados mundiais sobre a prevalência e fatores associados à apresentação da asma, rinite e eczema em crianças e adolescentes, por utilizar instrumento padronizado de aferição, além de permitir a obtenção de maiores conhecimentos sobre essas doenças e possibilitar comparações entre locais distintos de uma mesma região e entre regiões diferentes².

Nas últimas décadas a prevalência das doenças alérgicas vem aumentando ao redor do mundo, de modo insidioso nas diferentes etapas da vida. Isso tem gerado custos elevados para o indivíduo e o sistema de saúde, causado absenteísmo escolar, perdas na produtividade laboral e/ou escolar, além de interferir na qualidade de vida das pessoas que as padecem, bem como de seus cuidadores³⁻⁶.

Conhecer o estado atual da asma, como preveni-la e melhorar globalmente o cuidado dos pacientes com asma, sobretudo em países de baixa ou média rendas, além de possibilitar a avaliação de outras doenças alérgicas como a rinite alérgica e o eczema atópico (EA) são os objetivos da GAN¹. Para tanto utiliza como instrumentos de aferição questionários escritos baseados no do ISAAC fase 3² e disponíveis em versões similares para adolescentes (13-14 anos)⁷ e adultos (pais e/ou responsáveis)⁸. Assim, o uso de instrumento validado tem possibilitado a obtenção de dados confiáveis e passíveis de comparação entre diferentes centros, locais e de outros países, em desenvolvimento ou não^{1,2}.

O eczema atópico (EA), também conhecido como dermatite atópica (DA), é doença cutânea inflamatória crônica, de caráter recorrente, muito frequente na infância e associada a morbidade e custos significativos de saúde⁹⁻¹². Nos últimos 50 anos, tem se observado aumento significativo da prevalência da DA ao redor do mundo, possivelmente decorrente de interação complexa entre fatores genéticos e ambientais¹³⁻¹⁶.

Neste estudo avaliamos a prevalência de sintomas de EA e de diagnóstico médico de EA em adolescentes (13-14 anos) e adultos residentes na cidade de Uruguaiana, interior do estado do Rio Grande do Sul, Brasil, assim como os fatores associados à sua expressão.

Casuística e Método

Desenho do estudo

Estudo epidemiológico transversal, multicêntrico, internacional em que participaram adolescentes e seus pais/responsáveis residentes no município de Uruguaiana (centro GAN nº 504013), Rio Grande do Sul, e seguiu-se o protocolo padronizado da GAN¹. Entre junho de 2017 e dezembro de 2018, 1.200 adolescentes (13-14 anos) matriculados em 17 escolas públicas do município foram convidados a participar e responder ao questionário padrão GAN fase 1⁷. Os questionários foram respondidos em sala de aula sob a supervisão de um dos pesquisadores e os preenchidos de forma inadequada ou incompletos foram excluídos, permanecendo no estudo 1.058 adolescentes.

Os adolescentes incluídos levaram questionários aos seus pais/cuidadores⁸ (25 a 75 anos, média = 42,1 anos; desvio padrão: 8,8 anos) para serem respondidos em seus lares e retornarem no prazo de uma semana. Voltaram 920 questionários, mas somente 896 questionários foram respondidos da forma correta⁸.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Pampa (Unipampa), Nº CAAE: 62658216.2000.5323, e os Termos de Assentimento e de Consentimento Livre e Esclarecido foram obtidos dos adolescentes e de seus pais/responsáveis, respectivamente.

Questionários GAN

Os questionários padrão da GAN (adolescentes e pais/cuidadores)^{7,8}, originais em inglês, foram traduzidos para o português e retrotraduzidos segundo o recomendado, avaliados quanto à sua inteligência e mantiveram as características do instrumento original¹⁷. Dados demográficos como idade, sexo, data de nascimento, identificação da escola, data da entrevista, estatura e peso atuais e peso ao nascer foram inquiridos. Além destas, foram investigados a presença de sintomas relacionados ao EA. Exposição pregressa e atual ao paracetamol, a antibióticos, a poluição, a atividade física e o consumo de alimentos. Os questionários foram codificados segundo o número do centro, da escola e do participante para garantir a confidencialidade e vincular os questionários entre adultos (pais/responsáveis) e os adolescentes.

Entre os adolescentes, a resposta afirmativa à questão “*Alguma vez você teve uma erupção cutânea*

com prurido, que melhorava e piorava, por pelo menos seis meses, nos últimos 12 meses?” indicou os adolescentes com eczema atual¹. As respostas afirmativas à questão “Essas lesões (eczema e coceira) têm aparecido em algum momento em qualquer um dos seguintes locais: as dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, em frente dos tornozelos, nas nádegas, ou ao redor do pescoço, orelhas ou olhos?” identificou os com eczema flexural¹; e à “Nos últimos 12 meses você ficou acordado durante a noite (uma ou mais noites na semana) por este eczema/coceira?” os com eczema grave¹. A resposta afirmativa à questão “O seu eczema foi confirmado por um médico?” identificou adolescentes e adultos com eczema diagnosticado por médico¹.

Tamanho da amostra

O tamanho amostral foi definido de modo semelhante ao estabelecido pelo ISAAC², fixando-se em 1.000 o número mínimo de participantes como realizado em todos os centros que participaram do estudo nas várias partes do mundo¹.

Coleta e análise de dados

Os dados coletados foram inseridos em banco de dados Excel, por dupla entrada e de modo independente. Após confronto das duas digitações, não havendo inconsistências, os dados foram encaminhados ao GAN Center¹⁸ em Auckland, Nova Zelândia, para que verificações iniciais fossem realizadas, e, a seguir, encaminhadas ao GAN Data Center, na Espanha, para verificação mais abrangente dos dados.

As variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequência e proporções, e as variáveis contínuas em média e desvio padrão. Os fatores associados ao diagnóstico médico de eczema foram estudados usando análise bivariada e multivariada. Para estas análises foram estudados fatores socioambientais (nível educacional, prática de exercício físico, tabagismo ativo ou passivo, número de irmãos mais velhos, uso de paracetamol, exposição a animais domésticos) e alimentares (consumo de carne de boi, peixes, frutos do mar, frutas, vegetais crus, vegetais cozidos, cereais, pão, macarrão, margarina, manteiga, leite de vaca, açúcar, leguminosas, azeite de oliva, ovos, castanhas, batatas, refrigerantes e *fast food*). A introdução de fatores na análise multivariada utilizou valores de *p* inferiores a 0,2, obtidos na análise bivariada, de acordo com o método de

análise de regressão logística binária. Valores de *p* menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Entre os adolescentes houve predomínio de respondedores do sexo masculino (55,1%), o que não ocorreu entre os adultos (3,3%). A frequência de EA foi maior em indivíduos do sexo feminino, tanto para adolescentes (67,8%), quanto para os adultos (69,2%). A Tabela 1 reúne a frequência de respostas afirmativas às questões do questionário padrão GAN fase I referentes ao EA. A prevalência de sintomas de eczema atual foi 8,0%, a de eczema flexural foi 5,8%, a de formas graves de EA foi 1,3% e apenas 1,8% referiram ter diagnóstico médico de EA (Tabela 1). Entre os adultos o diagnóstico médico de eczema foi 3,1% (Tabela 1).

A Tabela 2 reúne os fatores associados ao diagnóstico médico de eczema atópico entre os adolescentes e os adultos. O consumo de azeite e de margarina, pelo menos uma vez na semana, foi associado a risco para o diagnóstico médico de EA entre os adolescentes. Já entre os adultos, a exposição a mofo no passado e na atualidade, assim como consumir produtos lácteos (queijo, iogurte), ser tabagista ativo (cigarros, narguilé) foram identificados como de risco para o diagnóstico de eczema atópico. Consumir arroz, pelo menos uma vez na semana, foi identificado como protetor.

Discussão

A depender do critério empregado em estudos epidemiológicos, a prevalência de EA pode ser variável. À semelhança do observado com outras doenças alérgicas, verificamos maior frequência de EA entre as adolescentes. Acredita-se que as diferenças na prevalência em favor do sexo feminino sejam explicadas por níveis mais elevados de hormônios esteroides sexuais endógenos que determina aumento da resposta Th2 nas mulheres. Em contrapartida, entre os homens a testosterona atuaria suprimindo a resposta Th2¹⁹. Por outro lado, a maior preocupação com o cuidado pessoal apresentado pelas mulheres, aumentaria a procura delas por atendimento especializado.

Dados epidemiológicos mundiais sobre EA, obtidos pelo estudo ISAAC, apontam ser a sua prevalência na América Latina de 5,2%, cabendo ao Brasil a

de 4,2%^{3,6}. Metanálise que concentrou 31 estudos que utilizaram o protocolo ISAAC, observou ser 7,9% a prevalência de EA²⁰. Embora o termo eczema possa categorizar várias manifestações dermatológicas, entre nossos adolescentes verificamos que

ter o “diagnóstico médico de eczema” e “ter lesões de eczema acometendo regiões características de eczema atópico” tiveram a mesma frequência, 5,0%, e valor próximo ao observado em estudo nacional que empregou o mesmo método, 5,6%²¹.

Tabela 1

Prevalência de respostas afirmativas às questões referentes a sintomas e diagnóstico de eczema em adolescentes e adultos moradores de Uruguaiana, RS - Dados do *Global Asthma Network* (GAN)

Questão	Adolescentes N = 1.058 (%)	Adultos N = 896 (%)
<i>Rash</i> cutâneo pruriginoso		
Que melhora e piora, há pelo menos seis meses, no último ano	81 (7,7)	–
Em qualquer momento no último ano?	85 (8,0)	–
Que acomete locais característicos como: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, nas nádegas, ou ao redor do pescoço, orelhas ou olhos	61 (5,8)	–
Que desaparece completamente alguma vez nos últimos 12 meses?	49 (4,6)	–
Que o manteve acordado uma ou mais noites por semana no último ano?	14 (1,3)	–
Teve eczema alguma vez?	48 (4,5)	34 (3,8)
Teve eczema confirmado por médico?	19 (1,8)	28 (3,1)

Tabela 2

Fatores associados ao diagnóstico médico de eczema atópico em adolescentes e adultos residentes em Uruguaiana, RS - Dados do *Global Asthma Network* (GAN)

Variável	Adolescentes OR (IC95%)	Adultos OR (IC95%)
Azeite ^a	2,64 ^b (1,10-6,35)	–
Margarina ^a	1,86 ^b (1,01-3,41)	–
Horas por dia no computador, Internet, etc.	1,45 (0,96-2,33)	–
Irmãos mais velhos	1,24 (0,98-1,56)	–
Manteiga ^a	0,61 (0,37-1,01)	–
Umidade/manchas primeiro ano da criança	–	20,41 ^b (6,13-68,00)
Fumar cigarro eletrônico/Narguilé	–	5,47 ^b (0,99-30,20)
Umidade/manchas de mofo hoje	–	4,95 ^b (1,53- 16,07)
Outros laticínios (queijo, iogurte) ^a	–	2,19 ^b (1,12-4,30)
Arroz ^a	–	0,62 ^b (0,42-0,90)

OR = *odds ratio*, IC95% = intervalo de confiança de 95%.

^a Consumido pelo menos uma vez/semana, ^b p < 0,001.

Entre adultos, estudo epidemiológico multinacional que envolveu mais de 90 mil adultos (18 a 65 anos) oriundos de Estados Unidos da América do Norte, Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido e Japão documentou ser a prevalência de diagnóstico médico de EA variável entre 2,1% e 4,9%²². A prevalência entre os adultos aqui avaliados foi 3,8%, situada na faixa observada pelo estudo anterior²².

Os fatores de risco ambientais e seu papel no EA têm sido estudados por vários pesquisadores^{16,23,24}. Entre os adultos a exposição a umidade/mofo quer no início da vida do adolescente, quer no último ano foi associada a risco para EA, à semelhança do observado por outros autores²⁵. Além disso, a exposição ativa ou passiva ao tabaco (cigarro, charuto, cachimbo) que continua sendo uma grande preocupação global de saúde. O uso de cigarro eletrônico ou narguilé foi associado a risco de desenvolvimento de eczema entre os adultos aqui avaliados. Cogita-se que a exposição à fumaça liberada pelo tabaco ou refil afete a imunidade humoral e celular decorrente do dano oxidativo significativo e a diminuição da função da barreira mucosa respiratória e cutânea com efeito irritante sobre a pele^{26,27}.

A dieta foi um dos principais fatores associados à expressão do EA. O consumo de azeite ou de margarina pelos adolescentes foi associado a risco para EA. Entre os adultos, o consumo de laticínios/iogurte foi associado a risco de EA e o de arroz foi identificado como protetor (Tabela 2).

Outros estudos demonstraram relações positivas entre a ingestão de gordura trans e rinite alérgica e asma²⁸, mas não com eczema²⁹. Estudo ecológico avaliou a relação entre dieta e risco para o desenvolvimento de doenças alérgicas utilizando o banco de dados do estudo ISAAC fase III. Constatou-se que a dieta do tipo ocidental rica em margarina, ácidos graxos trans, gorduras animais e *fast-food* foi fator de risco para EA; enquanto que a mediterrânea, baseada em vegetais, cereais, frutas, frutos do mar, amendoim e azeite de oliva foi confirmada ser fator de proteção⁵. Resultados semelhantes foram observados por outros autores³⁰.

Outro ponto a considerar diz respeito às dificuldades que ocorrem quando se emprega o inquérito alimentar recordatório na avaliação do consumo de determinados alimentos, sobretudo quando processados: diversidade de apresentação de alguns, ocultos em algumas apresentações, tipos de preparação e conservação entre outras³¹.

Entre as limitações do nosso estudo está o fato de as informações terem sido obtidas por questionário escrito, autoaplicável e concentrarem-se em sintomas e diagnóstico médico autorreferidos de eczema atópico, sujeitos a viés de informação. A verificação por exame físico e/ou avaliação laboratorial específica poderia reduzir tais incertezas. Além disso, por ter sido transversal, nos impede de estabelecer com certeza a relação causa e efeito.

A obtenção de dados epidemiológicos básicos sobre doenças alérgicas, em adolescentes e adultos, viabilizará a elaboração de mapa global dessas enfermidades, que permitirá não apenas o planejamento em saúde pública, mas também o estabelecimento das melhores estratégias para o manejo das mesmas.

Referências

1. Ellwood P, Asher MI, Ellwood E and the Global Asthma Network Steering Group. Manual for Global Surveillance: Prevalence, Severity and Risk Factors. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network Data Centre; 2015.
2. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(1):10-6.
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368(9537):733-43.
4. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH, et al. Burden and socioeconomic of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Exp Rev Pharmac Outc Res.* 2020;20(5):437-53.
5. Morales E, Strachan D, Asher I, Ellwood P, Pearce N, Garcia-Marcos L, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in school children: ISAAC phase III. *Thorax.* 2019;74(6):531-8.
6. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, and the ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1251-8.
7. Global Asthma Network. Instruments for 13-14 year olds. Instructions for preparing the questionnaire [Internet]. Disponível em: <http://www.globalasthmanetwork.org/surveillance/manual/study13.php> Acessado em: dez/2017.
8. Global Asthma Network. Instruments for adults. Instructions for preparing the questionnaire [Internet]. Disponível em: <http://www.globalasthmanetwork.org/surveillance/manual/studyadult.php> Acessado em: dez/2017.
9. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):340-7.
10. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Atopic Dermatitis in US Adults: From Population to Health Care Utilization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1524-1532.e2.

11. Chung J, Simpson EL. The socioeconomics of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(4):360-6.
12. Solé D, Mallozi MC, Sano F. Dermite atópica em adultos: além da pele. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(1):103-20.
13. Pedersen CJ, Uddin MJ, Saha SK, Darmstadt GL. Prevalence of atopic dermatitis, asthma and rhinitis from infancy through adulthood in rural Bangladesh: a population-based, cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2020;10(11):e042380.
14. Arnedo-Pena A, Puig-Barberà J, Artero-Civera A, Romeu-Garcia MA, N Meseguer-Ferrer N, Fenollosa-Amposta C, et al. Atopic dermatitis incidence and risk factors in young adults in Castellon (Spain): A prospective cohort study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):694-700.
15. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A, et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. 2012; 7: e39803.
16. Kantor R, Silberberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15-26.
17. Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Bjorksten B, Robertson C, Group IPIS. Translation of questions: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:1174-82.
18. Global Asthma Network - centers registered. [Internet]. Disponível em: <http://www.globalasthmanetwork.org/about/centres.php?region=all> Acessado em: 30/01/2020.
19. Wei J, Gerlich J, Genuneit J, Nowak D, Vodelberg C, von Mutius E, et al. Hormonal factors and incident asthma and allergic rhinitis during puberty in girls. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(1):21-27e2.
20. Pols DHJ, Wartna JB, van Alphen EI, Moed H, Rasenberg N, Bindels PJE, et al. Interrelationships between Atopic Disorders in Children: A Meta-Analysis Based on ISAAC Questionnaires. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131869.
21. Solé D, Rosário-Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Paes Barreto B, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J)*. 2015;9:30-5.
22. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-93.
23. Wang J, Zhao Z, Zhang Y, Li B, Huang X, Zhang X, et al. Asthma, allergic rhinitis and eczema among parents of preschool children in relation to climate, and dampness and mold in dwellings in China. *Environment Int*. 2019;130:104910.
24. Singh S, Sharma BB, Salvi S, Chhatwal J, Jain KC, Kumar L, et al. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, and eczema: prevalence and associates factors in children. *Clin Respir J*. 2018;12(2):547-56.
25. Sharpe RA, Thornton CR, Tyrrell J, Nikolaou V, Osborne NJ. Variable risk of atopic disease due to indoor fungal exposure in NHANES 2005-2006. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(10):1566-78.
26. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(5):372-7.
27. Abdualrasool M, Al-Shanfari S, Booyalayan H, Boujarwa A, Al-Mukaimi A, Alkandery O, et al. Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Prevalence of Atopic Dermatitis among Adolescents in Kuwait. *Dermatology*. 2018;234(5-6):186-91.
28. Huang SL, Lin KC, Pan WH. Dietary factors associated with physician-diagnosed asthma and allergic rhinitis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:259-64.
29. Kim SY, Sim S, Park B, Kim J-H, Choi HG. High-Fat and Low-Carbohydrate Diets Are Associated with Allergic Rhinitis But Not Asthma or Atopic Dermatitis in Children. *PLoS ONE*. 2016;11(2):e0150202.
30. Oh S-T, Chung J, Kim MK, Kwon SO, Cho B-H. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(3):245-52.
31. Mallol J, Aguirre V, Mallol-Simmonds M, Matamala-Bezmalinovic A, Calderón-Rodríguez L, Osses-Vergara F. Changes in the prevalence of asthma and related risk factors in adolescents: Three surveys between 1994 and 2015. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(4):313-21.

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

Correspondência:
Marilyn Urrutia-Pereira
E-mail: urrutiamarilyn@gmail.com



Economic burden of chronic urticaria in Brazil: a 1 year real life study

Carga econômica da urticária crônica no Brasil: um estudo de vida real no período de 1 ano

Priscilla Filippo Alvim de M. Santos¹, Fabio Chigres Kuschnir², Gabriela Andrade Coelho Dias², Vivian Pena Ruiz², Saint Clair Gomes Junior³, Eduardo Costa F. Silva²

ABSTRACT

Background: The costs of chronic urticaria (CU) are unknown in Brazil. The objective of this study was to describe the costs associated with the treatment of CU. **Methods:** This longitudinal, descriptive study recruited patients with chronic spontaneous urticaria and/or chronic inducible urticaria, who attended at least 4 visits to a specialized outpatient clinic within a 12-month period. Patients with other skin diseases and those who discontinued treatment were excluded. Patients underwent a provocation test and an objective evaluation, before receiving treatment according to the most recent guidelines. Data on direct and indirect costs of treatment were collected at each visit, and analyzed using Chi-square tests, the Mann-Whitney test, analysis of variance (ANOVA), paired *t*-tests, Tukey post-hoc tests and Wilcoxon tests. A *p*-value of 5% was considered significant. **Results:** From November 2016 to December 2018, 55 out of 68 enrolled patients completed the protocol. The cost of absenteeism was US\$ 21,125.84 and that of transportation was US\$ 3,755.69. The total indirect cost of CU was US\$ 24,881.53 (US\$ 452.39 per patient-year; SD, 461.11). The cost of medical appointments was US\$ 3,838.17, and that of laboratory tests, US\$ 6,607.39. The total cost of medications was US\$ 174,697.58, of which US\$ 141,582.91 was associated with the use of omalizumab in 12 patients. The total direct cost of CU was US\$ 185,143.14 (US\$ 3,366.23 per patient-year; SD, 6,446.58), resulting in an overall annual cost of US\$ 210,024.67 (US\$ 3,818.63 per patient-year). The higher the household income, the higher the costs of CU treatment. **Conclusion:** CU had a significant cost to the study population. The total estimated mean cost of illness was US\$ 3,818.63 patient-year. The cost of medication was significantly increased by the use of omalizumab, an effective option for patients with CU refractory to high-dose antihistamine therapy, but a major contributor to the economic burden of patients with CU.

Keywords: Cost analysis, quality-of-life, therapeutics, urticaria.

RESUMO

Introdução: Os custos da urticária crônica (UC) são desconhecidos no Brasil. O objetivo deste estudo é descrever os custos relacionados ao seu tratamento. **Métodos:** Estudo longitudinal descritivo de pacientes com urticária crônica espontânea e/ou urticária crônica induzível, que compareceram a pelo menos quatro consultas em um ambulatório especializado em um período de 12 meses. Foram excluídos aqueles com outras doenças de pele e que interromperam o tratamento. Os pacientes foram submetidos a testes de provocação, avaliação objetiva e tratamento de acordo com as diretrizes mais recentes. Dados sobre custos diretos e indiretos do tratamento foram coletados em cada visita. Foram utilizados os testes qui-quadrado, Mann-Whitney, Anova, *t*-pareado, post-hoc Tukey, e Wilcoxon's. Foi considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** De novembro de 2016 a dezembro de 2018, 55 pacientes dos 68 inscritos completaram o protocolo. O custo do absenteísmo foi de US\$ 21.125,84, e o transporte, de US\$ 3.755,69. O custo indireto total foi de US\$ 24.881,53 (US\$ 452,39 paciente-ano; DP \pm 61,11). As despesas com consultas foram de US\$ 3.838,17, e o custo total de exames laboratoriais foi de US\$ 6.607,39. O custo total com medicamentos foi de US\$ 174.697,58, dos quais US\$ 141.582,91 relacionados ao uso de omalizumabe em 12 pacientes. O custo direto total foi de US\$ 185.143,12 (US\$ 3.366,23 por paciente-ano, DP \pm 6.446,58), resultando em um custo anual global relacionado à doença de US\$ 210.024,67 (US\$ 3.818,63 paciente-ano). Quanto maior a renda familiar, maiores os custos com a urticária crônica. **Conclusão:** A UC tem um custo significativo para a população do estudo. O custo médio total estimado foi de US\$ 3.818,63 paciente-ano. Os altos custos com medicamentos, aumentados pelo uso do omalizumabe, que é uma opção eficaz em pacientes com altas doses de anti-histamínicos, resultam na maior carga econômica entre os pacientes com UC.

Descritores: Análise de custo, qualidade de vida, terapêutica, urticária.

1. Graduate Program in Medical Sciences, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
2. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
3. Clinical Research Unit, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, RJ, Brazil.

Submitted: 16/06/2020, accepted: 10/09/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):447-57.

Background

Chronic urticaria (CU) is a heterogeneous group of diseases characterized by the appearance of fleeting wheals of various shapes and sizes, with or without angioedema, for a period of at least 6 weeks. CU can be classified as chronic spontaneous urticaria (CSU) or chronic induced urticaria (CIndU). CIndU can be triggered by physical stimuli such as cold, heat, sunlight, vibration, pressure, as well as other factors such as contact with water or increased body temperature. In a significant portion of cases, CSU has unknown cause or is related to autoimmune mechanisms. In a minority of cases, CSU can be caused by medications such as opioids, antihypertensives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), infections, parasitic infestations and autoimmune diseases such as diabetes mellitus, vitiligo and hypo/hyperthyroidism.¹⁻²

The prevalence of CU in the general population is estimated to be between 0.5 and 1%, with women affected more often than men. Although the peak incidence of CU occurs between the ages of 24 to 44 years, the disease may emerge at any age. The mean duration of symptoms is between 2 and 5 years, though it may be even longer in 20% of patients.¹⁻⁴

The diagnosis of CU is predominantly clinical, and is usually diagnosed based on a detailed medical history, since extensive diagnostic testing often fails to reveal the cause of the condition.

According to current guidelines, non-sedating antihistamines are the first line of treatment for CU. If symptom control is not achieved, the second-line treatment is up-titration to a maximum of 4 times the licensed dose.

CU adversely affects the quality of life of patients, especially those of working age. Additionally, CU has a considerable economic impact on patients, families and society, with an estimated mean cost of over US\$ 2,000 per patient-year in the United States (US).⁵ To date, there are no published studies on the costs of CU in Brazil.

The aim of this study was to estimate the economic costs associated with the treatment of CU in patients of a specialized outpatient clinic at a teaching institution that treats patients in the Brazilian Unified Health System (SUS).

Methods

This longitudinal study recruited patients with a diagnosis of CSU and/or CIndU who attended at

least 4 visits to the Chronic Urticaria and Angioedema Outpatient Clinic of the Allergy and Immunology Service at Policlínica Piquet Carneiro – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (PPC-UERJ) in a 12-month period.

Patients with other chronic skin diseases and those who discontinued treatment were excluded from this study. Patients who missed any scheduled appointments were contacted and encouraged to return for a visit in order to reduce the dropout rate. Data collection began in the first patient visit, with questions regarding socioeconomic and demographic characteristics, pre-existing comorbidities, time of illness onset, and outpatient follow-up.

During each visit, clinical data were collected using several instruments. Quality of life was assessed using the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire - CU2QoL (lowest impact: 23; greatest impact: 115). Disease severity was evaluated using the Urticaria Activity Score (UAS) (no activity: 0; greatest activity: 6) and the UAS7 (no activity: 0; greatest activity: 42),⁶ both of which evaluate the number of wheals and the severity of pruritus in the 7 days prior to the assessment. Lastly, disease control was assessed using two versions of the Urticaria Control Test (UCT): the short version, containing 4 items, and the long version, with 8 items.^{6,7}

Information on the financial costs (expenditures) of planned and unplanned medical visits was collected directly from patients or their parents. This included the costs of emergency room visits and/or admissions, complementary testing, medication, and transportation. Additional expenses included medical consultations, complementary laboratory testing, or absences from work or school by the patients and/or their caregivers. Data were collected for the 3-month period prior to each visit. Medical appointments, medications and laboratory tests were considered direct costs, whereas transportation and absenteeism were seen as indirect costs. Consultations and medications were divided by primary payer: SUS, health insurance or self-paid (out-of-pocket).

Transportation was categorized as public, private or provided by social assistance. Absenteeism from school and/or work was recorded for both patients and caregivers. All values were initially obtained in Brazilian reais (BRL) and converted to US Dollars (US\$) according to the most recent estimates of purchasing power parity, published by the World Bank in 2018⁸ (Table 1).

Following confirmation of the CU diagnosis, patients were submitted to CInDU provocation tests according to their clinical history. Autologous serum skin tests (ASST) were performed in patients who did not respond to treatment with standard doses of anti-H1, or tolerated the discontinuation of these drugs for 7 days prior to testing.⁴ Each participant was

examined and treated according to the most recent clinical guidelines.¹

Continuous variables were compared using analysis of variance (ANOVA) or Wilcoxon tests, for normally and non-normally distributed data, respectively. The Mann-Whitney test was used to compare costs between patients receiving

Table 1

Rating of economic components

Medical, nursing and psychologist visits, urgent care, hospitalizations, and complementary diagnostic tests	
Unified Health System (SUS)	Internet SUS ambulatory and hospital information systems – SIA and SIH/SIGTAP/DATASUS ⁹
Supplementary Healthcare System	Brazilian classification table of hierarchical medical procedures (CBHPM) – version 2016, which value of 1 medical consultation was R\$ 91.65 (equivalent to US\$ 40.05) ¹⁰
Private Healthcare	Value informed by patients/parents (out-of-pocket expenses)
Medications	
Provided by SUS	Table of medications for public purchasing from the Executive Secretariat of the Medication Regulation Board (ANVISA/Health Ministry), updated in December, 2018 ¹¹
Funded by patients	Value informed by patients/parents (out-of-pocket expenses) ¹¹
Transportation	
Public transportation (bus, train, subway) or taxi paid by patients	Value informed by patients/parents
Private vehicle and public social assistance vehicles (from SUS)	Distances obtained from the internet. ¹² Costs calculated assuming 10 kilometers per liter of gasoline (round trip), and considering the average price of gasoline as of March 2018 according to the National Petroleum Agency ¹³
Absenteeism	
At school	Number of absence days (not valued)
At work (for patients and parents or caregivers of patients < 15 days)	Number of absence days: value of each day = personal monthly income / 21 days (average number of working days per month). Absence cost = value of each day x number of days
By social security benefits (SSB) due to urticaria (> 15 days)	Number of months: value of each month = monthly salary. Lost value = monthly salary x number of months of SSB

omalizumab and the remainder of the sample. Categorical data were compared using chi-square tests (χ^2) or Fischer's exact test when the frequencies were below the expected values. Group comparisons were performed using Tukey Tests.

The total costs of CU were then submitted to multivariate analysis by linear regression with logarithmic transformation. Statistical analyses were performed using SPSS, version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), with results significant at $p < 0.05$.

Sensitivity analyses were conducted using a Tornado diagram of the standard deviation and mean value of each expenditure (appointments, laboratory tests, medications, absenteeism and transportation) to calculate the impact of each item on the total cost of illness.

This project was submitted to and approved by the local ethics committee. All procedures were conducted according to National Health Council Resolution 196/96. All adult participants and parents/guardians of underage participants signed an informed consent form before data collection.

Results

In the period from November 2016 to December 2018, a total of 68 patients were enrolled in the study. Eleven (17%) participants were subsequently excluded due to interruptions in the supply of omalizumab or a lack of resources for transportation and/or treatment. Only two patients were discharged during the study period.

The final study population comprised 55 patients, most of whom were adults (82%), female (80%), white (69%), lived in the city of Rio de Janeiro (78%), and had at least an elementary education (51%). Most participants had full-time employment (36%), and only 4% were unemployed at the time of the study. The categorization by type of urticaria revealed that 44% of the sample presented with CSU, 38% with CSU plus CIndU, 18% with CIndU and 43% with associated angioedema. Among patients with CIndU, 1 had only chronic cold-induced urticaria; 1 had delayed-pressure urticaria plus dermatographism; 1 had heat-induced urticaria plus dermatographism; and 51% had dermatographism only.

The most prevalent comorbidities in the sample were obesity (36%), arterial hypertension (32%), rhinitis (20%), psychiatric disorders (15%), asthma (13%) and hypothyroidism (13%) (Table 2). Three

patients reported a worsening of depression/anxiety disorders after the onset of CU.

ASST was performed in 32 patients, and positive findings were observed in 62.5% of cases. Most patients ($n = 41/75\%$) had one or more pre-existing comorbidities.

The mean duration of disease, time until diagnosis and length of follow-up at the outpatient clinic were 66 (SD, 37), 24 (SD, 23) and 18 (SD, 12) months, respectively.

Mean UAS was 0.96 (SD, 1.33; range: 0-4) in the first visit and 0.71 (SD, 1.18; range: 0-4) in the last. The mean UAS7 on the last visit was 4.56 (SD, 8.67; range: 0-37). The mean UCT score in the last visit was 11.29 (SD, 4.80; range: 2-16) for the short version and 23.33 (SD, 7.92; range: 6-32) for the long version. The mean CUQ2oL score at the first visit was 48 (SD, 18.67; range: 23-89) and on the last visit, 41 (SD, 18.05; range: 23-91), suggesting a negative impact of CU on patients' quality of life.

Non-sedating antihistamines were prescribed to all patients as the first line of treatment. The use of current, standard H1-antihistamines at normally prescribed doses was effective at resolving symptoms in 47% of patients. The most frequently prescribed antihistamine was cetirizine (mean annual cost per patient = US\$ 343.34; SD, 404.72), followed by loratadine (mean annual cost per patient = US\$ 69.30; SD, 172.06) and hydroxyzine (mean annual cost per patient = US\$ 16.37; SD, 61.58). In 12 cases where patients did not respond to antihistamines at 4 times the standard dose, omalizumab was prescribed and led to improvements in UAS. A leukotriene receptor antagonist (montelukast) was prescribed to six patients (mean annual cost per patient = US\$ 17.46; SD, 83.02) and nine patients required short courses of oral corticosteroids (mean annual cost per patient = US\$ 15.02; SD, 81.59). Only 1 patient experienced side effects associated with long-term corticosteroid use (psychiatric disturbances, skin thinning and bruising, weight gain and fat redistribution).

Patients who received omalizumab did not differ from their peers with regards to skin color, occupation, city of residence, type of urticaria, angioedema and pre-existing comorbidities. The two groups differed, however, with regard to education level ($p = 0.01$) and psychiatric illnesses ($p = 0.03$).

During the follow-up period, 42% of participants required 1 or more additional medical appointments

and 9% required urgent consultation. Additionally, 11% of participants received psychological follow-up. No patients were hospitalized during the study. The total cost of CU treatment for the year was US\$ 210,024.67, with a mean of US\$ 3,818.63 (SD, 7,101.74) per patient-year. The highest indirect costs

were associated with absenteeism (US\$ 21,125.84, US\$ 384.10 patient-year; SD, 2,127.01). One patient missed work for a period of 90 days, which led to a decrease in quality of life, but was able to return to work after starting treatment with omalizumab. No patients received sick pay during the study. The

Table 2
Sample characteristics

Variable	Total sample (n)	(%)	Patients with omalizumab (n)	(%)	Patients without omalizumab (n)	%	p ^a
Gender							
Female	44	80	10	83	34	79	0.74
Male	11	20	2	17	9	21	
Age							
Adults (≥ 18 years)	45	82	12	100	33	77	0.03
Children/adolescents (< 18 years)	10	18	0	0	10	23	
Ethnicity/skin color							
White	38	69	9	75	29	67	0.61
Black/brown	17	31	3	25	14	33	
Educational level							
Elementary school	28	51	3	25	25	58	0.01
High school	13	24	2	17	11	26	
Higher education	14	25	7	58	7	16	
Place of residence							
Rio de Janeiro city	43	78	11	92	32	74	0.20
Other cities	12	22	1	8	11	26	
Occupation							
Employee	20	36	8	67	12	28	0.15
Student	14	25	1	8	13	30	
Housekeeper	12	22	2	17	11	26	
Retired	07	13	1	8	5	12	
Unemployed	02	04	0	0	2	4	
Type of urticaria							
CSU	24	44	7	58	17	40	0.43
CSU plus CIndU	21	38	4	33	17	40	
CIndU	10	18	1	8	9	20	
Associated angioedema	24	43	8	67	16	37	0.06
Comorbidities							
Obesity	20	36	3	25	17	40	0.35
Arterial hypertension	18	32	6	50	12	28	0.14
Rhinitis	11	20	2	17	9	20	0.74
Psychiatric disorders	8	15	4	33	4	10	0.03
Asthma	7	13	1	8	6	14	0.60
Hypothyroidism	7	13	3	25	4	9	0.14

^a Chi-square test.

CSU = chronic spontaneous urticaria, CIndU = chronic inducible urticaria.

highest direct costs of CU were associated with medication expenses, especially for patients receiving omalizumab, which accounted for 45% of the total cost of medication (US\$ 141,582.91, US\$ 2,574.23 patient-year; SD, 5,925.58) (Table 3).

A complete blood count (CBC) was performed for all patients, as were measurements of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels. A skin biopsy was only performed for 5% of patients.

The comparison of patients treated with omalizumab and those who received other treatments revealed significant differences in transportation types, absenteeism, appointments, exams and medications between groups. There were also significant differences in family income: patients who used omalizumab had an average monthly income of US\$ 2,954.27 (SD, 2,784.03) while the group who received other treatments had an average monthly income of US\$ 1,007.26 (SD, 547.14)

Bivariate analysis revealed significant differences in total cost between education levels, income brackets and UAS7 at the last visit (Table 4). However, only

the differences between income brackets remained significant in the multivariate analysis (Table 5).

The Tornado diagram (Figure 1) shows the variations in total cost associated with changes in different cost categories. These results demonstrate the potential impact of cost variations associated with medications, especially omalizumab, on the overall cost of the disease.

Discussion

Most participants in the present study were 25 to 45 years old, living and working in Rio de Janeiro, the second largest city in Brazil. The mean duration of illness was 5 years, and data collected in the initial appointments revealed that CU had a negative impact on quality of life across the entire sample. Dias et al. obtained similar findings in a study conducted in another teaching hospital in the same city: participants in that study were mostly (85.7%) female, with a mean age of 46 years, median disease duration of 10 years and mean scores of 36 on the CUQ2oL with dimension I (sleep/mental/status/eating) emerging as the most affected by the illness.¹⁴ In the study in question,

Table 3
Economic burden of chronic urticaria

Type of cost	Total (US\$)	Mean	SD	OMA	Mean	SD	No OMA	Mean	SD	p ^a
Indirect										
Transportation	3,755.69	68.28	77.00	1,525.56	127.13	104.92	2,230.13	51.86	58.95	0.007
Absenteeism	21,125.84	384.10	2,127.01	15,508.56	1,292.30	2,351.69	5,617.28	130.63	209.05	0.013
Subtotal	24,881.53	452.39	461.11	17,034.12	1,418.51	2,456.61	7,847.41	182.50	268.00	0.002
Direct										
Appointments	3,838.17	69.79	112.09	1,163.64	96.97	69.67	2,674.53	62.19	120.88	<0.00
Laboratory tests	6,607.39	120.13	63.81	1,974.00	164.50	59.53	4,633.39	107.75	58.65	0.005
Medications	174,697.58	3,176.31	6,271.71	156,367.68	13,030.64	7,546.96	18,329.90	426.27	407.19	<0.00
Omalizumab	141,582.91	2,574.23	5,925.58	141,582.91	11,798.57	7,324.10	0	0	0	
Subtotal	185,143.14	3,366.23	6,446.58	159,505.32	13,292.10	7,595.80	25,637.82	596.23	459.12	<0.00
Total	210,024.67	3,818.63	7,101.74	176,539.44	14,711.62	9,979.28	33,485.23	778.72	605.26	<0.00

^a Mann-Whitney U test compared costs between patients treated with and without omalizumab.

SD = standard deviation, OMA = costs of patients treated with omalizumab, No OMA = costs of patients treated without omalizumab.

48.2% of the sample had CSU, 22.3% had CIndU, 28.5% had chronic autoimmune urticaria (CAU), and 23.2% had CIndU alone.¹⁴ In our sample, 18% had CIndU alone and 20 (62.5%) out of 32 patients who underwent ASST tested positive for CAU.

Approximately 70% of our sample had pre-existing comorbidities, with the most prevalent being obesity and hypertension, followed by rhinitis and psychiatric disorders. Similarly, Costa and colleagues showed that 75% of patients with urticaria reported comorbidities,

Table 4
Bivariate analysis of total costs

Variable	Mean (US\$)	± SD	p ^a	Post-hoc p ^b
Gender				
Female	3,420.00	6,130.15	0.41	
Male	5,410.00	10,227.13		
Age				
0-19 years	796.48	721.00	0.21	
20-60 years	4,855.77	7,689.94		
> 60 years	4,379.89	993.46		
Skin color				
White	4,720.00	7,377.00	0.48	
Brown	1,810.00	2,981.40		
Black	4,486.93	8,088.94		
Educational level				
1) Elementary school	2,170.85	5,515.57	0.02	1 and 3; p = 0.02
2) High school	2,540.20	3,888.94		2 and 1; p = 0.98
3) Higher education	8,312.06	10,160.80		3 and 2; p = 0.76
Occupation				
Student	857.28	729.14	0.10	
Employee	6,881.40	9,073.86		
Retired	4,280.40	10,267.83		
Housekeeper	2,139.19	3,578.39		
Unemployed	1,018.00	301.50		
Family income				
1) Up to 3 minimum wages	2,378.89	4,704.00	0.00	1 and 4; p = 0.00
2) 3-5 minimum wages	1,332.16	763.81		2 and 4; p = 0.00
3) 5-10 minimum wages	7,664.00	9,418.00		3 and 2; p = 0.00
4) > 10 minimum wages	23,468.00	9,693.46		4 and 3; p = 0.01
Angioedema				
No	2,506.03	5,963.81	0.12	
Yes	5,513.06	8,166.33		
UAS7 score at last appointment (0-42)				
1) 0	1,733.11	4,048.12	0.01	1 and 5; p = 0.00
2) 1-6	3,552.28	7,312.07		2 and 5; p = 0.01
3) 7-15	2,204.38	3,319.86		3 and 5; p = 0.00
4) 16-27	4,359.66	7,255.66		4 and 3; p = 0.96
5) 28-42	17,109.02	11,711.70		4 and 5; p = 0.04

^a One-way analysis of variance, ^b Tukey test.

UAS7 = Urticaria Activity Score in the past 7 days.

with the most frequent being cardiometabolic disease (52.6%) and depression (40.4%), followed by anxiety and allergic rhinitis, each observed in 35.1% of the sample.¹⁵

All patients had pre-existing illnesses before the onset of CU. We also observed a statistically significant difference in the prevalence of psychiatric illnesses

between groups with and without omalizumab use. It is possible that severe CU may aggravate psychiatric conditions leading to higher health costs, as reported by 3 patients in our study.

In a study by Costa and colleagues, 76% of patients underwent a CBC and measurements of ESR and CRP levels, while 10.2% of patients

Table 5
Multivariate analysis

Variable	OR	95% CI		p
Educational level				
Elementary school	3.65	-14,030.3	177.58	0.05
High school	1.41	-12,431.7	3,038.24	0.23
Higher education	Reference			
UAS7 score at last appointment				
0	0.35	-12,297.7	23,236.05	0.54
1-6	0.30	-11,679.5	20,810.05	0.58
7-15	0.24	-13,046.4	21,872.13	0.62
16-27	0.53	-11,100.9	24,235.62	0.46
28-42	Reference			
Family income				
Up to 3 minimum wages	25.34	-57,995.9	-25,489.99	<0.001
3-5 minimum wages	26.41	-65,195.2	-29,200.08	<0.001
5-10 minimum wages	18.80	-51,734.5	-19,528.61	<0.001
>10 minimum wages	Reference			

OR = odds ratio, CI = confidence interval, UAS7 = Urticaria Activity Score in the past 7 days.

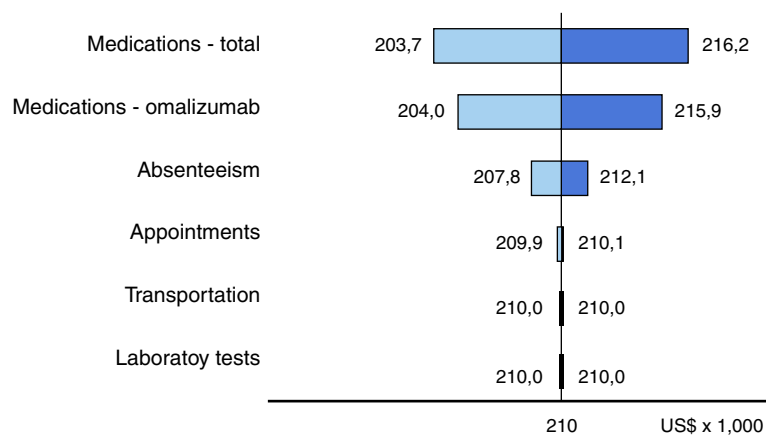


Figure 1
Sensitivity analysis: Tornado diagram

underwent skin biopsies.¹⁵ Yet in our study, all patients underwent a CBC, ESR and CRP testing as part of routine treatment. However, skin biopsies were only performed in 5% of participants, since this procedure is only indicated in atypical cases.

Antihistamines were prescribed to every patient, with second-generation drugs being the most commonly used. Cetirizine was the most frequently prescribed, followed by loratadine. Standard care with antihistamines at licensed doses was effective in 47% of patients, corroborating previous findings described in the literature, which notes that 50% of patients with CSU/CIndU achieve symptom control using standard doses.¹⁶

Short courses of oral corticosteroids (OC) over a multi-day period are recommended for patients with CIndU/CSU only if quadrupled up-titrated doses of antihistamines are ineffective.^{17,18} In the present study, 14.5% of patients received OC for short periods of time and only 1 did so for a longer period.

Direct costs were responsible for the highest share of expenses, with medication, especially omalizumab, representing the greatest expense. Due to its efficacy and safety, omalizumab is associated with a significant improvement in quality of life and reductions in absenteeism and presenteeism, though the latter was not measured in this study. From a pharmacoeconomic-societal perspective, the incremental cost-effectiveness ratio of omalizumab per quality-adjusted life years is reduced to an acceptable value.¹⁹

Maurer et al. performed a multicenter study with a 2-year evaluation period, in which 39.6% of European patients and 29.3% Central American patients sought emergency services. In our study, no patients were hospitalized during the follow-up period, although 9 were sought emergency services for symptom control, and received oral and/or injectable corticosteroids.²⁰ Costa et al. demonstrated that prior to the observational period of the study, 5.3% of patients had been hospitalized, and 50% had attended at least 1 primary care consultation.¹⁵ DeLong and colleagues found that only 1 out of 50 patients had a CIU-related hospitalization and the mean initial laboratory workup represented only 0.8% of the annual cost of illness.²¹ In our sample, the laboratory workup represented only 3.3% of total annual costs.

Indirect costs were heavily impacted by absenteeism, mainly due to visits to health care services. One patient with severe CU and angioedema

experienced a significant decrease in quality of life as a result of missed workdays, but after starting treatment with omalizumab, the symptoms were controlled and no more working days were missed.

The mean annual cost of CU in our sample was US\$ 3,818.63 per patient-year, with indirect costs accounting for 10% of this value. In 2005, DeLong et al. estimated that the total annual cost of CU in the USA was US\$ 2,047 per patient, with indirect costs accounting for 15.7% of this figure,²¹ which is a higher proportion than observed in our study. Lacour et al. found the mean total direct cost of CSU to be € 2,397 per patient-year, where the greatest expenses were treatment (€ 1,435) and inpatient costs (€ 859). The indirect costs during the 4-week period analyzed were mainly due to presenteeism (€ 421) and loss of work productivity (€ 420).²²

The financial costs of CU without the use of omalizumab were also analyzed in a study conducted in a private Latin American health organization in Buenos Aires, Argentina. The mean annual direct cost per patient was lower than that observed in this study, at US\$ 1,015 ± US\$ 752 (95% confidence interval [CI], 803-2,003).²³

In 2019, Carrilo-Martin et al. demonstrated that higher spending on complementary laboratory tests (mean of US\$ 569 ± 414) did not interfere with the diagnosis and management of CU. This finding suggests that requesting only the necessary exams for each case may be a promising cost-saving approach. Indeed, in our study in Brazil, the mean cost of examinations was much lower.²⁴

A similar study conducted in our institution estimated the mean total annual cost of asthma/rhinitis and respiratory infections at US\$ 1,276.72 per patient, with asthma alone incurring a mean annual cost of US\$ 1,140.94 per patient.²⁵ In this study, none of the patients with asthma were treated with omalizumab.

Recently, an economic analysis conducted in Brazil showed that the addition of omalizumab to standard treatment for uncontrolled severe allergic asthma and to refractory CU is cost-effective at a national level, and could feasibly be incorporated into the private healthcare system.^{26,27} The variables with the greatest impact on total cost of illness were medications (mainly omalizumab) and absenteeism.

Patients with more severe disease often require 4 times the standard dose of antihistamines, or added treatment with omalizumab, which greatly increased the cost of illness. It is important to emphasize that

approximately 60% of “good responders” discontinue antihistamine therapy. Therefore, in complete responders, omalizumab could be considered a single-drug therapy.^{28,29}

When comparing patients treated with omalizumab to the rest of the sample, we observed a significant difference in the costs of transportation, absenteeism, consultations, laboratory tests and medications. This is an important finding, as it suggests that the higher costs observed in patients treated with omalizumab are not only attributed to the drug itself, but also to indirect costs associated with a more severe disease profile, which leads to higher spending on transport, medical consultations, and laboratory testing, as well as greater absenteeism.

Although patients with higher family income have better access to education, only family income remained significantly associated with cost of illness on multivariate analysis. This may be explained by the fact that patients with a higher family income have access to newer and more expensive medications, and are not limited to the antihistamines available in the Brazilian Unified Health System (SUS), such as loratadine and cetirizine. In our study, we also found significant differences in mean family income between patients treated with omalizumab and the remainder of the sample.

On a similar note, a study performed in the United Kingdom revealed that the use of omalizumab as an adjunctive therapy to OC in patients who do not respond to the standard treatment may be a more cost-effective alternative for the National Health Service as compared to continued standard treatment alone.³⁰

Our study had some limitations, such as having been performed in a tertiary care hospital that is also a center of excellence in CU; this may have led to the recruitment of patients with more severe illnesses, whose treatment costs may not reflect that of other health care centers and regions of the country. The assessment of costs related to comorbidities and presenteeism were beyond the scope of this study, but the absence of these variables likely caused our results to underestimate the costs of CU.

Conclusion

CU resulted in significant expenses to the study population. The total estimated mean cost of the illness was US\$ 3,818.63 per patient-year. Higher

household incomes were associated with higher treatment costs. The high medication costs, especially for patients treated with omalizumab, accounted for the greatest share of the economic burden, although this treatment has been shown to be cost-effective for patients with CU refractory to high-dose antihistamine therapy.

References

- 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.
- Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(4):313-21.
- Williams PI, Kavati A, Pilon D, Xiao Y, Zhdanava M, Balp MM, et al. Health care burden and treatment patterns in commercially insured children with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: A real-world study in the United States. *Allergy and asthma proceedings*. 2018;39(3):201-11.
- França AF. Urticária e Angioedema: diagnóstico e tratamento. In: *Urticária e angioedema: diagnóstico e tratamento*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Reivinter; 2013.
- Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(4):306-11.
- Dias GA, Pires GV, Valle SO, França AT, Papi JA, Dortas SD Jr, 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 SD, Valle SOR, Weller K, Santos OLR, Maurer M. Adaptação transcultural do questionário “Urticária Control Test” para o português brasileiro. *International Scientific Journal*. 2017;4(12):167-75.
- Banco Mundial. Poder de paridade de compra (PPP) [Internet]. Available from: <<http://data.worldbank.org/indicador/PA.NUS.PPP>>. Accessed: 01/12/2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. Tabela unificada de procedimentos [Internet]. Available from: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/2018>>. Accessed: 01/12/2018.
- Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). Versão 2016 [Internet]. Available from <<http://www.cremers.org.br/pdf/cbhpmpdf>>. Accessed: 01/12/2018.
- Brasil. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Secretaria-executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Tabela de Medicamentos (Preço de fábrica/Preço Máximo ao consumidor e Preço para Compras Públicas) [Internet]. Available from: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/regulacaodemercado>>. Accessed: 01/12/2018.
- Google Earth-Mapas [Internet]. Available from: <<http://maps.google.com>>. Accessed: 01/12/2018.
- Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP). Boletim anual de preços/Preço médio da gasolina C ao consumidor, segundo grandes regiões e unidades da Federação 2007-2016 [Internet]. Available from: <<http://www.anp.gov.br/arquivos/central-conteudos/anuario-estatistico/2019/2019-anuario-versao-impressao.pdf>>. Accessed: 01/03/2018.

14. Dias GAC, Pires GV, Valle SOR, Dortas Júnior SD, Levy S, França AT, et al. O impacto da urticária crônica na qualidade de vida de pacientes acompanhados em um hospital universitário. *An Bras Dermatol.* 2016;91(6):754-9.
15. Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, Ferreira J, Antunes J, Pina A, et al. Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practice Setting in Portugal: Baseline Results from the Non-Interventional Multicentre AWARE Study. *Acta Med Port.* 2019;32(2):133-40.
16. Weller K, Maurer M, Grattan C, Nakonechna A, Abuzakouk M, Bérard F, et al. ASSURE-CSU: a real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. *Clinical and translational allergy.* 2015;5(1):29.
17. Ledford D, Broder MS, Antonova E, Omachi TA, Chang E, Luskin A. Corticosteroid-related toxicity in patients with chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(6):458-65.
18. Uysal P, Erge D. Effective treatment of different H1-antihistamine-refractory chronic urticaria phenotypes with omalizumab. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(4):250-4.
19. Gonçalo M. Improvements in quality of life and work productivity make omalizumab cost-effective for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):562-3.
20. Maurer M, Houghton K, Costa C, Dabove F, Ensina LF, Giménez-Arnau A, et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):32.
21. DeLong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol.* 2008;144(1):35-9.
22. Lacour JP, Khemis A, Giordano-Labadie F, Martin L, Staumont-Salle D, Hacard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria: unsatisfactory treatment and healthcare resource utilization in France (the ASSURE-CSU study). *Eur J Dermatol.* 2018;28(6):795-802.
23. Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Morelo Torres C. Direct Medical Costs of Chronic Urticaria in a Private Health Organization of Buenos Aires, Argentina. *Value Health Reg Issues.* 2016;11:57-59.
24. Carrillo-Martin I, Dudgeon MG, Chamorro-Pareja N, Haehn DA, Rivera-Valenzuela MG, Spaulding AC, et al. Cost-Utility of Routine Testing in Chronic Urticaria/Angioedema: A Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2823-32.
25. CostafSilva E, Rufino R, Bregman M, Araújo DA, Costa C. Economic costs of asthma in Brazil: a one year real life study in outpatient setting. *World Allergy Organ J.* 2015; 8(Suppl 1):A4.
26. Sano F, Ensina LFC, Rubini NPM, Solé D. Avaliação de custo-efetividade e impacto orçamentário do tratamento adicional de omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave não controlada. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(1):37-50.
27. Ensina LFC, Sano F, Silva EK, Rubini NPM, Solé D. Omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea: análise de custo-efetividade e impacto orçamentário. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(1):51-63.
28. Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A, Gonçalo M. Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(7):735-42.
29. Kulthanan K, Chaweeikulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):586-99.
30. Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp MM, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(8):815-27.

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

Corresponding author:
Priscilla Filippo Alvim de M. Santos
E-mail: pri.80@globo.com



Metotrexato em crianças e adolescentes com dermatite atópica: série de casos

Methotrexate in children and adolescents with atopic dermatitis: a case series

Alana Ferraz Diniz¹, Dayanne Mota Veloso Bruscky¹, Ana Carla Augusto Moura Falcão¹,
Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo¹, Décio Medeiros Peixoto¹,
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele que nas suas formas moderadas e graves afeta profundamente a qualidade de vida dos seus portadores e familiares. O metotrexato tem sido indicado *off-label* para casos graves e refratários em crianças e adolescentes, pois é uma opção terapêutica acessível e de baixo custo. Existe uma escassez de publicações envolvendo a medicação, sobretudo na faixa etária pediátrica. **Objetivo e método:** O presente estudo busca avaliar as características clínicas das crianças e adolescentes em uso atual ou prévio de metotrexato para tratamento de dermatite atópica moderada ou grave. Foram incluídos 10 pacientes, 60% do gênero masculino, mediana de idade no início do metotrexato de 14 anos (variando de 3 a 18 anos), e mediana do tempo de evolução da dermatite atópica de 14 anos (variando de 3 a 17 anos). Rinite alérgica e asma em 100% e 50% casos, respectivamente, e transtornos psíquicos em 60%. **Resultados:** Seis pacientes obtiveram melhora clínica com mediana de tempo de 9 meses (variando de 4 a 14 meses) e mediana do *Scoring Atopic Dermatitis* inicial de 50,5 (IIQ 13,8) e de 32,5 (IIQ 24,3) após 12 a 15 meses de tratamento. Efeitos adversos foram observados em 20% dos casos, e suspensão do metotrexato em apenas um paciente. **Conclusão:** Nesta série de casos com dez pacientes houve melhora clínica em seis, com poucos efeitos adversos, sendo uma alternativa terapêutica válida.

Descritores: Dermatite atópica, metotrexato, criança, adolescente.

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease of the skin that in its moderate and severe forms profoundly affects the quality of life of patients and their families. Methotrexate has been used *off-label* for severe and refractory cases in children and adolescents, as it is an affordable and low-cost therapeutic option. There is a lack of publications addressing this medication, especially in the pediatric age group. **Objective and method:** The present study seeks to evaluate the clinical characteristics of children and adolescents in current or previous use of methotrexate for the treatment of moderate or severe atopic dermatitis. Ten patients were included, 60% were male, median age at the beginning of methotrexate use was 14 years (ranging from 3 to 18 years), and median time of course of atopic dermatitis was 14 years (ranging from 3 to 17 years). Allergic rhinitis and asthma were found in 100% and 50% of cases, respectively, and mental disorders in 60%. **Results:** Six patients achieved clinical improvement with a median time of 9 months (ranging from 4 to 14 months) and a median score in the initial *Scoring Atopic Dermatitis* of 50.5 (interquartile range, 13.8) and 32.5 (interquartile range, 24.3) after 12 to 15 months of treatment. Adverse effects were reported in 20% of cases, and methotrexate discontinuation in only one patient. **Conclusion:** In this case series of ten patients, methotrexate led to clinical improvement in six patients with few adverse effects, thus being a valid therapeutic alternative.

Keywords: Atopic dermatitis, methotrexate, child, adolescent.

Introdução

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele com prevalência média no Brasil de 6,8% para escolares, 4,7% para adolescentes

e até 18% dos casos são considerados graves^{1,2}. Afeta profundamente a qualidade de vida dos seus portadores e familiares, principalmente em razão do

1. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia Clínica - Recife, PE, Brasil.

Submetido em: 02/11/2020, aceito em: 27/11/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):458-63.

prurido cutâneo, dos distúrbios do sono e do estigma social^{3,4}.

Quando o acometimento cutâneo é significativo, o impacto na qualidade de vida dos pacientes pediátricos é comparado a outras doenças crônicas, como fibrose cística e encefalopatia hipóxico-isquêmica não progressiva, e estudos ressaltam a associação com transtorno de ansiedade e depressão, déficit de atenção e hiperatividade nas crianças e, inclusive, suicídios em adolescentes⁴⁻⁷. Acrescente-se que a repercussão social da doença moderada e grave é exacerbada pelo fato dos custos com o tratamento da dermatite atópica poderem ser substanciais⁸.

O metotrexato tem sido indicado *off-label* para casos graves e refratários na pediatria, pois é uma opção terapêutica acessível, de baixo custo, e assim algumas vezes é considerada para a criança ou adolescente com dermatite atópica⁹⁻¹². Os efeitos adversos incluem fibrose pulmonar, estomatites, citopenias, aumento do risco infeccioso e intolerância

gastrointestinal (sendo mais comuns náuseas) e elevação das enzimas hepáticas^{10,11}.

Um estudo randomizado controlado para tratamento de dermatite atópica grave em crianças comparou a ciclosporina com metotrexato e ambas foram consideradas efetivas¹³. Existe uma escassez de publicações, sobretudo na faixa etária pediátrica, e apenas pequenos estudos têm avaliado a eficácia e segurança clínica do uso do metotrexato no grupo citado^{6,11,14}. O presente estudo busca avaliar as características clínicas das crianças e adolescentes em uso atual ou prévio de metotrexato para tratamento de dermatite atópica moderada ou grave.

Relatos dos casos

As características da série de casos estudada, os antecedentes pessoais e as particularidades do uso do metotrexato estão apresentados sumariamente nas Tabelas 1, 2 e 3. Incluídos 10 pacientes, 6 do

Tabela 1

Dados demográficos de 10 pacientes com dermatite atópica em uso de metotrexato

Características	Valor
Sexo, n (%)	
Masculino	6 (60%)
Feminino	4 (40%)
Tempo de evolução da dermatite atópica (mediana)	14 anos (variando de 3 a 17 anos)
Idade de início do metotrexato (mediana)	14 anos (variando de 3 a 18 anos)
Comorbidades alérgicas, n (%)	
Rinite alérgica	10 (100%)
Asma	5 (50%)
Transtornos psiquiátricos, n (%)	
Transtorno de ansiedade e depressão	4 (40%)
Transtorno <i>borderline</i>	1 (10%)
TDAH ^a	1 (10%)
Histórico de tratamento sistêmico prévio, n (%)	
Ciclosporina	2 (20%)
Ciclosporina e micofenolato	1 (10%)
Motivo da suspensão da ciclosporina, n (%)	
Elevação da pressão arterial e infecção grave	1 (10%)
Ausência de resposta clínica	1 (10%)
Indisponibilidade da medicação	1 (10%)
Motivo da suspensão do micofenolato, n (%)	
Ausência de resposta clínica	1 (10%)

^a TDAH = Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

sexo masculino, com mediana de idade no início do metotrexato de 14 anos (variação de 3 a 18 anos) e mediana do tempo de evolução da doença de 14 anos (variação de 3 a 17 anos). Doenças alérgicas associadas como rinite ocorreram em todos os casos, enquanto a asma esteve presente em 5 pacientes, e em 6 havia diagnóstico de transtornos psíquicos associados (quatro com transtorno de ansiedade e depressão, um com transtorno *borderline*, e um com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade). Três pacientes foram submetidos a tratamentos sistêmicos prévios, dos quais todos fizeram uso de ciclosporina e apenas um paciente fez uso de micofenolato mofetil. A ciclosporina foi suspensa por elevação da pressão arterial e infecção grave em um paciente, e por ausência de resposta em outro paciente. O micofenolato

mofetil foi suspenso por ausência de melhora clínica após dois anos de uso.

O motivo da indicação do metotrexato foi efeito adverso e falha terapêutica da terapia imunossupressora em dois casos, e indicado nos demais pacientes pelo custo da medicação e acessibilidade. Todos os pacientes realizaram reposição de ácido fólico e exames laboratoriais de controle a cada 3 meses, a dose inicial foi de 0,2 mg/kg/semana progredindo 0,7 mg/kg/semana (máximo de 25 mg/semana), sendo o ajuste de doses realizado de acordo com a evolução clínica, SCORAD e ausência de efeitos adversos. A terapia básica com hidratação e controle de fatores exacerbantes foi mantida, e os pacientes fizeram uso de corticoterapia tópica e antibioticoterapia sistêmica, quando necessário.

Tabela 2

Avaliação do uso do metotrexato de 10 pacientes com dermatite atópica

Características	Valor
Motivo da indicação do metotrexato, n (%)	
Custo e disponibilidade da medicação	8 (80%)
Falha de tratamento e/ou efeitos adversos	2 (20%)
Efeitos adversos do metotrexato, n (%)	
Queda de cabelo	1 (10%)
Alterações de comportamento	1 (10%)
Melhora clínica, n (%)	6 (60%)
Avaliação da resposta	
SCORAD do início do tratamento (mediana/ IIQ)	50,5/13,8
SCORAD com 12 a 15 meses (mediana/ IIQ)	32,5/24,3
Tempo para alcançar melhora clínica (mediana)	9 meses (variando de 4 a 14 meses)
Suspensão do metotrexato, n (%)	
Efeito adverso	1 (10%)
Indisponibilidade da medicação	1 (10%)
Melhora clínica	1 (10%)
Indicação de Dupilumabe	3 (30%)
Cultura de lesão cutânea, n (%)	
Não coletada	4 (40%)
Coletada	6 (60%)
Positiva para <i>Staphylococcus aureus</i>	3 (30%)
Positiva para <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (10%)
Positiva para <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i>	1 (10%)
Positiva para <i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (10%)
Piodermites, n (%)	4 (40%)

Melhora clínica foi observada em 6 pacientes com mediana de tempo para alcançá-la de 9 meses (variação de 4 a 14 meses), e a mediana do SCORAD inicial caiu de 50,5 (IIQ 13,8) para 32,5 (IIQ 24,3) após 12 a 15 meses de tratamento.

Não foram registrados episódios infecciosos graves nestes 10 pacientes. Durante o período analisado, seis pacientes realizaram cultura de lesão cutânea, das quais três foram positivos para *Staphylococcus aureus*, um foi positivo para *S. aureus* associado a *Streptococcus pyogenes* (o mesmo paciente apresentou culturas positivas isoladamente para *S. aureus*), outro foi positivo para *Klebsiella pneumoniae spp pneumoniae* e outro para *Acinetobacter baumannii*. Quatro pacientes apresentaram piora das lesões cutâneas compatíveis com piodermites.

Efeitos adversos foram observados em dois pacientes, relatados queda de cabelo e alteração de comportamento. Em relação à alteração de comportamento, uma paciente apresentou irritabilidade excessiva e humor depressivo, com piora cerca de 12 a 24h após a ingestão da medicação e desaparecimento dos sintomas após suspensão do metotrexato.

Até a finalização do estudo, sete pacientes continuavam a fazer uso do metotrexato e a indicação de imunobiológico ocorreu em três pacientes.

Discussão

O metotrexato tem sido frequentemente prescrito em crianças apesar dos estudos limitados nessa faixa etária¹⁴. Purvis e cols., em estudo observacio-

Tabela 3

Distribuição de 10 pacientes com dermatite atópica em uso de metotrexato

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	M	F	M	M	F	F	M	M	M	F
Comorbidades	RA	RA AS	RA	RA AS	RA	RA AS	RA AS	RA AS	RA	RA
Transtornos psiquiátricos	–	–	–	AD	AD	TB	TD	AD	–	AD
Tempo de evolução da doença (anos)	11	8	14	7	20	19	4	16	5	18
Idade de início do MTX (anos)	11	16	14	7	18	16	4	15	3	14
SCORAD inicial	51	26	43	55	50	56	40	64	53	40
Melhora clínica	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Efeitos adversos ao MTX	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Suspensão do MTX	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Motivo da suspensão do MTX	MC	–	–	–	–	–	–	–	EA	FA
Indicação de dupilumabe	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
Culturas de lesão cutânea	NC	NC	ST	ST SP	ST	ST	NC	KP	AB	NC

M = masculino, F = feminino, RA = rinite alérgica, AS = asma, AD = Transtorno de ansiedade e depressão, TB = Transtorno *borderline*, TD = Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, MC = melhora clínica, EA = efeito adverso, FA = falta de adesão, ST = *Staphylococcus aureus*, SP = *Streptococcus pyogenes*, KP = *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, AB = *Acinetobacter baumannii*, NC = não coletou, MTX = metotrexato.

nal descritivo publicado em 2019, mostraram que o uso de metotrexato para dermatite atópica grave em crianças e adolescentes foi efetivo em 83% dos casos⁷. Da mesma forma, Anderson e cols. também em 2019, mostraram efetividade de 76,4%⁶. Taieb e cols. e Deo e cols. mostraram 53% e 75% de melhora respectivamente, e, em consonância com a literatura, observamos melhora clínica em seis pacientes^{9,15}.

A taxa de efeitos adversos com o uso do metotrexato nessa faixa etária mostrou-se bastante variável entre os estudos com metodologia semelhante (de 9% a 50,9% dos pacientes), com suspensão da droga em apenas uma pequena parcela dos casos, principalmente por alterações hematológicas, náuseas e alterações de enzimas hepáticas^{6,7,9,15}. O nosso estudo mostrou casuística de eventos adversos dentro do encontrado na literatura, levando à descontinuação da medicação em apenas um paciente, ressaltando a boa tolerabilidade do metotrexato neste grupo de crianças. É interessante observar que nenhum paciente do estudo apresentou os efeitos adversos mais comuns relatados do metotrexato. Talvez o controle laboratorial rigoroso, o aumento da dose condicionada a resultados laboratoriais dentro da normalidade e o seguimento regular desses pacientes foram determinantes para esse achado.

Dvorakova e cols., em estudo retrospectivo, observaram que o metotrexato tinha um início de ação mais longo do que a ciclosporina, mas com tempo livre de doença maior após suspensão da droga e o tempo médio para o primeiro sinal de melhora foi de 11,3 semanas, variando de 3 a 24 semanas¹⁴. Em nossos pacientes a mediana de tempo para melhora clínica foi em torno de nove meses, e todos iniciaram com doses mínimas da medicação, com ajuste gradual.

Um ponto notável no acompanhamento dos pacientes portadores de dermatite atópica são as infecções cutâneas, mais frequentes do que na população em geral. As infecções podem levar a exacerbações, falhas terapêuticas e dificuldade de controle de doença, sobretudo no contexto do desenvolvimento de superantígenos². Os agentes mais comumente discutidos são o *S. aureus*, presente em mais de 90% dos pacientes com dermatite atópica, e os fungos, sobretudo do gênero *malassezia*^{2,5}. Em estudo de Anderson e cols., foi observado que 47% dos pacientes adquiriram pelo menos uma infecção cutânea enquanto tomavam metotrexato, sendo o agente mais encontrado o *S. aureus*⁶. Nossos pacientes seguiram essa tendência, pois o *S. aureus* foi o agente mais encontrado, associado ou isoladamente.

Conclusão

Nesta série de casos com 10 pacientes houve melhora clínica em 6, com poucos efeitos adversos, sendo assim uma alternativa terapêutica a ser considerada nesta faixa etária. As limitações deste estudo estão relacionadas à pequena amostragem e à obtenção de dados a partir de prontuários. Entretanto, corrobora para a necessidade de ensaios clínicos que envolvam metotrexato no tratamento sistêmico da dermatite atópica em crianças e adolescentes, o que vai possibilitar melhor compreensão dos seus efeitos e aplicabilidade, tendo em vista o impacto social, financeiro e psíquico desta doença.

Referências

- Hanifin JM, Reed ML, Drake LA, Koo J, Lebwohl MG, Leung DYM, et al. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis*. 2007;18(2):82-91.
- Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2017;1(2):131-56.
- Brar KK, Nicol NH, Boguniewicz M. Strategies for Successful Management of Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019;7(1):1-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.021>.
- Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019;123(2):144-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.04.020>
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10023):1109-22. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
- Anderson K, Putterman E, Rogers RS, Patel D, Treat JR, Castelo-Soccio L. Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):298-302.
- Purvis D, Lee M, Agnew K, Birchall N, Dalziel SR. Long-term effect of methotrexate for childhood atopic dermatitis. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(12):1487-91.
- Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2018;120(1):10-22.e2. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.10.039>.
- Taieb Y, Baum S, Ben Amitai D, Barzilai A, Greenberger S. The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2019;30(3):240-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2018.150886>.
- Awasthi S, Rothe MJ, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* [Internet]. 2015;33(6):594-604. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.09.002>.
- Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2017;1(2):131-56.
- Puig L. Methotrexate: New therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(6):583-9.

13. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: A multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013;172(3):351-6.
14. Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(5):528-34.
15. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):1037-41.

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

Correspondência:
Alana Ferraz Diniz
E-mail: alanafdiniz@gmail.com

Characterization of the sensitization profile of bee venom allergic patients – Association with the severity of reaction?

Caracterização do perfil de sensibilização molecular de doentes alérgicos à picada de abelha - Associação com a gravidade da reação?

Catarina Coutinho¹, Fernando Pineda², Miriam Castillo², Elisa Pedro¹, Maria Conceição Pereira-Santos^{3,4}

ABSTRACT

Introduction: Bee venom (BV) allergy, a common cause of anaphylaxis in adults, is often associated with severe reactions. The use of component-resolved diagnostics (CRD) increases diagnostic accuracy. **Objectives:** To characterize the sensitization profile of BV allergic patients and a possible correlation with the severity of reaction. **Materials and methods:** We selected patients with a clinical history of BV allergy, positive skin tests, and specific IgE (sIgE) for BV. The allergenic profile was analyzed by both CRD and Western blot using a well-defined and properly characterized BV extract. **Results:** Forty-four patients were included, 30 (68.2%) were men. Mean age was 48.9 (SD 17.9) years. Eleven (25%) had large local reactions (LLRs) and 33 (75%) had systemic sting reactions (SSRs). One patient with negative sIgE for BV had positive sIgE for Api m 1, Api m 5, and Api m 10. The sensitization frequency for BV, Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 5, and Api m 10 was 97.7%, 75%, 47.7%, 20.5%, 40.9%, and 61.4%, respectively. Five patients (11.4%) were sensitized to all BV components. CRD association showed that 5 patients (11.4%) were sensitized only to Api m 1, 8 (18.2%) to Api m 1/Api m 3/Api m 10, and 16 (36.6%) to Api m 1/Api m 10. Twenty-eight patients (84.8%) with SSRs were sensitized to Api m 1, and concomitant sensitization to Api m 1/Api m 10 was detected in 20 (60.6%). There was a significant difference in Api m 1 between patients with LLRs and SSRs ($p = 0.0104$). Similar profiles were identified by Western blot analysis, with relevance for the detection of Api m 6 in 28 (64%) and Api m 4 in 16 (36%) patients. **Conclusion:** The analysis of the sensitization profile using CRD and the association of several of these components can increase diagnostic accuracy in BV allergy. Our data showed that concomitant sensitization to Api m 1 and Api m 10, detected by both CRD and electrophoretic profile, may be associated with SSRs. We emphasize the identification of sensitization to Api m 6 in >50% of patients, which may be considered a major allergen, and to Api m 4, which may be related to reactions during BV immunotherapy.

Keywords: Allergy, bee venom, systemic sting reaction, large local reaction, molecular diagnosis, Western blot.

RESUMO

Introdução: A alergia ao veneno de abelha (VA) é uma causa frequente de anafilaxia em adultos e está muitas vezes associada a reações graves. O diagnóstico por componentes moleculares (CRD) contribui para uma melhor caracterização desta alergia. **Objetivos:** Caracterização do perfil de sensibilização molecular de doentes alérgicos ao veneno de abelha e possível correlação com a gravidade da reação. **Material e métodos:** Selecionaram-se doentes com história de alergia a VA, testes cutâneos e IgE específica (sIgE) positivos para VA. Avaliou-se o perfil alergênico por CRD e por *Western Blot*, utilizando extrato de VA bem caracterizado. **Resultados:** 44 doentes, 30 (68,2%) sexo masculino. Média de idades 48,9 ± 17,9 anos, 11 (25%) com reações locais exuberantes e 33 (75%) com reações sistêmicas à picada (SSR). Um doente tinha sIgE negativa para VA, mas Api m 1, Api m 5 e Api m 10 positivas. A frequência de sensibilização para VA, Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 5 e Api m 10 foi 97,7%; 75%; 47,7%; 20,5%; 40,9% e 61,4%, respectivamente. Cinco (11,4%) doentes estavam sensibilizados a todos os componentes. Por associação de CRD, detectaram-se 5 (11,4%) doentes sensibilizados apenas a Api m 1, 8 (18,2%) a Api m 1/Api m 3/Api m 10, e 16 (36,6%) a Api m 1/Api m 10. Vinte e oito (84,8%) doentes com SSR tinham Api m 1 positiva e 20 (60,6%) tinham Api m 1/Api m 10 simultaneamente positivas. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa para a Api m 1 entre doentes com reações locais exuberantes e sistêmicas ($p = 0,0104$). Os perfis detectados por *Western Blot* foram semelhantes, de referir, à detecção de Api m 6 em 28 (64%) e Api m 4 em 16 (36%) dos doentes. **Conclusão:** A análise do perfil de sensibilização através de CRD e a sua associação aumentam a precisão do diagnóstico de alergia a VA. Sensibilização simultânea a Api m 1 e Api m 10 identificados tanto por CRD como por perfil eletroforético, pode estar associada à ocorrência de SSR. Destaca-se a sensibilização a Api m 6 em > 50% dos doentes, podendo ser considerado um alergénio major, e a Api m 4, possivelmente associado a reações durante a imunoterapia com VA.

Descritores: Alergia, veneno de abelha, reação local exuberante, reação sistêmica à picada, diagnóstico molecular, *Western Blot*.

1. Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

2. Laboratório Diater, Laboratorio Aplicaciones Madrid, Madrid, Espanha.

3. Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

4. Lab Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina, Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Submitted: 11/27/2020, accepted: 12/05/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):464-70.

Introduction

Insect stings by Hymenoptera species are very common. From 56.6 to 94.5% of the general population has been stung at least once in their lifetime.¹ Hymenoptera venom allergy often presents as large local or systemic reactions and is reported as one of the leading causes of anaphylaxis in adults.^{2,3} In Europe, it has a prevalence of 20%,^{4,5} and more than 95% of allergic reactions are to honeybee (*Apis mellifera*) stings, which are potentially fatal.

Bee venom immunotherapy (bVIT) is a well-established therapy with an efficacy of 77-84%.¹ It has been shown to improve the quality of life of patients with systemic sting reactions (SSRs),⁶ and more importantly, to prevent life-threatening reactions following an accidental sting.⁷

In the past, the diagnosis and treatment decisions in bee venom (BV) allergy were based on clinical history (a past SSR), positive skin tests, and specific IgE (sIgE) for the whole venom extract. However, in some patients with a history of anaphylactic reactions, skin tests are negative, sIgE is undetectable, and, frequently, the causative insect cannot be identified. Currently, the use of component-resolved diagnostics (CRD) allows a more accurate diagnosis. CRD uses purified native or recombinant allergens to detect IgE sensitivity to individual allergen molecules, thus allowing the discrimination between primary sensitization and cross-reactivity,⁸ particularly in patients with sensitization to both honeybee and wasp venom.

The best characterized venom is that of honeybee (*Apis mellifera*). Twelve allergens have been identified,⁹ and the main ones are phospholipase A2 (Api m 1), which is the most potent allergen, and hyaluronidase (Api m 2), both considered major allergens; together with melittin (Api m 4), they make up most of the dry weight of the venom. The basic peptide melittin (Api m 4) is considered to be an allergen of low prevalence. However, its relevance has recently been demonstrated, and it has been proposed as a biomarker of poor tolerance in patients at the initial stages of bVIT.¹⁰⁻¹² The other allergens are present but in much less quantity. They have also been identified as relevant and include acid phosphatase (Api m 3), dipeptidyl peptidase IV (Api m 5), and icarapin (Api m 10). Icarapin is a BV allergen with great relevance in diagnosis, which may be underrepresented in some therapeutic extracts.^{10,13}

The present study aimed to characterize the sensitization profile of BV allergic patients by using CRD and to investigate a possible correlation between the sensitization profile and the severity of reaction.

Materials and methods

We conducted a retrospective study of patients aged >12 years with a clinical history of recurrent anaphylaxis after a bee sting, not subjected to bVIT, with large local reactions (LLRs), defined as edema with an average extension of >10 cm in diameter persisting for at least 24 hours, or grade I to IV SSRs (according to Muller Classification¹⁴) after a bee sting, and with positive skin tests and/or sIgE (>0.35 kU/L) for the whole BV extract who were followed up in the Immunoallergology Outpatient Clinic of Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário of North Lisbon.

Exclusion criteria were pregnancy, age ≤12 years, and presence of acute disease.

Data were anonymized to ensure confidentiality. The study protocol was approved by the Ethical Board of Centro Académico de Medicina of Lisbon - Centro Hospitalar Universitário of North Lisbon (approval number 18/19). Written informed consent was obtained from each study participant.

Skin tests

Skin tests with BV extracts were performed according to the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) guidelines¹ with Bial-Aristegui/Roxall® extracts at least 4 weeks after the last sting reaction. The skin prick tests were performed using a concentration of 100 µg/mL with both a negative control (0.9% NaCl) and a positive control (histamine 10 mg/mL). Intradermal tests were performed with increasing concentrations from 0.001 to 1 µg/mL, as well as a negative control.

Evaluation of sIgE

We determined the sIgE antibody levels to the whole BV extract and the recombinant allergens phospholipase A2 (Api m 1), hyaluronidase (Api m 2), acid phosphatase (Api m 3), dipeptidyl peptidase IV (Api m 5), and icarapin (Api m 10) using an immunoenzymatic assay (ImmunoCAP 100™; Thermo Fisher Diagnostics, Uppsala, Sweden), according to the manufacturer's instructions. Values ≥0.35 kU/L were considered positive.

We also analyzed the allergenic profile by IgE-Western blotting with a well-defined and properly characterized BV extract which contained the following allergens and their relative abundances (%): Api m 1 (30%), Api m 2 (1.37%), Api m 3 (0.17%), Api m 4 (35.34%), Api m 5 (1.47%), Api m 6 (3.87%), Api m 7 (2.41%), Api m 8 (0.23%), Api m 9 (0.63%), Api m 10 (1.26%), and Api m 11 (1.50%). We used proteomic tools, including in-gel digestion and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)¹⁵, and the resulting gels were transferred to polyvinylidene fluoride (PVDF) membranes using the Trans-Blot Turbo™ Transfer System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). The binding of IgE antibodies to allergens was analyzed by Western blotting individual patients' sera and anti-human IgE peroxidase conjugate (Southern Biotech, Birmingham, AL, USA). Chemiluminescence detection reagents (Western Lightning® Plus-ECL; Perkin Elmer, Waltham, MA, USA) were added according to the manufacturer's instructions. IgE-binding bands were identified using Bio-Rad Diversity Database software.

Statistical analysis

Student's *t* test and Wilcoxon test were used to compare differences between variables. Data were analyzed in GraphPad Prism®, version 5.01 (San Diego, CA, USA). A *p*-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Forty-four patients were included in the study, 9 were beekeepers. Most patients were men (*n*=30; 68.2%), and mean patient age was 48.9 (SD 17.9) years (ranging from 13 to 82 years). Almost all patients (*n*=43; 97.7%) had positive sIgE for the whole BV extract. The one patient with negative sIgE for BV had positive sIgE for the molecular components Api m 1, Api m 5, and Api m 10. Most patients, including beekeepers, reported SSRs (*n*=33; 75%).

Regarding the concentrations of BV components, the whole BV extract showed the highest concentration (median 7.1 [IQR 1.6-16.3]), followed by Api m 1 (median 1.6 [IQR 0.3-7.5]), Api m 2 (median 0.2 [IQR 0-3.3]), Api m 3 (median 0 [IQR 0-0.3]), Api m 5 (median 0.2 [IQR 0-2.8]), and Api m 10 (median 0.7 [IQR 0.1-2.4]) (Figure 1A).

Regarding the sensitization profile of the study population, patients were also more frequently sensitized to the whole BV extract (*n* = 43; 97.7%), followed by Api m 1 (*n* = 33; 75%), Api m 10 (*n* = 27; 61.4%), Api m 2 (*n* = 21; 47.7%), Api m 5 (*n* = 18; 40.9%), and Api m 3 (*n* = 9; 20.5%) (Figure 1B).

The evaluation of a single species-specific recombinant allergen may be limited in the diagnosis of BV allergy. In our study, all patients were sensitized to at least 1 component, and 5 patients (11.4%) were sensitized to all of them. Also, 5 patients (11.4%) were sensitized only to Api m 1, but the

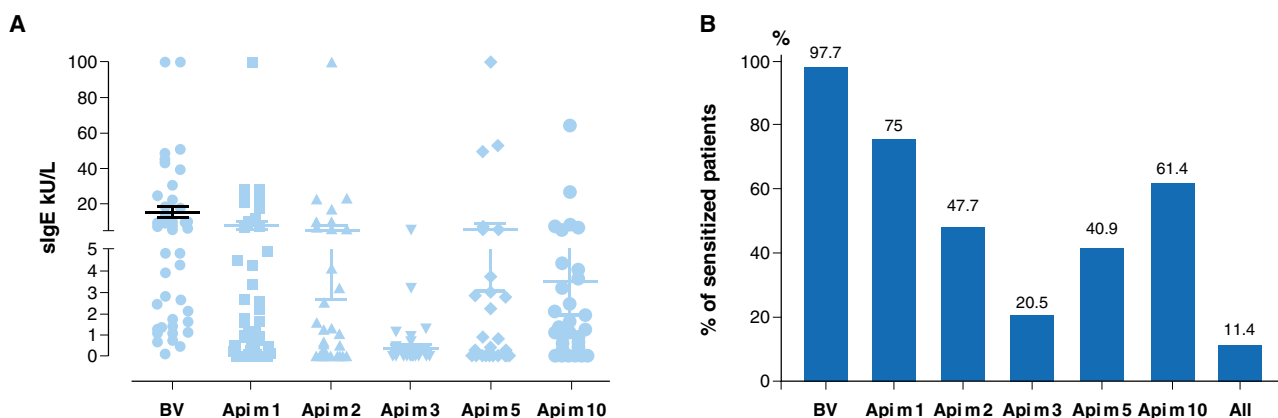


Figure 1

A - Mean concentrations of the whole extract and molecular components of bee venom (BV); **B** - Frequency of sensitization to each of the molecular components of BV

combination of Api m 1 and Api m 10 allowed the detection of sensitization in 16 patients (36.6%) and the combination of Api m 1, Api m 3, and Api m 10 allowed detection in 8 patients (18.2%).

We analyzed whether the type of reaction (LLR or SSR) could be associated with the sensitization profile. Eleven patients (25%) reported LLR with a bee sting; of these, 4 were women and mean age was 57.3 (SD 16.5) years. These patients had higher sIgE levels for the whole BV extract, Api m 2, and Api m 5, with mean values of 14.5, 10.5, and 11.1 kU/L, respectively. Thirty-three patients (75%) reported SSR; of these, 9 were beekeepers, 10 were women, and mean age was 46.1 (SD 17.6) years. Most of these patients were sensitized to Api m 1 ($n = 28$; 84.8%). However, it is important to note that concomitant sensitization to Api m 1 and Api m 10 was detected in 20 patients (60.6%). These patients also had higher mean sIgE levels for the whole BV extract (15.2 kU/L) and for Api m 1 (9.6 kU/L), Api m 5 (4.3 kU/L), and Api m 10 (4.2 kU/L). There was a statistically significant difference ($p = 0.0104$) in sIgE levels for Api m 1 between patients with LLRs and SSRs (Figure 2).

The results of the Western blot analysis of allergenic profile are shown in Figure 3A. The allergenic profiles were similar to those detected by

CRD (ImmunoCAP™): patients were more frequently sensitized to Api m 1 ($n = 33$; 75%) and Api m 10 ($n = 27$; 61.4%), followed by Api m 2 ($n = 18$; 40.9%), Api m 5 ($n = 13$; 29.5%), and Api m 3 ($n = 10$; 27.7%). Nevertheless, the Western blot analysis identified more than half of these patients ($n=28$; 63.6%) sensitized to Api m 6 and 10 (22.7%) and to Api m 4 (Figure 3B). These results are similar to those reported by Vega-Castro et al.¹⁵ in Spain.

Discussion

Our results showed that the sIgE levels for the molecular components Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 5, and Api m 10 add value to the diagnosis of BV allergy. In line with previous reports,^{10,16} we showed that the evaluation of more than one molecular component can increase diagnostic accuracy, since the number of identified patients increased with the analysis using combinations: the combination of Api m 1, Api m 3, and Api m 10 detected 8 patients (18.2%) and, even more relevant, the combination of Api m 1 and Api m 10 detected 16 patients (36.6%).

In BV allergic patients, sensitization to Api m 1 ranges from 57 to 97%.^{10,17-20} Our study found that 75% were sensitized to Api m 1, which is in agreement

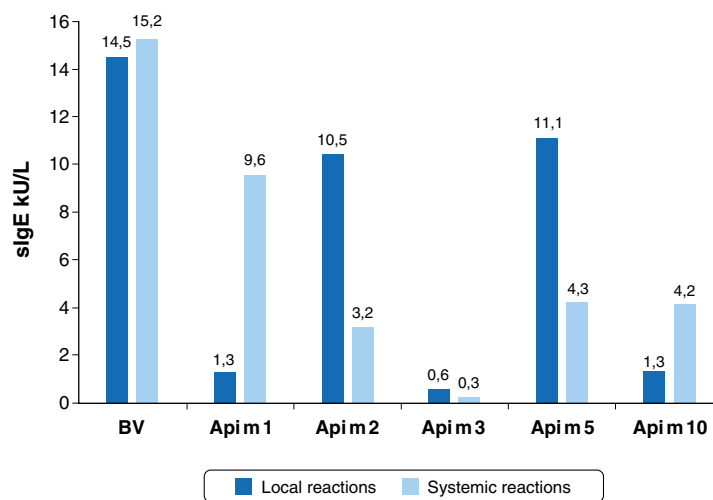


Figure 2

Sensitization profile of patients with large local vs systemic sting reactions

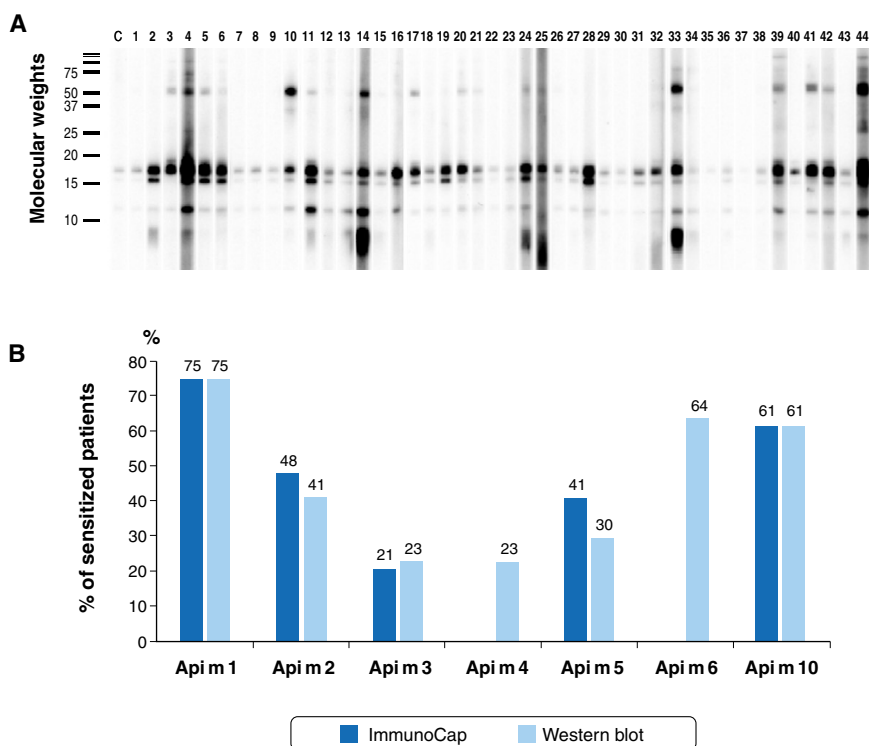


Figure 3

A - Allergenic profile by Western blot analysis in 44 patients; **B** - Comparison between the allergenic profile of the 44 patients as identified by ImmunoCAP™ and by Western blot

with data reported in the literature. Sensitization to Api m 2 ranges from 46 to 52%,^{10,17,20} and a rate of 47.7% was found in the present study. Regarding Api m 3 and Api m 5, 20.5% and 40.9% of our patients, respectively, were sensitized to them, rates below those reported in previous studies (38 to 50%^{10,21} and 58 to 60%,^{10,22} respectively). Sensitization to Api m 10 was present in 61.7% of our patients, which is above the rates reported in previous studies (49 to 52%^{10,13}).

Acid phosphatase (Api m 3), icarapin (Api m 10), and, with less expression, melittin (Api m 4) allow the diagnosis of bee sensitization in individuals with negative test to Api m 1. In their absence, it would be considered primary sensitization to wasp venom.¹³ In recent years, recombinant BV allergens, such as Api m 4, have been suggested to be associated with a higher frequency of SSRs during bVIT induction,^{23,24} or with lower effectiveness of bVIT, such as Api m 10.²⁵

Concomitant sensitization to Api m 1 and Api m 10 was associated with the occurrence of SSRs, which is in accordance with the fact that phospholipase

A2 (Api m 1) is considered a major species-specific venom allergen.¹⁰ There was a statistically significant difference ($p = 0.0104$) in sIgE levels for Api m 1 between patients with LLRs and SSRs. In patients with LLRs, Api m 2 and Api m 5, which are non-species-specific components, showed higher sIgE levels, suggesting that the reaction may have occurred due venom toxicity.

More than half of our patients had positive sIgE results for Api m 10, a major BV allergen, which was also associated with the occurrence of SSRs. In our study, 60.6% of patients with SSR had positive results for both Api m 1 and Api m 10. According to the literature, patients with higher sIgE levels for Api m 10 are potentially at increased risk of treatment failure because this allergen is underrepresented or absent in almost all bVIT preparations.^{13,25,26} Frick et al.²⁵ and Pereira Santos et al.²⁷ showed that patients with increased sIgE levels for Api m 10 were mostly non-responders to bVIT, indicating that sensitization to Api m 10 is the best discriminator of treatment failure.

In the present study, sensitization to Api m 6 was present in more than half of the patients analyzed by Western blot, which may be considered a major allergen. Kettner et al.²⁸ also identified Api m 6 in 42% of BV allergic patients. Sensitization to Api m 4 was present in 28 (of 44) patients analyzed by Western blot. This allergen has gained importance after its association with the occurrence of SSRs during the build-up phase of bVIT.^{23,24}

The present study has limitations that need to be addressed. It is a retrospective study, with a small sample size. Nevertheless, the study is of added interest because it shows the association of double positivity for the 2 more prevalent recombinant allergens in our Portuguese BV allergic patients, Api m 1 and Api m 10, with the severity of reaction. Additionally, by Western blot analysis, we also identified Api m 6 as a potential major allergen in a well-characterized population of BV allergic patients.

We hope that our results can extend the knowledge of recombinant allergens, since these findings could have potential implications for the diagnosis and treatment of severe BV allergic patients.

Conclusion

This study demonstrated that the analysis of the sensitization profile using molecular components increases diagnostic accuracy in BV allergic patients, allowing a possible correlation with the severity of reaction. Concomitant sensitization to Api m 1 and Api m 10 may be associated with SSRs. We emphasize the identification of sensitization to Api m 6 in more than half of our BV allergic patients, so it may be considered a major allergen. Also relevant is the identification of sensitization to Api m 4, as it may be related to a higher frequency of adverse reactions to bVIT. Further studies are needed to compare the different sensitization profiles in BV allergic patients and their correlation with the severity of reaction.

References

1. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744-64.
2. Bonifazi F, Bilò BM. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:330-7.
3. Worm M, Scherer K, Lang R, Cardona V. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(4):1397-404.
4. Tavares B. Alergia a veneno de himenópteros: novos métodos de diagnóstico. *Acta Med Port*. 2005;18(6):445-52.
5. Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(3):342-65.
6. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera venom allergy: Management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(3):180-205.
7. Sánchez-Machín I, Moreno C, González R, Iglesias-Souto J, Pérez E, Matheu V. Safety of a 2-visit cluster schedule of venom immunotherapy in outpatients at risk of life-threatening anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(1):91-2.
8. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):110-7.
9. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. Allergen nomenclature.
10. Köhler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1383-9.
11. Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, Vega-Castro A, Vega Gutiérrez JM, Alonso Llamazares A, et al. Key issues in hymenoptera venom allergy: An update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(1):19-31.
12. Antolín-Américo D, Ruiz-León B, Boni E, Alfaya Arias T, Álvarez-Mon M, Barbarroja-Escudero J, et al. Component-resolved diagnosis in hymenoptera allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(3):253-62.
13. Blank S, Seismann H, Michel Y, McIntyre M, Cifuentes L, Braren I, et al. Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy*. 2011;66(10):1322-9.
14. Mueller H. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res*. 1966;3(4):331-3.
15. Vega-Castro A, Rodriguez-Gil D, Martínez-Gomariz M, Gallego R, Peña M, Palacios R. Api m 6 and Api m 10 as Major Allergens in Patients with Honeybee Venom Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;32(2).
16. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostics in Hymenoptera venomallergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int*. 2017;26:93-105.
17. Hofmann S, Pfender N, Weckesser S, Huss-Marp J, Jakob T. Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:265-7.
18. Müller U, Schmid-Grendelmeier, P Hausmann O, Helbling A. IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy*. 2012;67:1069-73.
19. Korošec P, Valenta R, Mittermann I, Celesnik N, Erzen R, Zidarn M, et al. Low sensitivity of commercially available rApim1 for diagnosis of honeybee venomallergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:671-3.
20. Sturm GJ, Hemmer W, Hawranek T, Lang R, Ollert M, Spillner E, et al. Detection of IgE to recombinant Api m1 and rVes v5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:247-8.
21. Grunwald T, Bockisch B, Spillner E, Ring J, Bredehorst R, Ollert M. Molecular cloning and expression in insect cells of honeybee venom allergen acid phosphatase (Api m3). *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:848-54.
22. Blank S, Seismann H, Bockisch B, Braren I, Cifuentes L, McIntyre M, et al. Identification, recombinant expression, and characterization of the 100kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. *J Immunol*. 2010;184:5403-13.

23. Ruiz B, Serrano P, Moreno C. IgE-Api m 4 is useful for identifying a particular phenotype of bee venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):355-61.
24. Ruiz B, Serrano P, Verdú M, Moreno C. Sensitization to Api m 1, Api m 2 and Api m 4: association with safety of bee venom immunotherapy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;114(4):350-2.
25. Frick M, Fischer J, Helbling A, Rueff F, Wiczorek D, Ollert M, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1663-71.e9.
26. Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to insect venom allergens: Role of molecular diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(5):26.
27. Pereira Santos MC, Lourenço T, Pedro E, Pereira Barbosa M, Branco Ferreira M. Evolution of Api m 10 specific IgE and IgG4 after one year of bee venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(4):175-81.
28. Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, Astori M, Roggero M, Spertini F, et al. Api m 6: A new bee venom allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):914-20.

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

Corresponding author:
Catarina Coutinho
E-mail: catarinapc@hotmail.com

Pacientes asmáticos adultos recebem orientações sobre atividade física? Uma abordagem com métodos mistos

*Do adult asthmatic patients receive guidance on physical activity?
A mixed methods approach*

Jhêssica Ferreira Alves Vilela¹, Isabella da Silva Teixeira¹, Cristina Martins Coelho¹,
Hugo Henrique Oliveira¹, Bárbara Bragança Badaró^{1,2}, Marissa Rocha Santos¹,
Laura Alves Cabral¹, Cristino Carneiro Oliveira¹

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença respiratória caracterizada por sintomas como sibilos à ausculta pulmonar, dispnéia e tosse, causados por limitação variável ao fluxo aéreo expiratório. A prática de atividades físicas pode auxiliar o controle da doença. **Objetivo:** Investigar o nível de atividade física de asmáticos adultos, e como estes indivíduos reportam receber orientação dos profissionais de saúde quanto à realização de atividade física. **Método:** Este estudo de métodos mistos foi realizado com indivíduos asmáticos, com idade superior a 18 anos. Os participantes realizaram teste de função pulmonar, responderam questionários sobre atividade física e entrevista semiestruturada. A entrevista foi realizada com questões voltadas ao tema central da pesquisa, as respostas foram transcritas de forma literal e analisadas por meio de metodologia da análise de conteúdo. **Resultados:** Vinte e cinco indivíduos participaram do estudo, a maioria do sexo feminino (n = 18; 72,0%) e idade média de 36 anos. A maioria dos indivíduos eram “irregularmente ativos” dos tipos A e B (n = 13; 52,0%). Foram identificados sete temas principais nos discursos: “conhecimento sobre os efeitos da atividade física regular” (n = 23; 92,0%), “atividade física específica para pacientes asmáticos” (n = 21; 84,0%), e “influência da orientação de um profissional de saúde” (n = 20; 80,0%). **Conclusão:** Os indivíduos asmáticos reportaram receber orientações dos profissionais de saúde quanto aos benefícios da prática regular de atividade física. Porém, estas informações podem ser insuficientes quanto ao tipo e frequência dos exercícios, modalidades apropriadas, manejo de possíveis sintomas durante ou após a prática da atividade e como preveni-los. Orientações adequadas sobre a prática da atividade regular para indivíduos asmáticos podem contribuir para o automanejo da doença.

Descritores: Asma, exercício físico, pessoal de saúde, educação em saúde.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a respiratory disease characterized by symptoms of wheezing, dyspnea, and cough, caused by some degree of limitation to expiratory airflow. Engagement in regular physical activity can help control the disease. **Objective:** To assess physical activity levels in asthmatic adults and to investigate how these individuals report guidance received from health professionals regarding physical activity. **Method:** This mixed-methods study included asthmatic adults aged 18 years or over. Participants underwent pulmonary function tests, completed physical activity questionnaires, and did a semistructured interview. The interview consisted of questions focused on the central topic of interest, and responses were transcribed literally and then analyzed using content analysis methods. **Results:** Twenty-five individuals participated in the study, most were female (n=18; 72.0%), and mean age was 36 years. Most individuals were classified as “irregularly active” (n=8; 32.0%). Seven main topics were identified in content analysis, including “knowledge about the effects of regular physical activity” (n=23; 92.0%), “specific physical activity for asthmatic patients” (n=21; 84.0%), and “influence of guidance from a health professional” (n=20; 80.0%). **Conclusion:** Asthmatic individuals reported having received guidance from health professionals regarding the benefits of engagement in regular physical activity. However, there is insufficient information regarding type and frequency of exercise, appropriate modalities, and management of possible symptoms during or after the activity and how to prevent them. Adequate guidance on regular activity for asthmatic individuals may contribute to self-management of the disease.

Keywords: Asthma, exercise, health personnel, health education.

1. Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Fisioterapia - Governador Valadares, MG, Brasil.

2. Hospital Municipal de Governador Valadares, Fisioterapia - Governador Valadares, MG, Brasil.

Submetido em: 17/09/2020, aceito em: 29/12/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):471-9.

Introdução

A asma é uma doença de inflamação crônica das vias aéreas respiratórias que se manifesta clinicamente por sintomas como sibilos à ausculta pulmonar, dispnéia, aperto no peito e tosse. Esses sintomas podem variar de acordo com a gravidade da doença e a limitação ao fluxo de ar¹. Estima-se que mais de 339 milhões de pessoas no mundo tenham diagnóstico de asma², e no Brasil, 4,4% de pessoas maiores de 18 anos de idade referem diagnóstico médico dessa doença³. A asma possui consequências físicas e psicológicas como exacerbações de sintomas respiratórios durante as crises e restrições autoimpostas à participação social devido ao possível contato com fatores desencadeantes das crises⁴.

O manejo da asma se faz por meio de administração de medicação inalatória, monitorização dos sintomas, educação em saúde e indicação para a prática de atividade física⁴. Os efeitos benéficos da atividade física regular para os indivíduos asmáticos incluem melhora do condicionamento cardiopulmonar e da qualidade de vida, além de proporcionar a redução dos sintomas, a frequência das exacerbações, a melhora do perfil inflamatório e a diminuição do uso de medicamentos⁵. Tais indivíduos podem apresentar sintomas respiratórios desencadeados pela prática do exercício físico, como a broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE). A BIE é uma condição transitória que ocasiona estreitamento das vias aéreas durante ou após o exercício físico, causando interrupção das atividades físicas⁶.

A recomendação da prática regular de atividade física para asmáticos por profissionais da saúde pode ser limitada devido a ocorrência de sintomas respiratórios⁷, o que pode contribuir para que esses indivíduos adotem um estilo de vida sedentário⁸. Considerando a importância da atividade física regular para a manutenção da saúde geral⁹ e os seus benefícios para asmáticos, a Iniciativa Global para a Asma (GINA) inclui o encorajamento à prática de atividades físicas e às orientações para prevenção e tratamento do BIE como estratégias não farmacológicas para o manejo da doença¹.

O conhecimento sobre como os indivíduos asmáticos recebem informações de profissionais de saúde sobre atividade física regular, bem como sobre os cuidados a serem observados para a prevenção e o tratamento dos sintomas, é essencial ao automanejo da doença. A obtenção dessas informações pode ajudar o entendimento sobre como os profissionais de

saúde orientam esses indivíduos a acerca do uso da atividade física como tratamento não farmacológico. O objetivo deste estudo foi avaliar o nível de atividade física de indivíduos asmáticos adultos e descrever como estes reportam ter recebido orientação dos profissionais de saúde quanto à realização de atividade física regular, a fonte das informações e o tipo de orientação recebida.

Métodos

Trata-se de um estudo de métodos mistos, realizado com adultos com diagnóstico clínico de asma segundo o GINA¹. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, parecer nº 3.077.268 (CAAE: 98245818.0.0000.5147). Os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Indivíduos com asma foram recrutados na comunidade por meio de divulgação de pôsteres e convite pessoal àqueles atendidos no Centro de Referência em Doenças Endêmicas e Programas Especiais, Governador Valadares, Minas Gerais. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: adultos com idade maior que 18 anos, com diagnóstico clínico de asma há pelo menos seis meses, e em tratamento medicamentoso regular. Foram excluídos participantes com diagnóstico de outras doenças respiratórias e aqueles incapazes de realizar as avaliações. Todos os participantes foram recrutados entre dezembro de 2018 a março de 2020.

Informações clínicas e sociodemográficas foram coletadas por meio de um questionário padronizado, incluindo sexo, escolaridade, estado civil, tempo de diagnóstico de asma, doenças associadas e medicação em uso. A função pulmonar foi avaliada pela espirometria por meio do Spirobank II, (*Medical International Research, Rome, Italy*). O exame foi realizado seguindo as recomendações da *American Thoracic Society and European Respiratory Society*¹⁰. Foi avaliada a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a relação entre eles (VEF₁/CVF) para classificação do nível de obstrução ao fluxo aéreo expiratório. Os resultados foram apresentados em valores absolutos e porcentagem do predito seguindo as equações para valores de referência para a população brasileira¹¹.

O nível de atividade física foi avaliado pela versão curta do questionário *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ)¹². O IPAQ é reprodutível e válido para avaliação do nível de atividade física¹³

e constitui-se de perguntas referentes à duração, frequência e intensidade da prática de atividade física do entrevistado¹². Os participantes foram classificados como muito ativo, ativo, irregularmente ativo A ou B, ou sedentário¹².

A entrevista semiestruturada direcionada ao tema central da pesquisa foi conduzida sempre pelos mesmos avaliadores, previamente treinados e não envolvidos diretamente com a concepção do estudo (Figura 1). As entrevistas foram gravadas utilizando gravador de voz embutido em celular ou por meio do aplicativo Gravador de Chamadas (Versão 29.0, Recorder & SmartApps, Hanói, Vietnã). O anonimato dos participantes foi garantido pela utilização de códigos de identificação e os dados foram protegidos por meio de senha e de criptografia. Os discursos foram transcritos literalmente e analisados por meio de metodologia da análise de conteúdo e classificadas em temas ou categorias^{14,15}. O processo de análise

foi realizado em três etapas: pré-análise, que compreende a leitura geral do material e definição do *corpus* das respostas e transcrição do texto linha por linha; exploração do material, com transformação do texto transcrito em unidades de registro para comparação e estabelecimento de categorias ou temas de acordo com a sua afinidade; e tratamento dos resultados, com inferência e interpretação^{14,15}. O tamanho da amostra foi determinado por meio da técnica de saturação, quando não há novas informações sendo coletadas e todas as potenciais fontes de variação de resposta são exploradas nas entrevistas dos participantes¹⁶. Os dados quantitativos foram tratados por meio de estatística descritiva, incluindo medidas de proporção, média e desvio padrão. Citações autênticas foram utilizadas para exemplificação e suporte dos temas identificados. Trechos e organização dos temas foram discutidos entre os pesquisadores para consenso. Este estudo foi conduzido de acordo com o *Standards for Reporting of Qualitative Research (SRQR)*¹⁷.

1. Você pratica exercícios físicos regularmente?
Em caso negativo: Por que não?
Em caso afirmativo: Por quê? Que tipo de atividade (há quanto tempo; duração; frequência, intensidade)?
2. O que o(a) senhor(a) sabe sobre os efeitos do exercício físico para a saúde?
3. Onde o(a) senhor(a) conseguiu essa(s) informação(ões)?
4. Você já recebeu alguma orientação para a realização de exercícios físicos de algum profissional de saúde?
Em caso afirmativo:
A orientação recebida do profissional de saúde fez com que você mudasse seus hábitos em relação à atividade física?
Você está seguindo adequadamente as recomendações recebidas por esse profissional de saúde?
De qual profissional de saúde (médico, enfermeiro, fisioterapeuta ou outros profissionais)?
Como foi essa orientação (tipo de atividade, frequência, duração)?
Essa orientação foi recebida em que ambiente de prestação de saúde (consultório, hospital, posto de saúde, ou outros locais)?
Este profissional sabia de seu diagnóstico de asma?
Houve alguma orientação quanto aos cuidados a serem observados durante o exercício por causa da asma? Quais?
Houve alguma orientação quanto a falta de ar que pode ocorrer durante o seu exercício? Se sim: você foi informado em como a prevenir e tratar?
5. Você acha que quem tem asma pode praticar exercícios físicos? Por quê?
6. Você acha que receber orientação de um profissional de saúde com relação ao exercício físico pode influenciar uma pessoa que tem asma a fazer exercício? Como?
7. Você gostaria de acrescentar alguma coisa sobre o assunto?

Figura 1

Roteiro da entrevista semiestruturada

Resultados

Trinta e nove participantes foram selecionados para o estudo. Um total de vinte e cinco pacientes asmáticos foram incluídos. Os motivos de exclusão foram: desistência (n = 1), não uso de tratamento medicamentoso (n = 5) e menos de 6 meses de diagnóstico de asma (n = 8). As características clínicas e sociodemográficas dos participantes estão apresentadas na Tabela 1. A maioria dos participantes eram do sexo feminino (n = 18; 72,0%), com média de idade de 36 anos, apresentava sobrepeso (n = 10; 40,0%) e tempo de diagnóstico de asma superior a 10 anos (n = 19; 76,0%). Desses participantes, 80,0% (n = 20) estavam exercendo trabalho remunerado ou estudando em tempo integral.

Os valores de função pulmonar estão apresentados na Tabela 1. Em relação ao uso de medicamentos, 56,0% (n = 17) utilizam somente um medicamento inalatório. Os agonistas beta-2 adrenérgicos de curta duração foram os mais utilizados (n = 11; 44,0%). Oito participantes (32,0%)

faziam uso medicação combinada, corticosteroide inalatório e broncodilatador, cinco destes indivíduos (62,5%) usam medicamentos de longa duração. Comorbidades foram relatadas em 60,0% (n = 15) dos participantes, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente, seguida de alergias e rinites. A Tabela 2 apresenta a classificação do nível de atividade física realizada pelos participantes. A maioria dos participantes foram classificados como “irregularmente ativos” – A, atingindo pelo menos um dos critérios de recomendação quanto à frequência (5 dias/semana) ou à duração da atividade (150 min/semana). Quanto ao tempo médio de permanência na posição sentada, foi registrado de 5 horas e 40 minutos durante um dia de semana, e de 7 horas em um dia de final de semana.

Cinco temas principais foram identificados nas respostas à entrevista semiestruturada. Os temas com identificação mais frequente nos discursos e suas respectivas definições e frequência de identificação são demonstrados no Tabela 3.

Tabela 1

Características dos participantes

Variáveis	(n = 25)
Sexo feminino	18 (72%)
Idade, anos	36,6±15,9
IMC, kg/m²	27,3±5,2
Tempo de diagnóstico de asma, anos	19,9±13,9
Função pulmonar	L (%predito)
CVF pré-BD	3,3±1,0 (83,4±18,0)
CVF pós-BD	3,3±1,0 (85,9±16,3)
VEF ₁ pré-BD	2,5±0,9 (76,0±21,3)
VEF ₁ pós-BD	2,6±0,9 (79,9±17,6)
VEF ₁ /CVF pré-BD (%)	75,5±11,9
VEF ₁ /CVF pós-BD (%)	79,5±10,4
Medicamentos	
Uso de um medicamento para asma	17 (68%)
Uso de dois ou mais medicamentos para asma	8 (32%)
Comorbidades	
Não apresentam	10 (40%)
Hipertensão arterial sistêmica	7 (28%)
Alergias / Rinite	3 (12%)
Hipotireoidismo	2 (8%)
Artrite reumatoide	1 (4%)
Síndrome do pânico	1 (4%)
Deficiência G6PD	1 (4%)

Tabela 2

Classificação do nível de atividade física dos participantes (n=25) no questionário *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ)

Classificação IPAQ	n (%)
Muito ativo	6 (24%)
Ativo	6 (24%)
Irregularmente ativo A	8 (32%)
Irregularmente ativo B	5 (20%)
Sedentário	0 (0%)

Os dados estão apresentados em número (%) de participantes.

Conhecimento sobre os efeitos da atividade física regular em geral: a maior parte dos participantes (n = 23; 92,0%) considera a atividade física regular com benefícios relacionados à saúde mental, níveis glicêmicos, colesterol, melhor qualidade do sono, disposição, dispneia e qualidade de vida. No entanto, 8,0% (n = 2) dos participantes não souberam relatar.

“Olha, eu percebi os efeitos disso é... mais no ano passado enquanto, eu tinha parado de fazer no ano passado e aí eu voltei a ter minhas crises de bronquite asmática e... depois foi, foi parando entendeu? Mais, é... mais quando eu comecei a fazer atividade física, já tem muito tempo que eu senti essa diferença pra... na minha respiração mesmo que eu sempre tive muita crise e agora

Tabela 3

Temas, definições e suas frequências de identificação na análise do discurso das respostas a entrevista semiestruturada (n = 25)

Temas	Definições	n (%)
1. Conhecimento sobre os efeitos da atividade física regular em geral	Conhecimentos sobre os benefícios da prática da atividade física regular para o paciente com asma	23 (92%)
2. Conhecimento sobre a prática de atividade física regular para pacientes asmáticos	Autoconhecimento do participante sobre a possibilidade de realização de prática regular de atividade física para o paciente asmático	21 (84%)
3. A influência da orientação de um profissional de saúde sobre a realização de atividade física regular	Opinião do entrevistado sobre a influência de uma orientação por um profissional de saúde sobre a prática regular de atividade física	20 (80%)
4. Profissionais de saúde que oferecem informações sobre prática regular de atividade física	Relatos sobre qual profissional de saúde informou sobre a prática da atividade física regular e cuidados sobre BIE, como foi e em qual local o paciente recebeu esta orientação	19 (76%)
5. Prática de atividade física regular pelos participantes	Justificativa para a realização de atividade física regular e a modalidade realizada	13 (52%)
6. Local de obtenção de informações	Descrição sobre o local de obtenção de informações sobre os efeitos da atividade física regular	10 (40%)
7. Itens adicionais relacionados ao tema do estudo	Opinião do entrevistado sobre itens adicionais relacionados ao estudo, não presentes nas perguntas da entrevista	8 (32%)

tipo, já tem mais de um ano que eu não dou uma crise de bronquite asmática... mas além disso, tem outros fatores que eu senti diferença, na questão de sedentarismo, é... minha coluna por exemplo, essas coisas.” (Participante 16).

Conhecimento sobre a prática de atividade física regular para pacientes asmáticos: quando questionados sobre a prática regular de atividade física para pacientes asmático, 84,0% (n = 21) dos participantes relatou acreditar que podem praticar atividade física regularmente e que isso traz benefícios ao controle da doença. Porém, 12,0% (n = 4) não saberiam se seu atual estado clínico permitiria tal prática, e 4,0% (n = 1) dos participantes não respondeu à pergunta.

“Pode, desde que eu tenha orientação. Porque vai ajudar, eu imagino que vai ajudar a dilatar, sei lá, os brônquios, os pulmões, não sei o que que é, mas você vai respirar melhor.” (Participante 7).

A influência da orientação de um profissional de saúde sobre a realização de atividade física regular: para a maioria dos entrevistados (80,0%; n = 20), os pacientes asmáticos são influenciados por profissionais de saúde quanto à prática regular de atividade física. Cerca de 40,0% (n = 8) dos participantes acredita que a influência por profissionais de saúde contribui para a boa evolução do tratamento, e 25,0% (n = 5) relatou aumento da segurança/confiança para a realização dos exercícios. Cinco participantes (25,0%) relataram informação adequada recebida pelo profissional de saúde; e dois (10,0%) informaram que a orientação por parte do profissional de saúde tem influência sobre a prática de atividade física regular pelo paciente, porém, a adesão à prática regular de atividade física depende do desejo pelo bem-estar. Foi relatado por 8,0% (n = 2) dos participantes que esta influência depende da avaliação clínica e da iniciativa de cada paciente. Por outro lado, 8,0% (n = 2) dos participantes relatou que a orientação do profissional de saúde não influencia a realização de atividade física regular, justificando como falta de ânimo e de conhecimento sobre o assunto pelos pacientes asmáticos, 4,0% (n = 1) não soube relatar.

“Ah, eu acho que pode. Porque, no meu caso, por exemplo, eu decidi tentar porque fui orientada, e aí quis tentar pra ver se funciona. Quando você vê que funciona, aí você quer seguir ainda mais as orientações.” (Participante 17).

Profissionais de saúde que oferecem informações sobre prática regular de atividade física: dos 25 participantes, 76,0% (n = 19) relatou já ter recebido alguma orientação de um profissional de saúde quanto à prática regular de atividade física.

“Sim, o médico que eu trato a asma inclusive é um dos que é incisivo nisso, sempre nas consultas de manutenção ele pergunta sobre a prática de exercício.” (Participante 10)

Os locais de obtenção de orientação pelos profissionais de saúde foram o consultório médico (n = 11; 57,9%), o posto de saúde (n = 4; 21,1%), consultório médico e posto de saúde (n = 3; 15,8%), e local de trabalho por meio de um programa de cuidados em saúde da empresa (n = 1; 5,3%). Dos 19 participantes que receberam orientações, 78,9% (n = 15) relatou ter sido orientado por um ou mais profissionais médicos, 10,5% (n = 2) por um médico e um fisioterapeuta, e 10,5% (n = 2) por educador físico. As especialidades profissionais que forneceram orientação foram pneumologista (n = 3), ortopedista (n = 1), alergista (n = 2), cardiologista (n = 1) e clínico geral (n = 10).

“Foi no consultório. Isso já faz muito tempo, eu estou em tratamento com ele desde o primeiro médico né, que diagnosticou a questão da asma. Os dois médicos pneumologistas que eu tratei foi no consultório.” (Participante 10).

Sobre a especificação das atividades recomendadas, 36,8% (n = 7) relatou que não foram especificados os tipos de atividade e a segurança para realizá-las; 21,1% (n = 4) não recebeu nenhuma informação sobre tipos de atividade física regular disponíveis; 21,1% (n = 4) teve indicação para realização de hidroginástica, natação ou pilates; 10,5% (n = 2) relatou ter recebido orientação para caminhada diária, por pelo menos uma hora; 5,3% (n = 1) recebeu recomendação para realização de qualquer atividade aeróbica; e 5,3% (n = 1) recebeu orientação para a prática de musculação. Quanto à orientação sobre os sintomas da asma que podem ocorrer durante ou após a prática de atividade física e como gerenciar a situação, 89,5% (n = 17) dos participantes relatou não receber informações sobre o assunto, e 10,5% (n = 2) recebeu informação de que poderia ocorrer dispnéia durante as atividades.

“Não. Não me falou nada disso não. A única coisa que eu sempre fiz é pra manter a casa arejada, não ter tapete, lavar sempre as cortinas... essas coisas assim. Mas médico mesmo não me orientou quanto a essas

cuidados não. A pneumologista, ela sim me orientou a não ficar perto de fumantes para não comprometer mais o meu sistema respiratório e não usar material de limpeza muito forte.” (Participante 5).

Prática de atividade física regular pelos participantes: um total de 52,0% (n = 13) relatou prática regular de atividade física, informando que a realizam por sentir melhorias no estado geral de saúde (n = 9; 69,2%), por satisfação (n = 3; 23,1%) e por recomendação médica (n = 1; 7,7%). Entre os praticantes, a atividade mais realizada é a musculação (n = 4; 30,8%), seguido pela caminhada (n = 3; 23,1%), hidroginástica (n = 1; 7,7%), futebol (n = 1; 7,7%), corrida (n = 1; 7,7%), pilates (n = 1; 7,7%), dança (n = 1; 7,7%) e *crossfit* (n = 1; 7,7%). A frequência dessas atividades era de aproximadamente três vezes por semana, com duração de uma hora. Por outro lado, 48,0% (n = 12) relatou não engajamento em atividade física regular, indicando falta de tempo o principal fator limitante (n = 8; 66,7%), seguido de indisposição (n = 3; 25,0%) e falta de interesse (n = 1; 8,3%).

“Uai, eu tenho que praticar pra melhorar um pouco mais a saúde, porque ela já tá bem debilitada, aí tem que tentar manter o pouco que ainda tá sobrando de bom.” (Participante 14).

Local de obtenção de informações sobre os efeitos da atividade física regular: a maioria dos participantes (n = 10; 40,0%) relatou ter engajado em atividade física por meio da sua própria experiência, por autocomparação antes e após o seu início da prática de atividade. Foram relatadas também as fontes das informações obtidas incluindo Internet e programas de televisão (n = 6; 24,0%), profissionais médicos em consultas de rotina (n = 3; 12,0%), por meio de pesquisas de materiais por conta própria ou conteúdo apresentado em sala de aula em instituições de ensino (n = 3; 12,0%), orientação de algum familiar (n = 1; 4,0%), grupo de atividade física em unidade básica de saúde (n=1; 4,0%) ou não soube informar (n = 1; 4,0%).

Itens adicionais relacionados ao tema do estudo: 8 participantes (32,0%) acrescentaram informações sobre a importância da alimentação adequada associada à prática regular de atividade física.

“Tem a questão da alimentação também que é importante. Sempre que eu fujo da dieta eu sinto diferença no corpo e a respiração também fica mais ofegante. [...] Então acredito que isso é um conjunto mesmo pra qualquer pessoa, mas principalmente

para o asmático, ele tem que manter uma rotina de exercício, tem que aprender a respirar, se alimentar bem e se manter medicado diariamente ou de acordo com a orientação médica, porque é o que eu não fazia.” (Participante 10).

Discussão

Este é o primeiro estudo, realizado em população brasileira, que documenta o conhecimento de indivíduos asmáticos adultos sobre atividade física regular e sua relação com as informações recebidas por profissionais de saúde. Os principais achados deste estudo foram: (1) a maioria dos pacientes asmáticos adultos era irregularmente ativos; (2) sete temas foram identificados como relacionados ao conhecimento destes pacientes sobre atividade física de acordo com as informações recebidas por profissionais de saúde; (3) os temas mais frequentemente identificados nos discursos destes pacientes foram “conhecimento sobre os efeitos da atividade física regular”, “atividade física específica para pacientes asmáticos” e “influência da orientação de um profissional de saúde”.

O nível de atividade física de pacientes asmáticos adultos foi identificado como irregularmente ativo. A ocorrência de sintomas durante e após a prática de alguma atividade física, principalmente nos indivíduos com doença grave, faz com que a maioria desses indivíduos esteja fisicamente inativos¹⁸. Dados sobre a realização de prática de atividade física do paciente asmático são conflitantes da literatura, apesar da recomendação de atividade física estar bem documentada da maioria dos guias de conduta para estes pacientes¹⁹. Neste estudo, as atividades aquáticas foram frequentemente orientadas. De acordo com o GINA, atividades aquáticas são bem toleradas por jovens asmáticos e levam ao aumento da função pulmonar e da aptidão cardiopulmonar, embora existam preocupações quanto à exposição à substâncias químicas, necessárias para a manutenção de ambientes adequados para esportes aquáticos¹. O treinamento físico associado a uma dieta hiperproteica e baixo índice glicêmico tem demonstrado melhorar o controle dos sintomas da asma, sem benefícios na função pulmonar²⁰.

A Diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da Asma recomenda qualquer atividade que melhore o condicionamento aeróbico para a redução da suscetibilidade ao broncoespasmo induzido pelo exercício²¹. Sobre reabilitação pulmonar, recomenda-se uso prévio de broncodilata-

dores por indivíduos asmáticos, além de aquecimento gradual para minimizar o broncoespasmo induzido pelo exercício durante o programa de reabilitação^{22,23}. Os achados deste estudo evidenciam também que as recomendações a respeito da prática de atividade física nem sempre são discutidas entre os profissionais de saúde e os pacientes asmáticos adultos. A limitação do fornecimento deste tipo de informação ao paciente pode contribuir substancialmente para o nível reduzido de atividade física.

A maioria dos participantes descreveu a atividade física regular como benéfica à saúde e bem-estar. Uma investigação qualitativa prévia com indivíduos asmáticos evidenciou melhor qualidade de vida e autopercepção do estado de saúde nos domínios físico, psicológico, social e ambiental²⁴. Adicionalmente, melhora da tolerância ao exercício, autogerenciamento da doença e redução da inflamação sistêmica estão associados a melhores níveis de atividade física nesta população²⁵. Os relatos apresentados neste estudo também demonstram que adultos com asma, apesar de reconhecerem os benefícios da atividade física regular, são influenciados pela opinião dos profissionais de saúde. Esses achados sugerem que a capacitação desses profissionais quanto à educação em saúde para pacientes asmáticos pode influenciar na melhora da adesão à prática regular de atividade física e manutenção de seus benefícios para o controle da doença.

Alguns temas foram identificados nos discursos como influenciadores da prática regular de atividade física para pacientes asmáticos. A orientação profissional se faz necessária para entender a perspectiva dos pacientes sobre o automanejo da asma em relação ao uso correto de medicamentos e a manutenção dos hábitos de vida saudáveis²⁶. Os resultados do presente estudo também documentam que a educação em saúde fornecida por esses profissionais contribuiu com as crenças e percepções dos indivíduos sobre a doença e seu tratamento. Para além da prática regular de atividade física, os relatos acrescentaram a implementação de orientação de dieta adequada ao exercício físico. Essa colocação também é fundamentada por estudos que demonstraram que a intervenção nutricional associada à atividade física traz benefícios como prevenção de crises, controle de comorbidades e melhora da qualidade de vida em indivíduos com asma²⁷.

Embora o presente estudo tenha elucidado questões importantes sobre a orientação de prática de atividade física para asmáticos, há limitações a serem

apresentadas, como: o nível de atividade física dos participantes foi avaliado por meio do questionário IPAQ, um instrumento válido e confiável, porém subjetivo e sujeito a viés de memória; as orientações quanto à prática de atividade física fornecida pelo profissional de saúde foram obtidas diretamente com o usuário; futuras investigações analisando o discurso dos próprios profissionais podem auxiliar o entendimento para melhor comunicação em saúde no controle da asma. Este estudo foi realizado em apenas uma região do Brasil e com indivíduos atendidos na rede pública de atenção à saúde, esse fato limita a generalização desses achados para outras populações em outras regiões do país e a pacientes atendidos no sistema privado de saúde. Por fim, sugere-se o uso de métodos mistos com investigação qualitativa e quantitativa associados à mensuração de dados objetivos de atividade física com acelerometria em futuros estudos.

Em conclusão, o “conhecimento sobre os efeitos da atividade física regular”, “atividade física específica para pacientes asmáticos” e a “influência da orientação de um profissional de saúde” foram temas identificados nos discursos de pacientes adultos asmáticos. Foi identificado também o nível de atividade física desses indivíduos, que em maioria foram classificados como irregularmente ativos, mesmo recebendo recomendações dos profissionais de saúde quanto à necessidade da prática regular de atividade física. Porém, eles não são comumente orientados quanto ao tipo e à frequência adequada dos exercícios, sintomas que podem surgir durante ou após a prática da atividade e como preveni-los.

Agradecimentos

Os autores agradecem à equipe do Centro de Referência em Doenças Endêmicas e Programas Especiais Dr. Alexandre Castelo Branco (CREDEN-PES), de Governador Valadares, Minas Gerais.

Referências

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>. Acesso em: ago/2020.
2. World Health Organization (WHO). Asthma. 2020. [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Acesso em: ago/2020.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da federação. [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2014. 180 p. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=downloads>. Acesso em: ago/2018.

4. Shahunyan E. Asthma and Physical Activity: Assessment of Maternal Attitudes and Beliefs towards Physical Activity of Asthmatic Children in Yerevan, Armenia [dissertação]. Yerevan: College of Health Sciences, American University of Armenia, 2015. Disponível em: <https://dspace.aau.am/xmlui/handle/123456789/902>. Acesso em: ago 2018.
5. Mendes F, Almeida F, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins M, et al. Effects of Aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(2):197-203.
6. Worsnop, C. Asthma and Physical Activity. *Chest.* 2003;124(2):421-2.
7. Freitas P, Silva R, Carvalho C. Efeitos do exercício físico no controle clínico da asma. *Rev Med.* 2015;94(4):246-55.
8. Hul A, Frouws S, Akker E, Lummel R, Starrenburg-Razenberg A, Bruggen A, et al. Decreased physical activity in adults with bronchial asthma. *Resp Med.* 2016;114:72-7.
9. Ferreira P, Coelho V, de Castro M, Tolocka R. Avaliação da saúde, fatores de risco e estado nutricional de crianças e adultos frequentadores de um programa de natação. *Rev Bras Ativ Fis Saúde.* 2006;11(3):23-31.
10. Graham B, Steenbruggen I, Miller M, Barjaktarevic I, Cooper B, Hall G, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88.
11. Pereira C, Sato T, Rodrigues S. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406.
12. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira L, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis e Saúde.* 2001;6(2):05-18.
13. Craig C, Marshall A, Sjoström M, Bauman A, Booth M, Ainsworth B, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *J Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
14. Elo S, Kyngas H. The qualitative content analysis process. *J Adv Nurs.* 2008;62(1):107-15.
15. Silva A, Fossá, M. Análise de conteúdo: Exemplo de aplicação da técnica para análise de dados qualitativos. *Qualitas Rev Eletr.* 2015;17(1):1-14.
16. Hudelson P. World Health Organization. Qualitative Research for Health Programmes. Geneva: World Health Organization; 1994.
17. O'Brien B, Harris I, Beckman T, Reed D, Cook D. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med.* 2014; 89(9):1245-51.
18. Mancuso C, Sayles W, Robbins L, Phillips E, Ravenell K, Duffy C, et al. Barriers and facilitators to healthy physical activity in asthma patients. *J Asthma.* 2006;43(2):137-43.
19. Coelho C, Campos L, Pereira F, Cardoso R, Nascimento L, Oliveira J, et al. Objectively measured daily-life physical activity of moderate-to-severe Brazilian asthmatic women in comparison to healthy controls: A cross-sectional study. *J Asthma.* 2018;55(1):73-8.
20. Toennesen L, Meteran H, Hostrup M, Geiker N, Jensen C, Porsbjerg C, et al. Effects of exercise and diet in nonobese asthma patients - A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;6(3):803-11.
21. Cruz AA, Fernandes ALG, Pizzichini E, Fiterman J, Pereira LFF, Pizzichini MM; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Supl.1):S1-S46.
22. Spruit M, Singh S, Garvey C, Zuwallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-64.
23. Ozemek C, Laddu D, Lavie C, Claeys H, Kaminsky L, Ross R, et al. An Update on the Role of Cardiorespiratory Fitness, Structured Exercise and Lifestyle Physical Activity in Preventing Cardiovascular Disease and Health Risk. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(5-6):484-90.
24. Puciato D, Borysiuk Z, Rozpara M. Quality of life and physical activity in an older working-age population. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1627-34.
25. Cordova-Rivera L, Gibson G, Gardiner P, Powell H, McDonald V. Physical Activity and Exercise Capacity in Severe Asthma: key clinical associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;6(3):814-22.
26. Farnesi B, Ducharme F, Blais L, Collin J, Lavoie K, Bacon S, et al. Guided asthma self-management or patient self-adjustment? Using patients' narratives to better understand adherence to asthma treatment. *Patient Prefer Adher.* 2019;13:587-97.
27. Loponen J, Ilmarinen P, Tuomisto L, Niemelä O, Tommola M, Nieminen P. Daily physical activity and lung function decline in adult-onset asthma: A 12-year Follow-Up Study. *Eur Clin Respir J.* 2018;5(1):1-9.

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

Correspondência:
Cristino Carneiro Oliveira
E-mail: cristino.oliveira@ufjf.edu.br



Kounis syndrome - Report of 4 cases

Síndrome de Kounis - Relato de 4 casos

Catarina Coutinho¹, Marta Neto¹, Manuel Branco-Ferreira^{1,2},
Leonor Viegas³, Manuel Pereira-Barbosa¹

ABSTRACT

Kounis syndrome is described as the occurrence of myocardial injury following a hypersensitivity reaction triggered by allergen exposure. The actual incidence is unknown, as most of the information comes from case reports and there are no international recommendations. Kounis syndrome does not seem to be rare but rather underdiagnosed. We report and discuss the clinical presentation and management of 4 cases of Kounis syndrome. All patients presented with anaphylaxis and chest pain. Patient age ranged from 44 to 83 years. Anaphylaxis triggers were nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. It is important to recognize Kounis syndrome in order to conduct an adequate investigation and prevent further events. A major difficulty is that the treatment of the 2 entities (hypersensitivity reaction and acute coronary syndrome) may worsen each other. Large prospective studies are needed to establish definitive treatment guidelines for these patients.

Keywords: Kounis syndrome, acute coronary syndrome, anaphylaxis, allergy.

RESUMO

A síndrome de Kounis caracteriza-se pela ocorrência de uma síndrome coronária aguda no contexto de uma reação alérgica concomitante desencadeada por exposição a um alérgeno. A sua incidência real é desconhecida e não há consenso relativamente à abordagem, uma vez que a maioria dos dados provem de relatos de casos. A síndrome de Kounis não parece ser uma entidade rara, mas é infrequentemente diagnosticada. Apresentamos quatro casos, a sua apresentação clínica e abordagem diagnóstica e terapêutica. Todos os doentes, com idades entre os 44 e os 83 anos, se apresentaram com anafilaxia e dor torácica. Os fatores desencadeantes foram fármacos: anti-inflamatórios não esteroides e antibióticos. Torna-se importante reconhecer a síndrome de Kounis, de modo a que possa ser feita investigação adequada e prevenidos novos eventos. A grande dificuldade reside no fato de que o tratamento das duas entidades (Reação de hipersensibilidade e Síndrome coronária aguda), pode agravar uma à outra. São necessários estudos prospectivos alargados de modo a estabelecer diretrizes definitivas para o tratamento destes doentes.

Descritores: Síndrome de Kounis, síndrome coronária aguda, anafilaxia, alergia.

Introduction

Kounis syndrome (KS), described in 1991 by Kounis and Zafras, is characterized by the concurrence of acute coronary syndrome and allergic reaction.¹ Although it can occur at any age, the most commonly affected age group is 40-70 years (68%).²

KS is frequently misdiagnosed, sometimes leading to inadequate treatment. It results from coronary vasospasm or atheromatous plaque rupture, induced by mast cell release of histamine and inflammatory mediators during an allergic reaction.³

1. Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

2. Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

3. Unidade de Imunoalergologia, Hospital Lusíadas de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Submitted: 01/10/2021, accepted: 02/01/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):480-6.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200071>

Coronary angiography can confirm the absence of coronary artery disease (type I KS), the presence of preexisting coronary disease (type II KS), or stent thrombosis (type III KS).⁴ KS can be triggered by numerous agents, such as drugs and environmental factors (eg, food and insect sting). Therapeutic management consists in treating the allergic reaction and reestablishing myocardial perfusion. Antihistamines and steroids can be used despite their potential effect on delaying myocardial healing. Epinephrine should be used in the presence of anaphylaxis, but its potential to worsen myocardial ischemia and to induce arrhythmias must be considered.⁵

We report 4 cases of KS managed in our Immunoallergology Department.

Case 1

A 44-year-old man, with childhood asthma and without known cardiovascular risk factors, presented to the emergency department (ED) with the complaint of palmar itching and chest tightness 8 days after starting metamizole and acetaminophen (every 8 hours) in the postoperative period of inguinal hernia surgery. Baseline electrocardiogram (ECG) was normal, and no blood tests were ordered. His symptoms improved with intravenous steroids. He was discharged with an oral H1 antihistamine and referred to our Immunoallergology Outpatient Clinic. The patient reported that, 10 years earlier, he developed generalized itching 1 hour after intramuscular administration of diclofenac, which resolved spontaneously after 5 days. After this episode, he took acetaminophen with good tolerance on several occasions.

Skin prick tests with metamizole and acetaminophen were negative. In our Day Hospital, an oral provocation test with nimesulide was negative, but the oral provocation test with metamizole was positive, with generalized itching (mainly palmoplantar) and chest pain appearing immediately after the first dose (115 mg). The patient also developed generalized erythema, without skin lesions. He was hemodynamically stable, with normal cardiopulmonary auscultation. ECG showed left bundle branch block (LBBB) with ST elevation in leads V1-V2; without troponinemia (<0.02 ng/L). He was treated with epinephrine (0.5 mg IM), clemastine (2 mg IV), hydrocortisone (200 mg IV), clopidogrel (300 mg PO), and enoxaparin (60 mg SC) and admitted to the hospital. An echocardiogram

showed apical hypokinesia of the inferior and inferior-septal wall. Coronary angiography showed eccentric plaque in the anterior descending artery and conditioning coronary artery stenosis of less than 30%. The ECG was normal after 48 hours, and the echocardiogram was normal after 1 month.

Based on the confirmation of coronary artery stenosis, we made the diagnosis of type II KS due to metamizole.

Case 2

A 55-year-old woman, without known cardiovascular risk factors or allergic disease, developed generalized itching and erythematous maculopapular lesions, eyelid and upper lip edema, difficulty breathing, and chest pain 2 hours after taking oral diclofenac (75 mg). Subsequently, she had 2 episodes of lipothymia with momentary loss of consciousness and was brought to the ED. Prior to this episode, she tolerated several nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) well, such as acetaminophen, ibuprofen, and metamizole.

Forty-five minutes after the onset of symptoms, physical examination showed that she was hypotensive (blood pressure [BP] 70/30 mm Hg), eupneic, with face, eyelid, upper-lip, and tongue edema, upper limb erythema and wheezing. She was treated with clemastine (2 mg IV), hydrocortisone (200 mg IV), ranitidine (50 mg IV), and epinephrine (0.5 mg IM). As her BP did not respond, she received additional hydrocortisone (200 mg IV), methylprednisolone (80 mg IV), and a second dose of epinephrine (0.5 mg IM). There was a slow recovery of BP and regression of skin and respiratory symptoms. Ear, nose, and throat (ENT) examination confirmed no upper airway compromise. ECG was normal (Figure 1), but she had increased troponin levels (from 11 to 131 ng/L). She was admitted to the hospital for monitoring, with no need for cardiac medication. She was discharged 5 days after admission, with normal troponin levels (15 ng/L).

Although coronary angiography was not performed, because the patient had no previous cardiac history, no cardiovascular risk factors and presented with a normal ECG, the diagnosis was type I KS due to diclofenac.

Case 3

A 55-year-old woman, with a history of hypertension, obesity, dyslipidemia, ischemic heart disease, and

acute myocardial infarction and without known allergic disease, who was on long-term antiplatelet aggregation therapy with clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA), presented with chest pain with dyspnea, palmar itching, abdominal pain, and vomiting 2 hours after the first administration of amoxicillin/clavulanic acid (875/125 mg) prescribed for respiratory tract infection. It was the first allergic episode with beta-lactams, which she had tolerated well previously.

On physical examination, she had upper and lower lip edema, generalized macular exanthema, and wheezing. ECG showed no signs of ischemia (Figure 2). She was treated with epinephrine (0.5 mg IM), clemastine (2 mg IV), and hydrocortisone (200 mg IV), with rapid improvement of the chest pain and palmar itching. On arrival at the ED, she was hemodynamically stable, but the wheezing, generalized exanthema, and abdominal pain were still present. The upper and

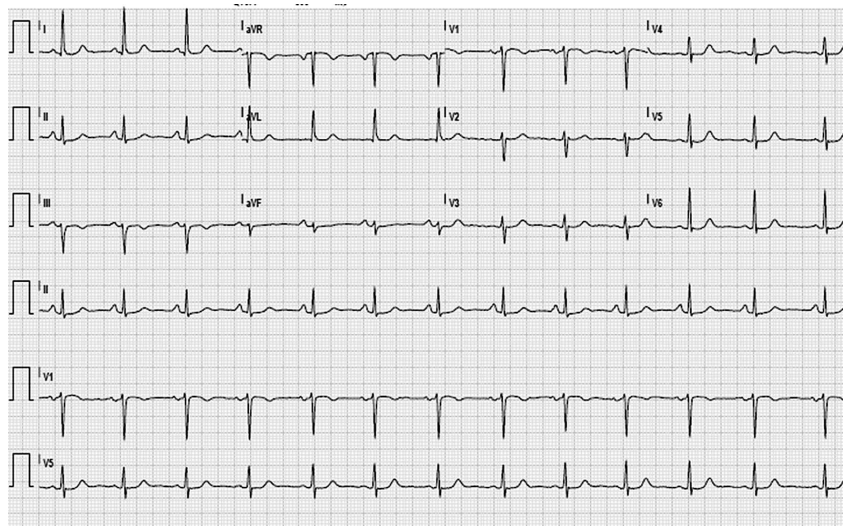


Figure 1
Patient 2's ECG: no signs of ischemia

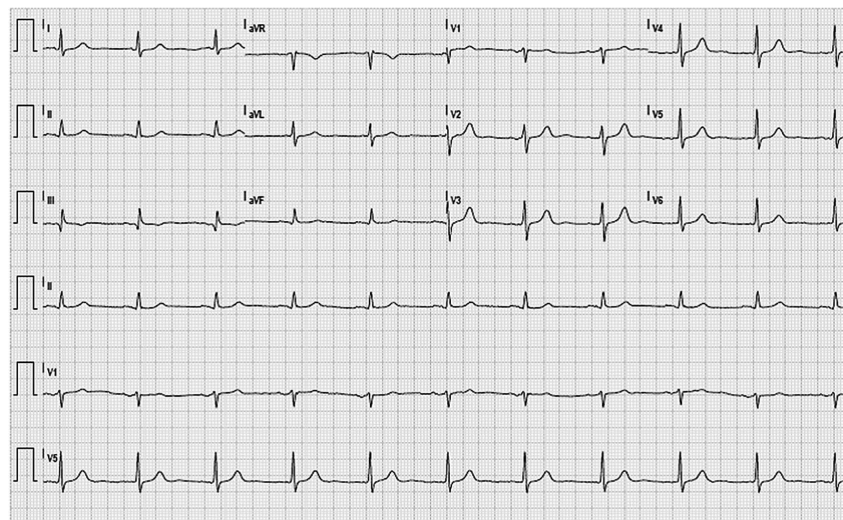


Figure 2
Patient 3's ECG: no signs of ischemia

lower lip edema was slightly improved. Laboratory tests showed leukocytosis (17030/L) with neutrophilia (86.4%) and C-reactive protein of 3.0 mg/dL, with normal troponin levels (<0.02 ng/L). The patient was hospitalized for 3 days, with no further episodes of chest pain.

Although coronary angiography was not performed, because the patient had previous ischemic heart disease and several cardiovascular risk factors, the diagnosis was type II KS due to amoxicillin/clavulanic acid.

Case 4

An 83-year-old woman with a history of hypertension, heart failure, dyslipidemia, and primary hyperparathyroidism and without known allergic disease, who was on long-term antiplatelet aggregation therapy with ASA, was admitted to a hospital for the treatment of lower limb venous ulcer, for which she was prescribed intramuscular gentamicin. Apparently, it was the first time that she took this antibiotic, as she could not provide any information regarding previous antibiotic prescriptions. Ten minutes after administration, she developed generalized urticaria and thoracalgia, with loss of consciousness for a few seconds and hypotension (BP 70/50 mm Hg). Epinephrine (0.5 mg IM) was promptly administered, but she remained hypotensive.

Two additional epinephrine injections were required to normalize BP. Baseline ECG was performed in the ambulance and showed ST-segment elevation in anterior leads, compatible with acute coronary syndrome (Figure 3).

On arrival at the ED, she was asymptomatic with BP 80/56 mm Hg, heart rate 74 bpm, peripheral oxygen saturation 100% (with supplemental oxygen 4 L/min), and normal cardiopulmonary auscultation. She was treated with methylprednisolone (80 mg IV), clemastine (2 mg IV), and ranitidine (50 mg IV).

Laboratory tests showed elevated troponin levels (632 ng/L). An echocardiogram showed akinesia of all mid-apical segments, with an apical ballooning pattern suggestive of Takotsubo syndrome. Emergent coronary angiography showed no coronary lesions, only akinesia of mid-apical segments and the apical ballooning pattern suggestive of Takotsubo syndrome.

She was admitted to the hospital and treated with prednisolone (25 mg IV) every 8 hours, loratadine (10 mg PO) every 12 hours, and enoxaparin (40 mg SC, initial dose). The troponin levels decreased progressively (from 632 to 467 then to 169 ng/L), and the patient was discharged after 4 days. Her last ECG showed sinus rhythm, with frequent ventricular extrasystoles, left axis deviation, and incomplete de novo right bundle branch block (RBBB) (Figure 4).

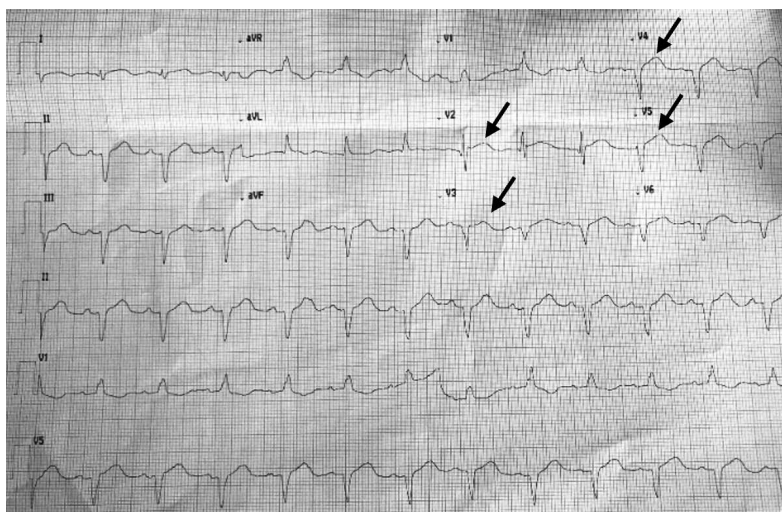


Figure 3
Patient 4's ECG: ST elevation in leads V2-V5 (arrows)

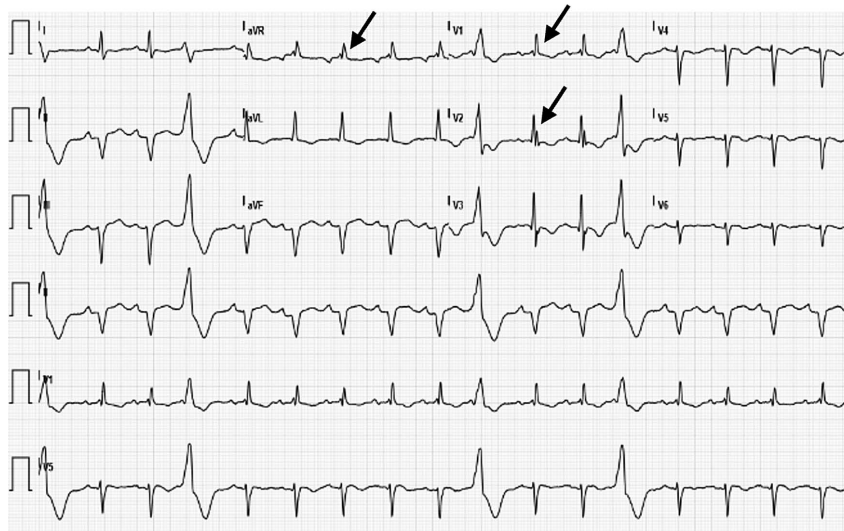


Figure 4
Patient 4's ECG: Incomplete right bundle branch block (arrows)

Although ECG and echocardiogram showed abnormal findings, coronary angiography showed no coronary lesions, so the diagnosis was type I KS due to gentamicin.

Table 1 summarizes all 4 cases described here.

Discussion

KS is defined as the concurrence of acute coronary syndrome (coronary spasm, myocardial infarction, or stent thrombosis) and the activation of mast cells, platelets, and other inflammatory cells (eg,

Table 1
Summary of the 4 cases

Patient	1	2	3	4
Age, years	44	55	55	83
Sex	M	F	F	F
Cardiovascular risk factors	No	Yes	Yes	Yes
Allergic disease	Childhood asthma	No	No	No
Drug involved/suspected	Metamizole	Diclofenac	Amoxicillin/ clavulanate	Gentamicin
ECG	LBBB with ST elevation in leads V1-V2	Normal	Normal	RBBB
Troponin	Negative	131 ng/L	Negative	632 ng/L
Coronary angiography	Coronary stenosis	Not performed	Not performed	No coronary lesions
KS type	II	I	II	I

macrophages and T lymphocytes) in the context of an allergic reaction.³ Three types of KS have been described:

- Type I (no preexisting coronary disease): it presents with chest pain during a hypersensitivity reaction in patients without cardiovascular risk factors or coronary lesions. The allergic reaction induces coronary spasm, resulting in chest pain and/or ECG changes secondary to ischemia (however, sometimes the ECG can be normal, as in our patient 2). Cardiac enzymes may be either increased (as in our patients 2 and 4) or normal⁶ (as in our patients 1 and 3);
- Type II (patients with coronary disease): it presents with chest pain during a hypersensitivity reaction in patients with preexisting coronary disease, such as atherosclerosis. It has been proposed that the release of inflammatory mediators induces plaque erosion or rupture, resulting in cardiac ischemia. ECG and cardiac enzymes may either be normal or show changes compatible with cardiac ischemia⁶;
- Type III (coronary stent thrombosis in the context of an allergic reaction): recurrent coronary events following drug-eluting stent placement may represent not only a local phenomenon but also a generalized hypersensitivity reaction, including the release of mediators capable of inducing thrombotic and/or vasoconstrictive phenomena. Cases of severe, diffuse spasm in several coronary arteries have been described after drug-eluting stent placement. ECG may show abnormalities due to ischemia, and cardiac enzymes may be increased.^{4,7}

It is important to note that, in the 3 types of KS, cardiac enzymes and/or ECG can be normal,³ as observed in some of our patients.

KS can be induced by several agents. Allergens induce mast cell degranulation, which leads to local and systemic secretion of vasoactive mediators (histamine, leukotrienes) with coronary vasoconstrictor effect and of proteases (tryptase) capable of activating metalloproteinases with collagen degradation and erosion of the atherosclerotic plaque, thus resulting in cardiac ischemia.⁶

KS is often underdiagnosed.³ The diagnosis is essentially clinical, but it may also be based on laboratory, ECG, and echocardiographic abnormalities or on abnormal coronary angiography (except for

type I KS). Therefore, KS should be suspected in patients with allergic reactions concurrent with clinical, laboratory, or ECG abnormalities suggestive of cardiac ischemic injury. Clinical history is essential to establish a cause-effect relationship between allergen exposure and symptom onset; thus, it is also essential to adequately explore the patient's allergic history.^{3,4}

Measuring tryptase and cardiac enzymes (troponin, CK-MB) may be useful in the diagnosis of anaphylaxis and acute coronary syndrome, respectively. Echocardiogram and coronary angiography can show absence/presence of cardiac wall-motion abnormalities and characterize normal/abnormal coronary arteries, thus allowing to diagnose type I or II/III KS.^{3,4,6}

There are no specific treatment guidelines, and the recommendations are based on cases reported in the literature.⁸ Both the allergic reaction and myocardial ischemia must be treated. Patients with type I KS may benefit from the treatment of the allergic reaction, which, by itself, may resolve the cardiac manifestations,² as in our patients 2 and 4. In patients with type II or III KS, in addition to treating the allergic reaction, the acute coronary event may be managed conservatively or invasively with angioplasty and percutaneous coronary intervention,⁹ as performed in our patient 1. In our patient 3, with a diagnosis of type II KS, there was a rapid improvement in chest pain after the allergic reaction was treated with epinephrine, antihistamines, and cortisone. Because the patient was on long-term antiplatelet aggregation therapy, no other specific treatment was given for acute myocardial ischemia.

KS is a severe allergic reaction in which epinephrine is the drug of choice to treat life-threatening symptoms of anaphylaxis.⁵ Nevertheless, treatment can be challenging, since the drugs used separately for each condition (allergic and cardiac) may be contraindicated for use in the same patient, as some drugs used to treat the acute coronary event may worsen the allergic reaction and vice-versa.⁵ For example, morphine, which is used to relieve acute thoracalgia, should be avoided because it can induce mast cell degranulation and histamine release, thus exacerbating the allergic reaction; β -blockers may reduce the action of epinephrine; nitrates may contribute to hypotension and tachycardia, although they are considered safe in the presence of hemodynamic stability; epinephrine may exacerbate coronary spasm and ischemia, as well as QT interval prolongation and arrhythmias; and steroids may delay myocardial healing.¹⁰

Regarding antiplatelet aggregation, required for the treatment of the acute cardiac event, the use of ASA is contraindicated in patients with a history of NSAID hypersensitivity. ASA is a powerful COX-1 inhibitor, so there is a risk of cross-reactivity with other NSAIDs.¹¹ In our patients 1 and 2, the causative agents were NSAIDs (metamizole and diclofenac, respectively); therefore, ASA was not administered. As an alternative, other antiplatelet agents, such as clopidogrel or ticlopidine,¹⁰ can be administered, as performed in our patient 1.

Overall, the prognosis of KS is good and complete patient recovery is expected, mainly because type I is the most common type of KS.² Nevertheless, in all cases of drug-induced KS, the prognosis depends on the magnitude of the initial allergic reaction, patient comorbidities, and allergen concentration and administration route.³

Conclusion

KS should be considered whenever dealing with patients with symptoms of acute coronary syndrome in the context of an anaphylactic reaction. Some patients may have cardiovascular risk factors or a history of cardiac disease, but others do not have any known or identifiable cardiac history. ECG and cardiac enzymes may show changes secondary to cardiac ischemia, but normal findings do not exclude the diagnosis of KS. An accurate diagnosis should be made as early as possible to promptly start adequate treatment.⁵ Although epinephrine may exacerbate ischemia, its administration should not be delayed, as it is the cornerstone of anaphylaxis treatment. If NSAID hypersensitivity is suspected, ASA should be avoided as an antiplatelet drug. Further studies are needed for a better understanding of the pathophysiological mechanism of KS in order to optimize therapeutic and preventive strategies.

References

1. Kounis N, Zavras G. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pr.* 1991;45(2):121-8.
2. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2017;232:1-4.
3. Kounis NG. Kounis syndrome: An update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(10):1545-59.
4. Memon S, Chhabra L, Masrur S, Parker MW. Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome). *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(3):358-62.
5. Omri M, Kraiem H, Mejri O, Naija M, Chebili N. Management of Kounis syndrome: Two case reports. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):1-6.
6. Cepeda PR, Herrejón EP, Aguirregabiria MMR. Kounis syndrome. *Med Intensiva.* 2012;36(5):358-64.
7. Almeida J, Ferreira S, Malheiro J, Fonseca P, Caeiro D, Dias A, et al. Causa rara de síndrome coronária aguda: síndrome de Kounis. *Rev Port Cardiol.* 2016;35(12):10-3.
8. Marinheiro R, Amador P, Semedo F, Sá C, Duarte T, Gonçalves S, et al. Enfarte agudo do miocárdio intra-hospitalar: um caso de síndrome de Kounis tipo II. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(5):10-4.
9. Dogan V, Özge G, Sungur F, Kadir U, Biteker M. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;181:133-4.
10. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2010;143(3):223-6.
11. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68(10):1219-32.

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

Corresponding author:
Catarina Coutinho
E-mail: catarinapc@hotmail.com



Acidente com autoinjeter de adrenalina

Accidental use of an adrenaline autoinjector

Vanessa Tavares Pereira¹, Thiago Said Daibes Pereira², Bruno Emanuel Carvalho Oliveira³,
Ana Carolina Batista Pamplona de Freitas¹, Marco Antônio Camarão Pinheiro¹

RESUMO

A anafilaxia é uma reação alérgica potencialmente fatal. Autoinjeter pode ser prescrito para tratamento precoce nesses casos. Relatamos o caso de uma criança que fez uso acidental de adrenalina autoinjetera que ao exame de imagem evidenciou falange distal com fratura. Objetivamos alertar a importância de orientar o paciente e seus familiares acerca do uso correto desse dispositivo.

Descritores: Epinefrina, autoinjeter, lesão acidental.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a potentially fatal allergic reaction. Autoinjection can be prescribed for early treatment in these cases. We report the case of a child who accidentally used an adrenaline autoinjector and then had a distal phalanx fracture on imaging examination. We aim to draw attention to the importance of carefully guiding patients and their families about the correct use of this device.

Keywords: Epinephrine, autoinjector, accidental injury.

Introdução

Anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade aguda grave. O reconhecimento precoce é a chave para o manejo adequado e uma boa resolução do quadro¹. Adrenalina intramuscular é a primeira droga a ser realizada, e o seu uso em dispositivos autoinjeteáveis é uma forma prática e de fácil uso por qualquer pessoa treinada^{2,3}.

Descrição do caso

Criança de 6 anos, masculino, injetou-se acidentalmente com caneta de adrenalina pediátrica (EpiPen®Jr). A agulha penetrou ventralmente seu polegar direito, injetando 0,15 mg de adrenalina e saindo dorsalmente. Apresentou sangramento, dor e edema

local. Em cerca de 10 minutos, o polegar ficou pálido e frio, com retorno venoso lento comparado com polegar esquerdo. Foi levado ao pronto-atendimento consciente, orientado, choroso e com dor na polpa digital direita. Atendido nos moldes do ATLS após 30 min do ocorrido. Ao exame físico: polpa digital do polegar direito com lesão perfurante, dolorosa à palpação, SpO₂ 82%, perfusão lenta (Figura 1).

Em região periungueal observou-se ponto de hematoma, frio ao toque. A SpO₂ dos outros dedos era 99%. A radiografia de falange mostrou fratura da falange distal. Orientou-se imergir o dedo em água morna seguida de imobilização e antibiótico oral devido a presença de fratura (Figura 2).

1. Universidade do Estado do Pará, Departamento de Pediatria, Ambulatório de Alergia e Imunologia - Belém, PA, Brasil.
2. Universidade do Estado do Pará, Departamento de Cirurgia Pediátrica - Belém, PA, Brasil.
3. Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Pediatria - Belo Horizonte, MG, Brasil.



Figura 1
Polegar direito com lesão perforante apresentando hematoma central e palidez ao redor



Figura 2
Raio X da falange distal com fratura

Foi liberado com orientação de reavaliação após 24 h. No retorno, a SpO₂ no dedo acometido era de 97%, com redução do edema e da dor. Após 7 dias o hematoma já estava em resolução e sem sinais dolorosos à palpação.

Discussão

Existem poucos casos notificados de acidentes com os dispositivos de adrenalina. Apesar da isquemia local, não houve relatos de infarto digital e reação sistêmica grave apenas com a infusão de adrenalina⁴. Porém, unha com crescimento lento e osteomielite foram descritos². A literatura recomenda que nestes casos sejam realizados compressa de água quente, associado a observação da perfusão local e encaminhar ao hospital apenas se permanência de perfusão lenta ou evidências de fratura⁴. Estratégias de uso da nitroglicerina e ou fentolamina tópica são descritas⁴. É necessário notificar, educar o paciente, os pais, os irmãos e cuidadores para o seu manuseio correto. Profissionais de saúde devem estar cientes desse tipo de acidente.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Alergia. Anafilaxia: Guia prático de atualização. 2016; p. 1-2. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2012/12/Alergia-GuiaPratico-Anafilaxia-Final.pdf.
2. Schintler MV, Arbab E, Aberer W, Spindel S, Scharnagl E. Accidental perforating bone injury using EpiPen autoinjection device. *Allergy*. 2005;60:259-60.
3. Skorpinski EW, McGeady SJ, Yousef E. Two cases of accidental epinephrine injection into a finger. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):463-4.
4. Latt MD, George S, Ngo P, Brown JA, Mehr S. Accidental self-injection with adrenaline auto-injectors occurs frequently but is under-reported. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(7):724-5.

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

Correspondência:
Vanessa Tavares Pereira
E-mail: dra.vanessapereira@gmail.com

Omalizumabe: seguro e eficaz no tratamento da asma grave durante a gravidez

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):489-91.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200074>

O tratamento da asma evoluiu em todo o mundo, inclusive no Brasil. Nas últimas duas décadas, observamos uma redução de cerca de 75% no número de internações por asma nos hospitais públicos do Brasil, e hoje é mais raro encontramos pacientes em unidades de terapia intensiva devido a crises de asma (www.datasus.gov.br)¹. Fatores que podem ter contribuído para essa diminuição da morbidade incluem o desenvolvimento e a implementação de programas para o tratamento da asma no Brasil, através dos quais os medicamentos para asma são disponibilizados gratuitamente aos pacientes. No entanto, é necessário aprimorar as atividades já iniciadas e torná-las mais homogêneas em todo o país. Os corticosteroides inalados, um marco no tratamento da asma, mudaram o curso natural da doença, incluindo sua mortalidade².

Infelizmente, nesse mesmo período, a mortalidade por asma não mudou, e cerca de 5 a 7 pessoas morrem diariamente da doença no país (www.datasus.gov.br)¹. Nos últimos 15 anos, o advento de agentes imunobiológicos permitiu o tratamento de pacientes com fenótipos mais complexos e graves da doença. O uso desses agentes é fundamental e altera o prognóstico dos pacientes mais graves, permitindo o controle da doença, diminuindo as hospitalizações por exacerbações, diminuindo a necessidade sistêmica de corticosteroides e melhorando a qualidade de vida. Existem abundantes evidências científicas mostrando a eficácia e segurança dos agentes imunobiológicos¹. Além dos benefícios observados com o uso dos anticorpos monoclonais no tratamento da asma grave, aprende-se muito sobre a fisiopatologia da doença e o funcionamento do sistema imune. Após a comprovação da eficácia e segurança destes agentes na asma grave, o foco da discussão deve ser: custo, acesso, população-alvo, critérios de resposta terapêutica, critérios de retirada de medicamentos e estabelecimento de centros de referência.

Omalizumabe – Anticorpo Anti-IgE

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado (zumabe) da classe IgG1 com especificidade para o terceiro domínio da molécula da IgE (anti-IgE). A ação direta do omalizumabe é bloquear a ligação da IgE com seus receptores³. Posteriormente, outras ações indiretas destes anticorpos foram demonstradas, como a diminuição da expressão de receptores de alta afinidade para IgE (FcεRI)⁴, a inibição da síntese de IgE pelos linfócitos B⁵ e melhoria da resposta inata antiviral dependente de interferon-alfa⁶. O uso do omalizumabe antes e durante o outono, período quando as crianças norte-americanas voltam das férias e as infecções respiratórias são mais prevalentes, diminui o risco de exacerbação por asma, inclusive de maneira superior ao aumento da dose de corticosteroides inalados. Especula-se que esse risco menor de exacerbações se deva à melhoria da resposta inata, com maior síntese de interferon-alfa⁶.

Omalizumabe é indicado como tratamento adicional da asma moderada/grave alérgica não responsiva à terapêutica proposta no passo 4 e 5 da iniciativa GINA e, mais recentemente, para urticária crônica espontânea refratária ao uso de doses quadruplicadas de anti-histamínicos^{3,7}. A eficácia do anticorpo anti-IgE foi comprovada, principalmente, para os desfechos: taxa de exacerbações graves, qualidade de vida e redução do uso de corticosteroides sistêmicos^{3,8}. Estudos também demonstraram diminuição de sintomas e melhora nos parâmetros da função pulmonar^{3,8}. Os efeitos benéficos da terapêutica são mantidos nos pacientes que utilizam o omalizumabe por longo prazo^{3,8}. A maioria dos pacientes respondedores apresenta resposta em até 16 semanas de tratamento, mas outros podem demorar seis meses, ou até um ano⁹. Caso não haja resposta após este período, o omalizumabe deve ser descontinuado. Um estudo brasileiro de “vida real” mostrou que a aplicação de um protocolo rígido em centros de tratamento de asma permite a identificação de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento com omalizumabe, em oposição à prescrição por litígio¹⁰. Para que a indicação do omalizumabe seja precisa, o fenótipo alérgico da asma deve ser comprovado pelos testes cutâneos de leitura imediata, ou pela dosagem sérica de IgE específica para os aeroalérgenos³. Disponível comercialmente no Brasil há mais de uma década, o

omalizumabe foi aprovado recentemente pela CONITEC (a agência governamental responsável por avaliações de novas tecnologias em saúde), o que permitirá à população com asma grave, maior acesso ao primeiro tratamento biológico para esta doença¹¹.

O omalizumabe, além de eficaz, tem bom perfil de segurança. Raríssimos casos de anafilaxia foram descritos, principalmente após a administração das primeiras três doses da medicação, mas essa observação inicial não tem se confirmado na prática clínica¹. Não há evidências de parasitoses graves ou de difícil controle como reação adversa da terapia, apenas um estudo mostrando uma tendência de maior chance de reinfestação em quem está utilizando o omalizumabe¹². Também não há risco aumentado de poliangeíte granulomatosa eosinofílica¹³.

Recentemente, Namazy JA e cols. publicaram no *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* os resultados finais do estudo EXPECT¹⁴. Esse estudo observacional prospectivo, fase IV, avaliou a segurança do uso do omalizumabe durante a gravidez para a mãe e seu feto. Os autores recordam que a própria asma grave aumenta o risco no feto de redução do crescimento, prematuridade, baixo peso ao nascimento e mortalidade perinatal, e, portanto, a doença deve ter seu tratamento otimizado para que permaneça o mais controlada possível. Estudos pré-clínicos em primatas não observaram associação do omalizumabe com teratogenicidade ou com toxicidade para a mãe ou embrião, com exceção de plaquetopenia observada nos recém-nascidos quando doses supraterapêuticas do anticorpo monoclonal foram administradas aos animais¹⁵.

No estudo EXPECT, os autores seguiram uma coorte de 250 grávidas norte-americanas que apresentavam asma e que tinham sido tratadas com o omalizumabe. As pacientes foram acompanhadas durante toda a gestação e os latentes até 18 meses de vida, sendo computados os eventos adversos nesse período. O grupo controle foi formado por uma coorte externa de grávidas canadenses de Quebec que apresentavam asma e que não tinham sido tratadas com o imunobiológico¹⁴.

O estudo EXPECT concluiu que o tratamento de pacientes grávidas com omalizumabe não aumenta o risco no feto de malformações congênitas e mortalidade perinatal, assim como os latentes não foram mais propensos a desenvolver plaquetopenia¹⁴. No estudo, observou-se maior porcentagem de prematuridade em relação a coorte de Quebec, fato provavelmente associado à maior gravidade da asma e obesidade nas pacientes do estudo EXPECT. Publicação anterior com dados preliminares do estudo já havia mostrado que as taxas de redução do crescimento do feto, prematuridade, baixo peso ao

nascimento são semelhantes a pacientes grávidas que têm asma grave¹⁶.

Já havia evidências científicas que embasavam o uso do omalizumabe durante a gravidez, o qual é incluído na categoria B¹⁵. Entretanto, um estudo mais robusto e mais bem controlado como o EXPECT tem alta relevância e importância, porque traz maior segurança e tranquilidade no uso da medicação¹⁴. O estudo fornece informações importantes e práticas baseadas em evidências para médicos e mulheres grávidas com asma que estão considerando o tratamento com omalizumabe.

Referências

1. Giavina-Bianchi P. Imunobiológicos na Imunologia Clínica e Alergia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(3):205-6.
2. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(5):332-6.
3. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):525-36. e1.
4. Beck LA, Marcotte GV, Mac Glashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fcεpsilon R1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):527-30.
5. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):306-20.
6. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476-85.
7. 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.
8. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1362-70.e2.
9. Singh H, Peters JI, Kaur Y, Maselli DJ, Diaz JD. Long-term evaluation of response to omalizumab therapy in real life by a novel multimodular approach: The Real-life Effectiveness of Omalizumab Therapy (Reality) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Nov;123(5):476-82.e1.
10. Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Giavina-Bianchi P, Cukier A, Stelmach R. Omalizumabe em pacientes com asma grave não controlada: critérios de elegibilidade bem definidos para promover o controle da asma. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):487-9.
11. Ministério da Saúde do Brasil. Brasil. 2016. CONITEC. Omalizumabe para o tratamento da asma grave. Brasília. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Omalizumabe_AasmaGrave_final. Acessado em: 17/11/2020.
12. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197-207.
13. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, Kalil J. Administration of anti-IgE to a Churg-Strauss syndrome patient. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(2):155-8.
14. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):528-36.e1.

15. Genentech. Omalizumab (Xolair) full prescribing information. Disponível em: https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf. Acessado em: 24/05/2020.
16. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, 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.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Pedro Giavina-Bianchi

Prof. Livre Docente Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP, Presidente da ASBAI-SP, Editor dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, Visiting Professor - Harvard Medical School 2012-2014

Enfim, uma boa notícia...

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):491-3.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200075>

Prezado Editor,

Conservantes são aditivos químicos essenciais na manufatura de uma ampla variedade de produtos industriais e comerciais, uma vez que eles previnem o supercrescimento de microrganismos. Por isso, são também chamados de microbicidas¹. Derivados isotiazolinonas são largamente usados como conservantes ou microbicidas em produtos domiciliares e industriais, estando muitos deles contidos em produtos cosméticos. A mistura de metilcloroisotiazolinona (MCI) e metilisotiazolinona (MI), conhecido como Kathon CG[®], composta numa proporção 3:1, causou uma epidemia de dermatite alérgica de contato (DAC) nos anos 80. Mais recentemente, o uso de MI como conservante isolado em concentrações crescentes nos cosméticos tem resultado em dramáticos índices de sensibilização no mundo todo².

Detalhando melhor, os primeiros casos de DAC de produtos industriais contendo MI foram relatados em 2004. Desde 2010-2012 a prevalência de alergias de contato à MI tem aumentado significativamente. A principal razão para isso é que MI é usada como um conservante individual em cosméticos em concentrações de até 100 ppm (0,01%) quando comparado a somente 15 ppm

(0,0015%) na mistura MCI/MI. Em 2013, MI foi eleita como 'alérgeno do ano' pela Sociedade Americana de Dermatite de Contato².

O resultado foi o surgimento de uma pandemia de DAC à MI. Dados publicados do Grupo Norte Americano de Dermatite de Contato (NACDG) evidenciaram incremento marcante na prevalência de alergia às isotiazolinonas. Nesse trabalho realizado com 4.860 pacientes, houve reações positivas à MCI/MI em 6,3% dos pacientes, e em 10,7% à MI isolada no período de 2013-2014³. Em 2017, foi publicado estudo multicêntrico prospectivo conduzido em 11 centros de 8 países europeus. Nesse estudo foi incluída a MI, em solução aquosa à 0,2%. Nesse grande estudo, um total de 205 indivíduos tiveram testes positivos a essa substância entre 3.434 participantes (6,0%)⁴. A Austrália parece ter experimentado a mais alta prevalência de alergia à MI relatada na literatura. Foi observado um pico de positividade de 20,3% dos testes em 2015⁵.

Em consequência de tantas evidências dessa pandemia, o uso da mistura MCI/MI e de MI em cosméticos *leave on* (produtos que permanecem na pele) foi proibido na Europa em 2016 e 2017, respectivamente. Em 2018, a concentração de MI em cosméticos *rinse off* (produtos de enxague) foi reduzida pela Comissão Europeia para o mesmo nível do MCI/MI, 15 ppm (0,0015%). A introdução de medidas legislativas semelhantes mundo afora levou à diminuição da incidência de DAC não ocupacional devido às isotiazolinonas, principalmente de produtos cosméticos. Por outro lado, observou-se aumento de DAC ocupacional em alguns países após a epidemia, devido à ausência de restrições legais ao uso das isotiazolinonas em produtos industriais⁶.

Já é bem sabido que os cosméticos têm sido implicados como a principal fonte de sensibilização e que produtos *leave on* têm sido primariamente implicados, incluindo lenços umedecidos². Além disso, a ocorrência de isotiazolinonas em tintas tem sido recentemente reconfirmada⁷, e detergentes podem causar DAC, também pelas isotiazolinonas, seja via contato direto ou exposição por aerodispersão². Isso ocorreria realmente por mecanismo alérgico e não apenas por irritação primária, como anteriormente se pensava.

Portanto, pelo menos na Europa, a MI pode ser usada em qualquer concentração sem restrição em produtos não cosméticos, tais como agentes de limpeza domésticos ou industriais. Concordamos com a literatura que é importante se estabelecer a concentração máxima permitida desse conservante, haver clara instruções de uso e restringir a venda de produtos em *spray* (maior risco de aerodispersão) e de detergentes não diluídos que podem ser usados em

concentrações muito elevadas⁸. A nosso ver, devido à pandemia dessa alergia, deveria haver a rotulagem em saneantes: “Contém isotiazolinona”.

No Brasil, em 4 de julho de 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu lista de substâncias de ação conservante permitidas para formulações de produtos saneantes com suas respectivas concentrações máximas. Aqui ficou estabelecido que o limite para MI seria de 0,01%⁹. Porém, conforme as disposições nacionais da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA, de 2010, é obrigatória apenas a informação do ingrediente ativo (principal ingrediente da formulação) nos rótulos dos produtos; as demais substâncias, como por exemplo, os conservantes, não precisam ser discriminadas¹⁰. Sendo assim, pacientes alérgicos à MI podem entrar em contato com esse conservante sem terem ciência disso.

Posteriormente a isso, conforme a RDC n° 29, de 1° de julho de 2012, ficou estabelecido que em cosméticos a substância MI poderia estar como ingrediente na concentração máxima de 100 ppm (0,01%) de forma isolada, ou na associação MCI/MI na concentração de até 15 ppm (0,0015%)¹¹. Assim, a prevalência de sensibilização à MI no Brasil poderia ultrapassar as maiores prevalências observadas até o momento na literatura. Isso poderia ser atribuído às altas concentrações desse conservante ainda permitido em cosméticos, bem como em produtos de limpeza e tintas. Portanto, naquele momento, o Brasil em concordância com os outros membros do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL – Argentina, Paraguai e Uruguai), ainda estaria usando concentrações elevadas de MI, independentemente da natureza do cosmético¹².

Neste cenário, devido à enorme importância do assunto, há 1 ano escrevemos conjuntamente com o Prof. Pedro Giavina-Bianchi, um artigo de revisão nesta revista, visando alertar os especialistas de que estávamos frente a uma epidemia de alergia de contato. Naquele momento, o estudo objetivava levantar os dados que demonstravam a importância da MI na etiologia da dermatite alérgica de contato, assim como mostrar aos especialistas o correto diagnóstico dessa importante alergia¹. Ressaltávamos que a bateria padrão brasileira tinha sido desenvolvida e padronizada pelo Grupo Brasileiro de Dermatite de Contato, com resultados publicados em 2000 (muito antes da epidemia), e que, portanto, não continha o conservante MI isoladamente¹. Posteriormente, passamos a realizar testes conforme preconiza a literatura com MI à 0,2% em veículo aquoso¹³, através da conhecida Bateria Padrão Latino-Americana¹⁴, com resultados marcantes¹⁵.

Finalmente, a ANVISA aprovou na última reunião do Mercosul, em outubro de 2020, uma redução na concen-

tração máxima de MI para 15 ppm (0,0015%) também na forma isolada, e apenas em produtos *rinse off*. Sendo assim, ficará proibido essa substância em produtos *leave on* (incluindo os lenços umedecidos)! Essa alteração já passou pela Consulta Pública e apenas aguarda a finalização do documento completo por parte da Secretaria do MERCOSUL para ser encaminhada à deliberação pela Diretoria do Colegiado da ANVISA, depois publicada e entrar em vigor.

Enfim, uma boa notícia...

Referências

1. Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilisotiazolinona – estamos atentos a essa epidemia? Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(2):139-42.
2. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Feb;33(2):267-76.
3. Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, et al. Epidemic of Isothiazolinone Allergy in North America: Prevalence Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2013-2014. Dermatitis. 2017;28(3):204-9.
4. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, Svedman C, Goossens A, Wilkinson M, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. Contact Dermatitis. 2016;76:272-9.
5. Flury U, Palmer A, Nixon R. The methylisothiazolinone contact allergy epidemic in Australia. Contact Dermatitis. 2018;79(3):189-91.
6. Ozkaya E, Sayar SK, Kobaner GB, Pehlivan G. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A 24-year, single-center, retrospective cohort study from Turkey. Contact Dermatitis. 2020:1-10.
7. Thomsen AV, Schwensen JF, Bossi R, Banerjee P, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP, et al. Isothiazolinones are still widely used in paints purchased in five European countries: a follow-up study. Contact Dermatitis. 2018 Apr;78(4):246-53.
8. Marrero-Alemán G, Santana PS, Liuti F, Hernández N, López-Jiménez E, Borrego L. The Role of Cleaning Products in Epidemic Allergic Contact Dermatitis to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone. Dermatitis. 2018;29(2):77-80.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 30, de 04 de Julho de 2011. Lista de substâncias de ação conservante permitidas para permitidas para formulações de produtos saneantes.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 59, de 17 de Dezembro de 2010. Procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 29, de 01 de Junho de 2012. Lista de ação conservante permitida para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.
12. Villarinho ALCF, Melo MGM, Teixeira LR. Allergic contact dermatitis and photosensitivity to methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: Portrait of an epidemic in Brazil. Contact Dermatitis. 2020;82:258-9.
13. Bruze M, Engfeldt M, Goncalo M, Goossens A. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series—on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Contact Dermatitis. 2013;69:263-70.

14. Consenso “Dermatitis por Contacto”. Sociedad Argentina de Dermatologia. Buenos Aires, 2015.
15. Azevedo FSM, Belluco PES, Reis CMS. Dermatite alérgica de contato à metilisotiazolinona. Revista de Medicina e Saúde de Brasília. 2020;9(2):156-61.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Paulo Eduardo Silva Belluco

Escola Superior de Ciências da Saúde / Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Mestrando Acadêmico em Ciências da Saúde / Alergia - Brasília, DF, Brasil

Dessensibilização rápida à penicilina

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):493-4.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200076>

A dessensibilização rápida a medicamentos (DRM) tornou-se uma pedra angular no manejo de reações de hipersensibilidade aos medicamentos (RHM), para qualquer reação de hipersensibilidade imediata, alérgica ou não alérgica, representando assim um importante avanço no tratamento e prognóstico dos pacientes¹. A DRM é um processo seguro e eficaz, no qual ocorre a indução de um estado de tolerância transitória do sistema imunológico capaz de tolerar a administração da medicação causadora da reação. DRM consiste na administração consecutiva de pequenas doses do medicamento até que a dose terapêutica completa seja atingida. O objetivo do procedimento é administrar doses subótimas ao paciente, que promoverão estimulação de mastócitos/basófilos, induzindo mecanismos inibitórios, tornando essas células hiporresponsivas.

O desafio da DRM é gradualmente aumentar a dose do medicamento sem atingir um limiar de concentração que desencadeie a anafilaxia, embora os mastócitos/basófilos possam liberar quantidade de mediadores durante o DRM¹. Várias hipóteses para explicar os mecanismos de hiporresponsividade celular subjacente foram propostas, como exaustão dos mediadores armazenados causada por repetições de estimulação (taquifilaxia), consumo de Syk e Lyn, internalização do FcεRI, e ativação de receptores inibitórios. Foi estabelecido que sinais de ativação são contrabalançados por sinais de inibição, e foram identificados receptores inibitórios em mastócitos²⁻⁵. A

duração de ação da DRM dependente da meia-vida do medicamento administrado, e seu sucesso terapêutico tem sido evidenciado em estudos clínicos^{2,6,7}.

A DRM deve contemplar um protocolo inicial de atendimento ao paciente para estratificar o risco de gravidade envolvido. A história clínica do evento de RHM inicial deve ser elucidada, bem como o esclarecimento do mecanismo envolvido na reação, sendo ele imunológico ou não, e a gravidade do quadro clínico. A realização de testes alérgicos específicos *in vivo* e *in vitro* também é utilizada para confirmação diagnóstica e estratificação do risco do paciente. Também deve ser realizada a avaliação de risco/benefício mostrando que os benefícios superam os riscos do tratamento através da DRM⁸⁻¹⁰. As indicações de DRM são: não existe medicamento alternativo; o medicamento envolvido é mais eficaz e/ou associado a menos efeitos colaterais do que os medicamentos alternativos. As contraindicações envolvem reações imunológicas celulares graves, como Síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos (DIHS), erupção medicamentosa fixa, eritema multiforme, dermatite bolhosa; reações imunocitotóxicas graves; e vasculites¹.

Protocolos clássicos envolvem o aumento da dose, dobrando-as a cada 15 a 20 minutos ao longo de várias horas até a dose terapêutica ser alcançada. O paciente deve ser examinado antes do início do procedimento e a cada 15 a 20 minutos, ao longo do procedimento, até 1 hora após a conclusão do mesmo. Caso ocorra reações anafiláticas durante o protocolo de DRM, as mesmas devem ser tratadas da mesma maneira que qualquer reação anafilática^{6,7,8,11,12}.

A RHM induzida por β-lactâmicos (BLs) é um modelo clássico de reações mediadas por mecanismos imunológicos específicos, sendo as reações imediatas mediadas por anticorpos IgE. Esses antibióticos se ligam covalentemente a proteínas de alto peso molecular, podendo ser reconhecidos pelo sistema imunológico, embora os detalhes de como isso ocorra ainda não sejam totalmente esclarecidos¹³. BLs continuam sendo a causa mais comum de RHM mediada por mecanismos imunológicos específicos. Caso a alergia aos BLs seja confirmada e não for possível substituir o antibiótico, a DRM deve ser indicada¹³⁻¹⁵.

Desde 1946, quando foi publicada a primeira DRM com BLs, a maioria das séries de casos publicadas descreveu pacientes com reações imediatas, usando protocolos via oral ou parenteral (endovenoso e intramuscular)¹⁴⁻¹⁶.

A DRM com BLs é um procedimento seguro e eficaz, e nenhuma morte foi relatada nos últimos 15 anos¹⁷. Não há publicação de grandes estudos comparativos entre as vias oral e parenteral da dessensibilização, e ambas foram utilizadas com sucesso em DRM com BLs¹⁴⁻¹⁶. Existe um protocolo de pesquisa no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP) que evidenciou maior segurança ao utilizar protocolo de dessensibilização endovenoso, quando comparado com a via oral. A via oral apresenta reações alérgicas de início mais lento e potencialmente mais graves, quando comparada com a via endovenosa, na qual ocorre identificação das reações mais precocemente. Em um ensaio clínico randomizado, a análise dos dados preliminares mostrou diferença estatística entre os protocolos de dessensibilização^{18,19}. Na prática, como a via oral é mais rápida e fácil de ser aplicada, e é um protocolo seguro e eficaz para ser utilizado, acaba sendo o mais comumente aplicado para DRM com BLs, mesmo quando o antibiótico terapêutico deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular, como por exemplo o uso da penicilina benzatina para tratamento da sífilis gestacional. Até o momento, não existe um protocolo de dessensibilização universal ou consensual para reações de hipersensibilidade com BLs. É importante ressaltar que as dessensibilizações para BLs devem ser realizadas por equipes especializadas, por médicos especialistas em alergia e imunologia, em ambiente hospitalar, e na presença de estrutura para ressuscitação^{14,20}.

Referências

1. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M. Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. *Curr Treat Options Allergy*. 2015; 2:268-85.
2. Sancho-Serra MDC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol*. 2011;41:1004-13.
3. Andrews NL, Pfeiffer JR, Martinez AM, Haaland DM, Davis RW, Kawakami T, et al. Small, mobile FcεRI receptor aggregates are signaling competent. *Immunity*. 2009;31:469-79.
4. Oka T, Rios EJ, Tsai M, Kalesnikoff J, Galli SJ. Rapid desensitization induces internalization of antigen-specific IgE on mouse mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;1-27.
5. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1153-1158.e2.
6. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:574-80.
7. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1259-66.
8. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357-66.
9. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:335-48.
10. Mezzano V, Giavina-Bianchi P, Picard M, Caiado J, Castells M. Drug desensitization in the management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies and chemotherapy. *BioDrugs*. 2014;28:133-44.
11. Giavina-Bianchi P, Caiado J, Picard M, Pur Ozyigit L, Mezzano V, Castells M, et al. Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe. *Allergy*. 2013;68:1482-4.
12. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel Pereira D, Ferreira-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy*. 2013;68:853-61.
13. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:143-53.
14. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:300-27.
15. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am*. 2010;94:805-20.
16. Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(3Pt1):314-9.
17. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:72-9.
18. Garcia JFB, Aun MV, Garro LS, Kalil J, Motta AA, Giavina-Bianchi P. Risk stratification for penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis. In: AAAAI, 2017, Atlanta. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:31.
19. Garcia JFB, Aun MV, Garro LS, Giavina-Bianchi P, Kalil J, Motta AA. Risk stratification for penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis. Abstract of the EAACI; 2016; Vienna. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):Suppl. AB31.
20. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013;68:844-52.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Juliana F. Bianchini Garcia
Pedro Giavina-Bianchi

Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP,
São Paulo, SP, Brasil



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

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [periódico eletrônico] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5];1(1). Disponível em: www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm.

b. Artigo com número de documento no lugar de paginação tradicional

Williams JS, Brown SM, Conlin PR. Videos in clinical medicine. Bloodpressure measurement. N Engl J Med. 2009 Jan 29;360(5):e6. PubMed PMID: 19179309.

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752. PubMed PMID: 19129307; PubMed Central PMCID: PMC2615549.

d. Material da Internet

Food and Agriculture Organization of the United Nations. Preparation and use of food based dietary guidelines [site na Internet]. Disponível em: www.fao.org/docrep/x0243e/x0243e09.htm#P1489_136013.

Obs.: uma lista completa de exemplos de citações bibliográficas pode ser encontrada na Internet, em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo".

Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela afirmação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme as abreviaturas do Index Medicus; uma lista extensa de periódicos, com suas respectivas abreviaturas, pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/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

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