

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 6 • Número 2 • Abril-Junho 2022

6/2

■ EDITORIAIS

- Decifra-me ou te devoro – desvendando o enigma da urticária crônica
As novas diretrizes de angioedema hereditário: qual é o seu papel?

■ ARTIGOS ESPECIAIS

- Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 – Parte 1: definição, classificação e diagnóstico
Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 – Parte 2: terapêutica
Guia prático de urticária para grupos especiais de pacientes
Guia prático de urticária aguda

■ ARTIGOS DE REVISÃO

- Alergia alimentar não IgE mediada: proctocolite induzida por proteínas alimentares – Atualização
Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura
Vacinação e exercício: imunologia em ação em tempos de pandemia
A pandemia de COVID-19 e o seu impacto à saúde planetária

■ ARTIGOS ORIGINAIS

- Conhecimentos e práticas sobre telemedicina entre alergistas e imunologistas brasileiros
Study of variants in the mTOR gene with asthma and therapeutic control in a population of Salvador/BA
House dust mite fauna characterization in the city of Rio de Janeiro and its importance in allergy diagnosis

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

- Pitiríase liquenoide pós-vacinação contra COVID-19: um relato de caso
Dupilumabe no tratamento de rinossinusite crônica com pólipos nasais em adolescente

■ CARTAS AO EDITOR

- The Peruvian Association of Patients with Hereditary Angioedema and COVID-19 vaccination
Diagnóstico diferencial entre a anafilaxia induzida por exercícios e a urticária colinérgica



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



E 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

Abril-Junho 2022**Volume 6, Número 2****Editoriais / Editorials**

- Decifra-me ou te devoro – desvendando o enigma da urticária crônica 147
Decipher me or I will devour you – Unraveling the enigma of chronic urticaria
 FÁBIO CHIGRES KUSCHNIR

- As novas diretrizes de angioedema hereditário: qual é o seu papel? 149
New hereditary angioedema guidelines: what is their role?
 ANETE SEVCIOVIC GRUMACH

Artigos Especiais / Special Articles

- Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 – Parte 1: definição, classificação e diagnóstico 151
2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema – Part 1: definition, classification, and diagnosis
 RÉGIS A. CAMPOS, FARADIBA SARQUIS SERPA, ELI MANSOUR, MARIA LUIZA OLIVA ALONSO, LUISA KARLA ARRUDA,
 MARCELO VIVOLO AUN, MAINE LUELLAH DEMARET BARDOU, ANA FLÁVIA BERNARDES, FERNANDA LUGÃO CAMPINHOS,
 HERBERTO JOSE CHONG-NETO, ROSEMEIRE NAVICKAS CONSTANTINO-SILVA, JANE DA SILVA,
 SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, MARIANA PAES LEME FERRIANI, JOANEMILE PACHECO DE FIGUEIREDO,
 PEDRO GIAVINA-BIANCHI, LAIS SOUZA GOMES, EKATERINI GOUDOURIS, ANETE SEVCIOVIC GRUMACH,
 MARINA TEIXEIRA HENRIQUES, ANTÔNIO ABILIO MOTTA, THEREZINHA RIBEIRO MOYES,
 FERNANDA LEONEL NUNES, JORGE A. PINTO, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO, NORMA DE PAULA M. RUBINI,
 ALMERINDA MARIA DO RÉGO SILVA, DIRCEU SOLÉ, ANA JULIA RIBEIRO TEIXEIRA, ELIANA TOLEDO,
 CAMILA LOPES VERONEZ, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE

- Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 – Parte 2: terapêutica 170
2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema – Part 2: therapy
 RÉGIS A. CAMPOS, FARADIBA SARQUIS SERPA, ELI MANSOUR, MARIA LUIZA OLIVA ALONSO, LUISA KARLA ARRUDA,
 MARCELO VIVOLO AUN, MAINE LUELLAH DEMARET BARDOU, ANA FLÁVIA BERNARDES, FERNANDA LUGÃO CAMPINHOS,
 HERBERTO JOSE CHONG-NETO, ROSEMEIRE NAVICKAS CONSTANTINO-SILVA, JANE DA SILVA,
 SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, MARIANA PAES LEME FERRIANI, JOANEMILE PACHECO DE FIGUEIREDO,
 PEDRO GIAVINA-BIANCHI, LAIS SOUZA GOMES, EKATERINI GOUDOURIS, ANETE SEVCIOVIC GRUMACH,
 MARINA TEIXEIRA HENRIQUES, ANTÔNIO ABILIO MOTTA, THEREZINHA RIBEIRO MOYES,
 FERNANDA LEONEL NUNES, JORGE A. PINTO, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO, NORMA DE PAULA M. RUBINI,
 ALMERINDA MARIA DO RÉGO SILVA, DIRCEU SOLÉ, ANA JÚLIA RIBEIRO TEIXEIRA,
 ELIANA TOLEDO, CAMILA LOPES VERONEZ, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE

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 - Rua Domingos de Morais, 2187 - 3º andar - salas 315-317 - Bloco Xangai - Vila Mariana - CEP 04035-000 - São Paulo - SP - Fone: (11) 5575.6888 - E-mail: aaai@asbai.org.br - Home page: www.asbai.org.br

Artigos Especiais / Special Articles

Guia prático de urticária para grupos especiais de pacientes 197

Practical guide to urticaria for special patient groups

LARISSA SILVA BRANDÃO, JANAINA MICHELLE LIMA MELO, GABRIELA ANDRADE DIAS, ELI MANSOUR,
ROZANA DE FÁTIMA GONÇALVES, CAROLINA TAVARES DE-ALCÂNTARA, FERNANDA LUGAO CAMPINHOS,
DANIELA FARAH TEIXEIRA RAEDER, LEILA VIEIRA BORGES TRANCOSO-NEVES, RÉGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS,
SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, ROSANA CÂMARA AGONDI, ALFEU TAVARES FRANCA,
LUIZ FELIPE CHIAVERINI ENSINA

Guia prático de urticária aguda 214

Practical guide to acute urticaria

CAROLINA TAVARES DE ALCÂNTARA, DANIELA FARAH TEIXEIRA RAEDER, FERNANDA LUGAO CAMPINHOS,
LARISSA SILVA BRANDÃO, RÉGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS, ALFEU TAVARES FRANCA,
ROZANA DE FÁTIMA GONÇALVES, ELI MANSOUR, JANAINA MICHELLE LIMA MELO,
SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, GABRIELA ANDRADE DIAS,
LEILA VIEIRA BORGES TRANCOSO-NEVES, ROSANA CÂMARA AGONDI, LUIZ FELIPE CHIAVERINI ENSINA

Artigos de Revisão / Review Articles

Alergia alimentar não IgE mediada: proctocolite induzida por proteínas alimentares - Atualização 225

Non-IgE mediated food allergy: food protein-induced allergic proctocolitis – An update

JOSÉ LUIZ MAGALHÃES RIOS, SANDRA MARIA EPIFÂNIO BASTOS PINTO,
LIZIANE NUNES DE CASTILHO SANTOS, ELIANE MIRANDA DA SILVA, NATALIA ROCHA DO AMARAL ESTANISLAU,
MARIA FERNANDA ANDRADE MELO E ARAUJO MOTTA, FLÁVIA DE CARVALHO LOYOLA

Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura 239

Tuberculosis immunology: a narrative literature review

ANA CRISTINA FAVRE PAES BARRETO ALVES, ALEX ISIDORO FERREIRA PRADO, IUKARY TAKENAMI

Vacinação e exercício: imunologia em ação em tempos de pandemia 251

Vaccination and exercise: immunology in action in pandemic times

SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, GUILHERME GOMES AZIZI, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE

A pandemia da COVID-19 e o seu impacto à saúde planetária 256

The COVID-19 pandemic and its impact on planetary health

RAPHAEL COELHO FIGUEREDO, MARILYN URRUTIA-PEREIRA, DIRCEU SOLÉ

Artigos Originais / Original Articles

Conhecimentos e práticas sobre telemedicina entre alergistas e imunologistas brasileiros 262

Telemedicine knowledge and practices among Brazilian allergists and immunologists

RENAN AUGUSTO PEREIRA, PAULA DE SÁ BARRETO, ANA CAROLINA DA MATTA AIN, JULIANO COELHO PHILIPPI,
ANNA CLARA RABHA, VALÉRIA SORAYA DE FARIAS SALES, NORMA DE PAULA M. RUBINI, DIRCEU SOLÉ,
EMANUEL SARINHO, HERBERTO JOSE CHONG-NETO

Artigos Originais / Original Articles

Study of variants in the mTOR gene with asthma and therapeutic control in a population of Salvador/BA 271

Estudo de variantes no gene mTOR com asma e controle terapêutico em uma população de Salvador/BA

ÍTAO SANTOS UZÉDA, RAISA COELHO, RYAN SANTOS COSTA, CAMILA FIGUEIREDO

House dust mite fauna characterization in the city of Rio de Janeiro and its importance in allergy diagnosis..... 285

*Caracterização da fauna dos ácaros de poeira na cidade do Rio de Janeiro
e sua importância em diagnósticos de alergias*

MATHEUS S. ABREU, ANDERSON B. A. MATOS, FRANCISCA C. S. SILVA, YORDY E. LICEA,
MARIA CLARA G. PEDROSA, DANIEL V. R. SILVA, DIANA M. A. GARCÍA

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

Pitiríase liquenoide pós-vacinação contra COVID-19: um relato de caso 292

Pityriasis lichenoides after COVID-19 vaccination: a case report

ISABELA CESCHIN MAESTRI, MONICA PRETO GUIMARÃES, TSUKIYO KAMOI,
RAFAELA CESCHIN FERNANDES, RENATO NISIHARA

Dupilumabe no tratamento de rinossinusite crônica com pólipos nasais em adolescente 295

Dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adolescents

CAROLINE PINTO PÁSSARO, SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR,
NATHÁSSIA DA ROSA PAIVA BAHIENSE MOREIRA, FABIANA CHAGAS DA-CRUZ,
JOSÉ ELABRAS-FILHO, PRISCILA NOVAES FERRAIOLI, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE

Cartas ao Editor / Letters to the Editor

The Peruvian Association of Patients with Hereditary Angioedema and COVID-19 vaccination 300

Associação Peruana de Pacientes com Angioedema Hereditário e as vacinas contra a COVID-19

OSCAR MANUEL CALDERON

Diagnóstico diferencial entre a anafilaxia induzida por exercícios e a urticária colinérgica 302

Differential diagnosis of exercise-induced anaphylaxis and cholinergic urticaria

MARIO GELLER

Diretoria da ASBAI

Biênio 2021/2022

Presidente

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

1º Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

2º Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor Financeiro

Marcelo Vivolo Aun (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Científica

Norma de Paula Motta Rubini (RJ)

Diretora Científica Adjunta

Valéria Soraya de Farias Sales (RN)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha (DF)

Diretora de Comunicação e Divulgação

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Educação Médica a Distância

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor de Integração Nacional

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

Diretor de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Coordenadora de Curso de Capacitação e do Suporte Avançado de Vida de Anafilaxia - ATLS

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Conselho Fiscal

Maria de Fátima Marcelos Fernandes (SP)

Cármino Caliano (SP)

Isaura Barreiro Rodrigues (SP)

Suplentes

Clóvis Eduardo Santos Galvão (SP)

Raul Emrich Melo (SP)

Cynthia Mafrá Fonseca de Lima (SP)

Suporte Executivo

José Roberto Colchibachi (SP)

Henrique Ataide da Silva (SP)

Keyla Cristina Padilha de Almeida (SP)

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editor da Revista:

Pedro Giavina-Bianchi

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

Editor Adjunto:

Fernando Monteiro Aarestrup

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

Gustavo Falbo Wandalsen

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

Herberto Jose Chong Neto

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

Régis de Albuquerque Campos

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

Editores Associados Internacionais:

Edgardo José Jares

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

Fátima Ferreira-Briza

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

Ignacio Ansotegui

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

Luis Caraballo

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

Luis Garcia-Marcos

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

Maria Antonella Muraro

Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Itália

Mariana Castells

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

Mario Morais-Almeida

Immunoallergy Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

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

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

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

Alfeu Tavares França

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

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

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

Antonio Abilio Motta

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

Antônio Carlos Pastorino

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

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

Emilia 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 Mallol

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 Castre 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

Clinica 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, UFFPR, Curitiba, PR, Brasil

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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

**ASBAI**Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia**Departamentos Científicos e Comissões**

Biênio 2021-2022

Departamentos Científicos

*Coordenadores(as), **Jovens Especialistas.

Alérgenos

Luisa Karla de Paula Arruda*
Cinthya Covessi Thom de Souza**
Clóvis Eduardo Santos Galvão
Daniel Strozzi
Ernesto Akio Taketomi
Isabel Rugue Genov
Laura Maria Lacerda Araújo
Rafaella Amorim Gaia Duarte**
Stella Arruda Miranda

Alergia a Drogas

Mara Morelo Rocha Felix*
Adriana Rodrigues Teixeira
Ana Carolina D'Onofrio e Silva**
Diogo Costa Lacerda**
Fernanda Casares Marcelino
Gladys Reis e Silva de Queiroz
Inês Cristina Camelo Nunes
Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha
Marcelo Vívolo Aun
Maria Fernanda Malaman
Maria Inês Perelló Lopes Ferreira
Paula Wanderley Leva Martin
Tânia Maria Tavares Gonçalves
Ullissi Pádua de Menezes

Alergia Alimentar

Jackeline Motta Franco*
Ana Carolina Rozalem Reali**
Ana Paula Beltran Moschione Castro
Ariana Campos Yang
Bárbara Luiza de Britto Cançado**
Fabiane Pomieciński
Germana Pimentel Stefani
Ingrid Pimentel C. Magalhães Souza Lima
José Carlson Santos de Oliveira
José Luiz de Magalhães Rios
Lucila Camargo Lopes de Oliveira
Nathalia Barroso Acatauassú Ferreira
Renata Rodrigues Cocco
Valéria Botan Gonçalves

Alergia na Infância e na Adolescência

Antonio Carlos Pastorino*
Bruno Acatauassu Paes Barreto
Cristine Secco Rosário**
Darlan de Oliveira Andrade
Décio Medeiros Peixoto
Joseane Chiabai
Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Maria Luiza Oliva Alonso
Marisa Lages Ribeiro
Neusa Falbo Wandalsen
Paula Dantas Meireles Silva
Wellington Gonçalves Borges

**Alergias e Imunidade no Idoso
(Imunossenescênci)**

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros*
Antonio Abílio Motta
Fernando Monteiro Aarestrup
José Laerte Boechat Morandi
Maria Elisa Bertocco Andrade
Maria Letícia Freitas Silva Chavarria
Mateus da Costa Machado Rios
Natasha Rebouças Ferraroni
Roberto Magalhães de Souza Lima
Valéria Soraya de Farias Sales

Alergia Ocular

Elizabeth Maria Mercer Mourão*
Francisco de Assis Machado Vieira
Juliano José Jorge
Leda das Neves Almeida Sandrin
Maria Claudia Pozzebon Tacco Schulz**
Mariana Senf de Andrade
Nelson Augusto Rosário Filho
Paula Nunes Guimarães de Sá Barreto**
Raphael Coelho Figueiredo
Rosa Cristina Oliveira Gaia Duarte

Anafilaxia

Alexandra Sayuri Watanabe*
Albertina Varandas Capelo
Alex Eustáquio de Lacerda
Ana Carolina Alves Feliciano de Sousa Santos
Chayanne Andrade de Araújo
Cynthia Mafra Fonseca de Lima
Elaine Gagete Miranda da Silva
Fabiana Andrade Nunes
Jane da Silva
Maria Cecília Barata dos Santos Figueira**
Mario Geller
Marisa Rosimeire Ribeiro
Nathália Coelho Portilho Kelmann
Priscila Geller Wolff
Renata Neiva Parrode Bittar

Asma

Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr.*
Adelmir de Souza Machado
Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho
Andréa Almeida de Souza Teófilo
Ataulpa Pereira dos Reis
Carolina Gomes Sá**
Gustavo Falbo Wandalsen
José Ângelo Rizzo
José Elabras Filho
Tessa Rachel Tranquillini Gonçalves**

Biodiversidade, Poluição e Alergias

Celso Taques Saldanha*
Ana Carolina Alves F. de Sousa Santos
José Carlos Perini
Luane Marques de Mello
Luciana Varanda Rizzo
Luiz Augusto Pereira Inês de Almeida
Marilyn Nilda Esther Urrutia Pereira
Rafael Pimentel Saldanha**
Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara
Yoriko Bacelar Kashiwabara**

Dermatite Atópica

Evandro Alves do Prado - Coordenador
Claudia Sóido Falcão do Amaral
Danielle Kiertsman Harari
Dayanne Mota Veloso Bruscky**
Eliane Miranda da Silva
Julianne Alves Machado
Juliano José Jorge
Lívia Costa de Albuquerque Machado**
Márcia Carvalho Mallozi
Maria Eduarda Pontes Cunha de Castro
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Roberto Magalhães de Souza Lima
Simone Pestana da Silva

Dermatite de Contato

Cristina Worm Weber*
Ana Carolina de Oliveira Martins**
Anne-Rose Leopoldina Wiederkehr Bau
Claudia dos Santos Dutra Bernhardt
Eliana Cristina Toledo
Fabíola da Silva Maciel Azevedo
Kleiser Aparecida Pereira Mendes
Mario Cezar Pires
Octavio Greco
Paulo Eduardo Silva Belluco
Vanessa Ambrósio Batigália

Imunizações

Lorena de Castro Diniz*
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho
Bianca Noleto Ayres Guimarães
Clarissa Morais Busatto Gerhardt
Cláudia França Cavalcante Valente
Claudia Leiko Yonekura Anagusko**
Fátima Rodrigues Fernandes
Gisele Feitosa Zuvanov Casado
Mônica de Araújo Álvares da Silva
Newton Bellesi
Ronney Correa Mendes

Imunobiológicos

Régis de Albuquerque Campos*
Aldo José Fernandes da Costa
Eduardo Costa de Freitas Silva
Faradiba Sarquis Serpa
Filipe Wanick Sarinho**
João Negreiros Tebyriçá
Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci
Martti Anton Antila
Nelson Augusto Rosário Filho
Norma de Paula Motta Rubini
Sérgio Duarte Dortas Junior

**ASBAI**Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia**Departamentos Científicos e Comissões**

Biênio 2021-2022

Departamentos Científicos

*Coordenadores(as), ** Jovens Especialistas.

Imunodeficiências

Ekaterini Simões Goudouris*
Almerinda Maria Rego Silva
Adriana Azoubel Antunes
Ana Carla Augusto Moura Falcão
Anete Sevcovic Grumach
Anna Clara Pereira Rabha**
Antonio Condino Neto
Carolina Cardoso de Mello Prando
Carolina Sanchez Aranda
Cristina Maria Kokron
Danielli Christinni Bichuetti Silva Diniz
Fabiola Scancetti Tavares
Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos
Fernanda Pinto Mariz
Gesmar Rodrigues Silva Segundo
Helena Fleck Velasco**
Irma Cecília Douglas Paes Barreto
Leonardo Oliveira Mendonça
Luciana Araújo Oliveira Cunha
Mariana de Gouveia Pereira Pimentel
Mayra de Barros Dorna
Olga Akiko Takano
Renan Augusto Pereira
Wilma Carvalho Neves Forte

Imunoterapia

Fernando Monteiro Aarestrup*
Anna Caroline Nóbrega Machado Arruda
Clóvis Eduardo Santos Galvão
Elaine Gagete Miranda da Silva
Ernesto Akio Taketomi
Geórgia Véras de Araújo Gueiros Lira
Gil Bardini Alves
Marcos Reis Gonçalves
Mariana Graça Couto Miziara**
Sidney Souteban Maranhão Casado
Simone Valladão Curi**
Veridiana Aun Rufino Pereira

Rinite

Maria Cândida Faria Varanda Rizzo*
André Felipe Maranhão Casado
Danilo Gois Gonçalves**
Fausto Yoshio Matsumoto
Gabriela Aline Andrade Oliveira**
Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Isabella Diniz Braga Pimentel
Jane da Silva
João Ferreira Mello Jr.
Márcio Miranda dos Santos
Maria Letícia Freitas Silva Chavarria
Priscila Megumi Takejima
Simone Valladão Curi

Provas Diagnósticas

Heriberto José Chong Neto*
Alessandra Miramontes Lima
Antonio Abílio Motta
Augusto Tiaqui Abe
Bárbara Gonçalves da Silva
Camila Budin Tavares
Manoela Crespo de Magalhães Hoff**
Valéria Soraya de Farias Sales
Victor Nudelman

Urticária

Luis Felipe Chiaverini Ensina*
Alfeu Tavares França
Carolina Tavares de Alcântara**
Daniela Farah Teixeira Raeder
Dirlene Brandão de Almeida Salvador
Eli Mansur
Fernanda Lugão Campinhos
Gabriela Andrade Coelho Dias
Janaina Michelle Lima Melo
Larissa Silva Brandão**
Leila Vieira Borges Trancoso Neves**
Régis de Albuquerque Campos
Rosana Câmara Agondi
Rozana de Fátima Gonçalves
Solange Oliveira Rodrigues Valle

Comissões Estatutárias

*Coordenadores(as).

Comissão de Título de Especialista

Solange Oliveira Rodrigues Valle*
Albertina Varandas Capelo
Antonio Carlos Pastorino
Iramirton Figueiredo Moreira
Márcia Carvalho Mallozi
Maria Letícia Freitas Silva Chavarria
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros
Régis de Albuquerque Campos
Veridiana Aun Rufino Pereira

Comissão de Compliance

Marisa Lages Ribeiro*
Cristiane Britto Pereira
Dirceu Solé
Gustavo Falbo Wandalsen
Iramirton Figueiredo Moreira
Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Maria Cândida Faria Varanda Rizzo

Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços

Fátima Rodrigues Fernandes*
Albertina Varandas Capelo
Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo
Heriberto José Chong Neto
Inês Cristina Camelo Nunes
Mariana Paes Leme Ferriani
Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Monica Soares de Souza
Olga Akiko Takano
Roberto Magalhaes de Souza Lima
Rosana Camara Agondi
Valéria Botan Gonçalves

Ligas Acadêmicas

Anete S. Grumach (sub-coordenadora)
Ana Carolina da Matta Ain
Camila Pacheco Bastos
Claudia dos Santos Dutra Bernhardt
Claudia Plech Garcia Barbosa
Evandro Monteiro de Sá Magalhães
Faradiba Sarquis Serpa
Filipe Wanick Sarinho
Gil Bardini Alves
Iramirton Figueiredo Moreira
Jane da Silva
João Paulo de Assis
Julianne Alves Machado
Lia Maria Bastos Peixoto Leão
Marcos Reis Gonçalves
Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Vanessa Tavares Pereira

**ASBAI**Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia**Departamentos Científicos e Comissões**

Biênio 2021-2022

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as).

Comissão de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha*
Adriana Teixeira Rodrigues
Ana Carolina Alves Feliciano de Sousa Santos
Ana Márcia Batista Gonçalves
Claudia Regina Barros Cordeiro de Andrade
José Francisco Guida Motta
Judith Marinho de Arruda
Lorena Viana Madeira
Luiz Augusto Pereira Inez de Almeida
Milton Martins Castro
Rosa Cristina Oliveira Gaia Duarte

Comissão de Honorários e Exercício Profissional

Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu*
Juliano Ximenes Bonucci
Maria das Graças Martins Macias
Maria de Fátima Marcelos Fernandes
Nádia de Melo Betti
Octavio Grecco
Regina Célia Simeão Ferreira
Waldemir da Cunha Antunes Neto
Zulmira Ernestina Pereira Lopes

Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas

Fábio Chigres Kuschnir*
Adriana Aragão Craveiro Leite
Celso Taques Saldanha
Eduardo Magalhães de Souza Lima
Fátima Rodrigues Fernandes
Gustavo Falbo Wandsen
Luis Felipe Chiaverini Ensina
Renata Rodrigues Cocco

Comissões Especiais

* Coordenadores(as), ** Coordenadores(as) Adjuntos(as), *** Jovens Especialistas.

Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa*
Álvaro Augusto Souza da Cruz
Eduardo Costa da Freitas Silva
Eliane Miranda da Silva
José Luiz de Magalhães Rios
Luane Marques de Mello
Marilyn Nilda Esther Urrutia Pereira
Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci
Norma de Paula Motta Rubini
Phelipe dos Santos Souza***
Yara A. Marques Figueiredo Mello

Apoio ao Associado

Maria Elisa Bertocco Andrade*
Caroline Danza Errico Jerônimo**
Diogo Costa Lacerda**
Chayanne Andrade de Araújo
Eli Mansur
Eliane Miranda da Silva
Elizabeth Maria Mercer Mourão
Laila Sabino Garro
Lucila de Campos
Luiz Carlos Souza Bandim
Maria Letícia Freitas Silva Chavarria
Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara

Grupo de Trabalho ASBAI COVID-19

Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr.*
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho
Carolina Cardoso de Mello Prando
Dewton de Moraes Vasconcelos
Ekaterini Simões Goudouris
Lorena de Castro Diniz

Assuntos Comunitários

Maria de Fátima Epaminondas Emerson*
Andrea Pescadinha Emery Carvalho
Claudia Rosa e Silva
Conrado da Costa Soares Martins
Fernanda Lugão Campinhos
Ingrid Pimentel Cunha Magalhães Souza Lima
Maria das Graças de Melo Teixeira Spengler
Marly Marques da Rocha
Mayara Madruga Marques
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos
Regina Sumiko Watanabe Di Gesu
Rosa Maria Maranhão Casado
Rossy Moreira Bastos Junior
Wilma Carvalho Neves Forte

Jovem Especialista

Geórgia Veras de Araújo Gueiros Lira*
André Felipe Maranhão Casado
Caroline Danza Errico Jerônimo
Cristine Secco Rosário
Diogo Costa Lacerda
Gabriele Moreira Fernandes Camilo***
Nádia de Melo Betti
Paula Nunes Guimarães de Sá Barreto
Renan Augusto Pereira
Renata Caetano Kuschnir

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.aaa-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 suscintas.

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 compararam 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 demasiado 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 coorporativo

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. 5^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.109-16.

b. De autoria pessoal

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2^a ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

c. Editor(es), compilador(es) como autor(es)

Norman IJ, Redfern SJ, eds. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

d. Organização como autora e publicadora

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

f. Anais de conferência

Kimura J, Shibasaki H, eds. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Quando publicado em português:

Costa M, Hemodiluição para surdez súbita. Anais do 46th Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia; 2008 Out 23-25; Aracaju, Brasil. São Paulo: Roca; 2009.

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)
 Blank D, Grassi PR, Schlindwein RS, Mello JL, Eckert GE. The growing threat of injury and violence against youths in southern Brazil: a ten year analysis. Abstracts of the Second World Conference on Injury Control; 1993 May 20-23; Atlanta, USA. Atlanta: CDC,1993:137-38.

h. Dissertações de tese

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [tese de doutorado]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Material eletrônico

a. Artigo de revista eletrônica

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

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

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

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

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

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

d. Material da Internet

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

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

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

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme as abreviaturas do Index Medicus; uma lista extensa de periódicos, com suas respectivas abreviaturas, pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsciou.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 explanações necessárias em notas de rodapé, com chamadas de notas usando letras colocadas como sobreescrito, em ordem alfabética: a, b, c, etc. Explique em notas de rodapé todas as abreviaturas sem padrão que forem utilizadas. Identifique medidas estatísticas de variações, como desvio padrão e erro padrão da média. Não use linhas horizontais e verticais internas. Esteja seguro de que cada tabela tenha sido citada no texto. Se usar dados de outra fonte, publicada ou inédita, obtenha permissão e os reconheça completamente.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página separada. Quando usados símbolos, setas, números, ou outros elementos em partes das ilustrações, identificar e explicar cada um claramente na legenda.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo. Figuras coloridas são aceitas pelo AAAI para publicação *on-line*. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Figuras devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento não costumam apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, devem ser convertidas a resolução gráfica superior a 300 dpi.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Fone/Fax: (11) 5575.6888 | **E-mail:** aaai@asbai.org.br

Decifra-me ou te devoro – desvendando o enigma da urticária crônica

Decipher me or I will devour you – Unraveling the enigma of chronic urticaria

Fábio Chigres Kuschnir¹

Decifra-me ou te devoro! Era este o ultimato que a esfinge de Tebas, na Grécia Antiga, lançava aos viajantes que pretendiam entrar em seus domínios. Para aqueles que não resolviam o enigma proposto pela mística criatura, o desfecho era trágico. Guardadas as devidas proporções, a urticária crônica (UC) sempre constituiu um dos grandes desafios de nossa especialidade.

Para os médicos, especialistas ou não, a falta de evidências robustas sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e o grande número de gatilhos possíveis, gerava um grande rol de exames, importantes restrições dietéticas e diferentes propostas terapêuticas, muitas das quais centradas na utilização de altas doses de anti-histamínicos de primeira geração. Na maioria das vezes estas estratégias se mostravam ineficazes no controle adequado da, então chamada, urticária crônica idiopática (UCI)¹.

Para os pacientes, além do alto custo socioeconômico e impacto na qualidade de vida em função dos sintomas, limitações e efeitos colaterais impostos pelo tratamento, era comum observá-los em uma ansiosa peregrinação aos diferentes serviços médicos em busca da “cura” e origens da doença.

Com o avanço na compreensão dos mecanismos moleculares da UCI, especialmente a partir dos estudos de pacientes submetidos à terapêutica com anti-IgE (omalizumabe), foi possível desvendar em

parte o “enigma” e confirmar a hipótese de que uma significativa parcela de casos da doença se deve à autorreatividade e/ou autoimunidade, inclusive, resultando na mudança da nomenclatura para urticária crônica espontânea (UCE) naqueles casos onde não existe um desencadeante específico²⁻⁴.

Estes achados tiveram profundo impacto na abordagem da urticária e angioedema crônicos, possibilitando a elaboração de novas subclassificações baseadas em biomarcadores da doença, e também mudanças de condutas clínicas, laboratoriais e terapêuticas, divulgadas amplamente através de diretrizes nacionais e internacionais⁵⁻⁶.

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Asma, Alergia e Imunologia (AAAI), o Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia apresenta um guia prático no formato de perguntas/respostas sobre urticária crônica em crianças, idosos e gestantes, grupos de pacientes considerados ainda mais desafiadores por conta da escassez de estudos nestas populações⁷.

Ainda neste fascículo dos AAAI, o mesmo Departamento Científico aborda de forma prática e objetiva diferentes aspectos da urticária aguda que, apesar de sua alta prevalência, ainda é cercada de mitos, principalmente por parte de pacientes e médicos generalistas, gerando condutas equivocadas e buscas infrutíferas por um agente causal⁸.

1. Editor Associado dos AAAI. Professor Associado, Departamento de Pediatria da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ao revelar alguns desses “enigmas”, os dois documentos auxiliam na abordagem diagnóstica e terapêutica e a tomada de decisão frente aos desafiadores casos de urticária que enfrentamos no nosso dia a dia.

Referências

1. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):465-74.
2. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):569-73.
3. Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of anti IgE (omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):147.
4. Sheikh J. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria: Issues with the determination of autoimmune urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1):88-9.
5. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/ GA²LEN/ EuroGuiderm/ APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
6. Ensina LF, Valle SOR, Campos RA, Agondi R, Criado P, Bedrikow RB, et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(4):382-92.
7. Brandão LS, Melo JML, Dias GA, Mansour E, Gonçalves RF, De-Alcântara CT, et al. Guia prático de urticária para grupos especiais de pacientes. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):197-213.
8. Alcântara CT, Raeder DFT, Campinhos FL, Brandão LS, Campos RA, Franca AT, et al. Guia prático de urticária aguda. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):214-24.

As novas diretrizes de angioedema hereditário: qual é o seu papel?

New hereditary angioedema guidelines: what is their role?

Anete Sevciovic Grumach¹

O progresso no conhecimento e diagnóstico de doenças raras foi extraordinário nos últimos anos. Em paralelo, o interesse por estabelecer tratamentos para estas situações também apresentou uma melhora sensível. Guias, diretrizes ou consensos em angioedema hereditário (AEH) têm sido publicados há mais de 20 anos. Inicialmente, estes documentos foram desenvolvidos a partir da experiência de especialistas e sem uma sistemática metodológica^{1,2}. Entretanto, havia a necessidade de estabelecer orientações específicas aos pacientes com angioedema hereditário cujo risco de morte por asfixia era de 25 a 40%. Não havia como ignorar uma entidade clínica cada vez mais diagnosticada e sem recursos terapêuticos apropriados. É importante lembrar que o inibidor de C1 derivado de plasma já estava disponível em países europeus há décadas, apesar da oferta limitada na maioria dos países, inclusive em alguns países desenvolvidos³.

O reconhecimento do sistema cinina-bradicinina como principal mecanismo envolvido no edema representou uma mudança de rumo no tratamento do AEH. A necessidade de tratar as crises e diminuir ou até mesmo eliminar a mortalidade pelo AEH impulsionou o desenvolvimento de medicamentos para tratamento da doença. As diretrizes começam a tomar forma, com estudos comparativos demonstrando eficácia dos tratamentos mais recentes em relação aos

convencionais, como a infusão de plasma ou uso de inibidores de plasmina. Protocolos com metodologia mais adequada são inseridos nos consensos, embora as recomendações não sejam ainda necessariamente apoiadas por um nível adequado de certeza das evidências⁴. O principal objetivo das recomendações de painéis de especialistas é aconselhar os médicos sobre a melhor maneira possível e aceitável de abordar uma determinada tomada de decisão na área do diagnóstico, manejo ou tratamento⁵.

O tratamento das crises de angioedema foi ampliado com o acesso a novos recursos terapêuticos. A autoadministração e aplicação precoce dos medicamentos diminuíram as visitas à emergência, ou mesmo, hospitalização, reduzindo sensivelmente o tempo de duração das crises. Considerando-se que haveria medicamentos adequados para os ataques, a profilaxia das crises tornou-se a nova meta a ser alcançada. Neste sentido, vários estudos demonstraram a eficácia dos novos medicamentos e o reflexo na qualidade de vida. É importante ressaltar que pacientes com angioedema hereditário adequadamente tratados apresentam a mesma sobrevida que a população geral, e a doença não causa sequelas, permitindo uma vida produtiva. De acordo com publicação recente que avaliou a situação do manejo do AEH em 28 países, existem desigualdades na prestação de serviços e tratamentos em todo o

1. Livre docente da Disciplina de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina, Centro Universitário FMABC. Membro do Conselho Consultivo de ACARE (Centros de Referência Internacionais em Angioedema) – São Paulo, SP, Brasil.

mundo, e o acesso aos tratamentos apropriados ainda é restrito a países desenvolvidos³. A mortalidade por angioedema hereditário em nosso país, registrada pela Associação de Pacientes com AEH (ABRANGHE), ainda impacta no perfil dos nossos pacientes^{6,7}.

Existem inúmeras maneiras de sintetizar as informações biomédicas disponíveis⁸ para que os profissionais de saúde tomem decisões a partir de fontes heterogêneas. As diretrizes de prática clínica são documentos que geralmente cobrem as informações específicas do contexto, necessárias para fazer recomendações explícitas e idealmente transparentes^{4,9}. Os países de baixa e média renda têm se ajustado lenta e progressivamente aos padrões dos países desenvolvidos, mas sempre ansiando por uma abordagem global do paciente. Torna-se difícil ignorar os avanços na avaliação do paciente com o uso de questionários de qualidade de vida, planos de ação e exames de diagnóstico. As diretrizes de prática clínica são os documentos mais importantes para a incorporação de evidências científicas na tomada de decisão em saúde, porém, deve-se reconhecer algumas limitações deste processo, principalmente em países em desenvolvimento. Entretanto, desconhecer a evolução no tratamento do angioedema hereditário seria negar o papel relevante dos novos recursos terapêuticos.

Com os avanços descritos, os consensos foram substituídos em grande parte por diretrizes, incorporando evidências científicas^{9,10}. As diretrizes de prática clínica não são livros de receitas, pois podem ter limitações em sua disponibilidade e aplicabilidade no contexto local. Entretanto, podem atuar como uma atualização para que os protocolos clínicos de diagnóstico e terapêutica (PCDT), instrumentos essenciais para implementação de novos recursos, sejam revistos. O Ministério da Saúde tem utilizado o instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II*) que avalia seis domínios: o escopo e finalidade, participação dos envolvidos, rigor em sua elaboração, clareza e especificidade das recomendações e aplicabilidade da proposta¹¹⁻¹³. Dessa forma, a expectativa é que as diretrizes publicadas aqui nos “Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia” contribuam para um melhor diagnóstico e tratamento do paciente com angioedema hereditário, alcançando

a recomendação principal das últimas diretrizes da Organização Mundial de Alergia, que é a normalização da vida do paciente.

Referências

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-16.
2. Cabrera PA, Pardo R. Review of evidence based clinical practice guidelines developed in Latin America and Caribbean during the last decade: an analysis of the methods for grading quality of evidence and topic prioritization. *Global Health*. 2019;15(1):14.
3. Jindal AK, Reshef A, Longhurst H; GEHM workgroup (Global Equity in HAE Management). Mitigating Disparity in Health-care Resources between Countries for Management of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):84-97.
4. Kredo T, Bernhardsson S, Machingaidze S, Young T, Louw Q, Ochodo E, Grimmer K. Guide to clinical practice guidelines: the current state of play. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(1):122-8.
5. De Boeck K, Castellani C, Elborn JS; ECFS Board. Medical consensus, guidelines, and position papers: a policy for the ECFS. *J Cyst Fibros*. 2014;13(5):495-8.
6. Perego F, Gidaro A, Zanichelli A, Cancian M, Arcoleo F, Senter R, et al.; ITACA (ITALian network for C1 inhibitor Angioedema). Life expectancy in Italian patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1772-4.
7. ABRANGHE - Associação de Pacientes com AEH. Comunicação pessoal.
8. Franco JVA, Arancibia M, Meza N, Madrid E, Kopitowski K. Clinical practice guidelines: Concepts, limitations and challenges. *Medwave*. 2020 Apr 30;20(3):e7887. Spanish, English. doi:10.5867/medwave.2020.03.7887.
9. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/all.15214. Epub ahead of print. PMID: 35006617.
10. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Nov 25;15:72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8. Erratum in: *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:33.
11. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al.; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(12):1308-11.
12. Ronsoni Rde M, Pereira CC, Stein AT, Osanai MH, Machado CJ. Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. *Cad Saude Publica*. 2015;31(6):1157-62.
13. Santana RS, de Oliveira Lapatini E, Zanghelini F, de March Ronsoni R, Rech N, Leite SN. The different clinical guideline standards in Brazil: High cost treatment diseases versus poverty-related diseases. *PLoS One*. 2018 Oct 17;13(10):e0204723.

Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 – Parte 1: definição, classificação e diagnóstico

2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema – Part 1: definition, classification, and diagnosis

Régis A. Campos¹, Faradiba Sarquis Serpa², Eli Mansour³, Maria Luiza Oliva Alonso⁴, Luisa Karla Arruda⁵, Marcelo Vivolo Aun^{6,7}, Maine Luellah Demaret Bardou⁸, Ana Flávia Bernardes³, Fernanda Lugão Campinhos², Heriberto Jose Chong-Neto⁹, Rosemeire Navickas Constantino-Silva¹⁰, Jane da Silva¹¹, Sérgio Duarte Dourtas-Junior⁴, Mariana Paes Leme Ferriani⁵, Joanemile Pacheco de Figueiredo¹², Pedro Giavina-Bianchi⁶, Lais Souza Gomes⁶, Ekaterini Goudouris¹³, Anete Sevciovic Grumach⁸, Marina Teixeira Henriques⁸, Antônio Abilio Motta⁶, Therezinha Ribeiro Moyses², Fernanda Leonel Nunes⁵, Jorge A. Pinto¹⁴, Nelson Augusto Rosario-Filho⁹, Norma de Paula M. Rubini¹⁵, Almerinda Maria do Rêgo Silva¹⁶, Dirceu Solé¹⁷, Ana Julia Ribeiro Teixeira⁶, Eliana Toledo¹⁸, Camila Lopes Veronez¹⁹, Solange Oliveira Rodrigues Valle⁴

RESUMO

O angioedema hereditário é uma doença autossômica dominante caracterizada por crises recorrentes de edema que acometem o tecido subcutâneo e o submucoso, com envolvimento de diversos órgãos. Os principais locais afetados são face, membros superiores e inferiores, as alças intestinais e as vias respiratórias superiores. Em decorrência da falta de conhecimento dessa condição por profissionais de saúde, ocorre atraso importante no seu diagnóstico, comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Além disso, o retardo no diagnóstico pode resultar em aumento da mortalidade por asfixia devido ao edema de laringe. A natureza errática das crises com variação do quadro clínico e gravidade dos sintomas entre diferentes pacientes, e no mesmo paciente ao longo da vida, se constitui em desafio no cuidado dos doentes que têm angioedema hereditário. O principal tipo de angioedema hereditário é resultante de mais de 700 variantes patogênicas do gene *SERPING1* com deficiência funcional ou quantitativa da proteína inibidor de C1, porém nos últimos anos outras mutações foram descritas em seis outros genes. Ocorreram avanços importantes na fisiopatologia da doença e novas drogas para o tratamento do angioedema hereditário foram desenvolvidas. Nesse contexto, o Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema

ABSTRACT

Hereditary angioedema is an autosomal dominant disease characterized by recurrent attacks of edema that affect the subcutaneous tissue and the submucosa, involving several organs. The main affected sites are the face, upper and lower limbs, gastrointestinal tract, and upper airways. Because health professionals lack knowledge about this condition, there is a significant delay in diagnosis, compromising the quality of life of affected individuals. Furthermore, delayed diagnosis may result in increased mortality from asphyxia due to laryngeal edema. The erratic nature of the attacks with variations in clinical course and severity of symptoms among different patients and in one patient throughout life constitutes a challenge in the care of patients with hereditary angioedema. The main type of hereditary angioedema results from more than 700 pathogenic variants of the *SERPING1* gene with functional or quantitative deficiency of the C1 inhibitor protein, but in recent years other mutations have been described in six other genes. Important advances have been made in the pathophysiology of the disease, and new drugs for the treatment of hereditary angioedema have been developed. In this context, the Brazilian Study Group on Hereditary Angioedema (GEBRAEH) in conjunction with the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI)

1. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.
2. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Serviço de Referência em Asma, Alergia e Imunologia - Vitória, ES, Brasil.
3. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Divisão de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.

Submetido em: 02/04/2022, aceito em: 08/04/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):151-69.

Hereditário (GEBRAEH) em conjunto com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) atualizou as diretrizes brasileiras do angioedema hereditário. O maior conhecimento dos diversos aspectos resultou na divisão das diretrizes em duas partes, sendo nessa primeira parte abordados a definição, a classificação e o diagnóstico.

Descritores: Angioedema, angioedema hereditário, diagnóstico, classificação, diagnóstico diferencial.

updated the Brazilian guidelines on hereditary angioedema. Greater knowledge of different aspects resulted in the division of the guidelines into two parts, with definition, classification, and diagnosis being addressed in this first part.

Keywords: Angioedema, hereditary angioedema, diagnosis, classification, differential diagnosis

4. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
6. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
7. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Disciplina Agente Hospedeiro - São Paulo, SP, Brasil.
8. Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Disciplina de Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.
9. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia, Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.
10. Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Laboratório de Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.
11. Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis, SC, Brasil.
12. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico - Salvador, BA, Brasil.
13. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
14. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Serviço de Imunologia Clínica - Belo Horizonte, MG, Brasil.
15. Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, Disciplina de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
16. Universidade Federal de Pernambuco, Área Acadêmica de Pediatria, Centro de Ciências Médicas - Recife, PE, Brasil.
17. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia - Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
18. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica - São José do Rio Preto, SP, Brasil.
19. University of California, Divisão de Reumatologia, Alergia e Imunologia, Departamento de Medicina - San Diego, Califórnia, EUA.

Angioedema hereditário: um olhar para o melhor cuidado

Nas últimas décadas houve avanço importante no conhecimento sobre a fisiopatologia e acesso ao diagnóstico molecular do angioedema, o que permitiu a identificação de novas formas associadas ao angioedema hereditário (AEH)¹. Além disso, estes avanços possibilitaram o desenvolvimento de novas drogas, eficazes e seguras, para o tratamento do AEH. Como consequência, houve maior divulgação da doença, o que resultou em maior número de pacientes identificados, embora as pesquisas nacionais ainda mostrem um atraso importante no diagnóstico do AEH, resultando em maiores morbidade e mortalidade².

O caráter imprevisível e potencialmente fatal do AEH impacta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de seus familiares²⁻⁴. Embora essa condição se caracterize pela presença de sintomas apenas nos períodos de crise de angioedema, outros aspectos influenciam a qualidade de vida que estão presentes nos períodos assintomáticos,

enfatizando a necessidade de suporte contínuo aos indivíduos afetados³. Portanto, o apoio e orientações fornecidos aos pacientes e familiares pela Associação Brasileira de Portadores de AEH (ABRANGHE), contribuem para minimizar o ônus e difundir conhecimento sobre a doença.

Nesse contexto, as primeiras diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário foram elaboradas por especialistas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) em 2010 e atualizadas em 2017, com a ativa presença do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH).

A atualização das diretrizes brasileiras visa difundir o conhecimento sobre o AEH, estabelecer normas referentes ao seu diagnóstico e tratamento no Brasil, seguindo as melhores evidências e recomendações das diretrizes internacionais, com um olhar para o melhor cuidado dos pacientes. As diretrizes internacionais mais recentes indicam que os objetivos principais do tratamento do AEH devem ser alcançar

o controle total da doença e proporcionar uma vida normal ao paciente⁵. Além disso, desde a última atualização das diretrizes, em 2017, novos tratamentos foram desenvolvidos, assim como novas formas de administração dos medicamentos já existentes foram aprovadas pela ANVISA, justificando a necessidade da presente atualização.

As diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário de 2022 serão apresentadas em duas partes. Na primeira, serão abordados a definição, a classificação e o diagnóstico do AEH e, na segunda parte, a abordagem terapêutica. Foi realizada revisão da literatura não sistemática com a seleção de consensos/diretrizes e artigos relevantes na base de dados MEDLINE empregando-se o PubMed. Além disso, pontos controversos foram debatidos entre os autores participantes.

O que é o angioedema hereditário?

O angioedema é um edema transitório, circuncrito, assimétrico, deformante, não inflamatório, não pruriginoso, por vezes, doloroso, localizado na camada subcutânea da pele e/ou na submucosa de alguns órgãos^{6,7}.

O AEH foi descrito pela primeira vez em 1882, por Quincke, originalmente como edema “angioneurótico”, por sua associação com transtornos psicológicos ou psiquiátricos⁸⁻¹⁰. Em 1888, Osler estabeleceu a sua natureza hereditária, porém, a primeira alteração bioquímica associada à doença, a deficiência do inibidor de C1 esterase (C1-INH), só foi identificada 75 anos após, quando se definiu o AEH como uma deficiência quantitativa ou qualitativa do C1 inibidor (AEH-C1-INH)¹¹⁻¹³.

O AEH é doença genética rara, potencialmente fatal e subdiagnosticada, caracterizada por crises recorrentes de edema que podem acometer tanto a derme e o tecido subcutâneo quanto órgãos internos, predominantemente o sistema digestório e as vias respiratórias superiores¹⁴⁻¹⁵. Caracteriza-se por angioedema sem a presença de urticás, diferentemente do angioedema histaminérgico, onde aproximadamente 90% dos pacientes apresentam essas lesões cutâneas¹⁶. Aproximadamente um terço dos pacientes com angioedema recorrente sem urticás podem ter diagnóstico de AEH¹⁷⁻¹⁸. Atualmente dois grupos principais de AEH são reconhecidos: o angioedema com deficiência de C1-INH (AEH-C1-INH), e o AEH com C1-INH normal (AEH-nC1-INH). A prevalência

média mundial do AEH-C1-INH foi estimada em aproximadamente 1:67.000 (1,5 por 100.000 habitantes), enquanto o AEH-nC1-INH é mais raro, estimando-se que ocorra em 1:400.000 indivíduos¹⁹⁻²⁰.

Quais as causas do angioedema hereditário?

O C1-INH é uma glicoproteína codificada pelo gene *SERPING1*, localizado no cromossomo 11, e que tem mais de 700 mutações já descritas no AEH-C1-INH¹. O C1-INH é membro da superfamília das serpinas ou inibidores de serinoproteases; atua como inibidor suicida que aprisiona, de modo irreversível, a proteína-alvo em um complexo inativo, altamente eficiente^{21,22}. Variantes patogênicas no gene *SERPING1* resultam na redução quantitativa da produção do C1-INH principalmente pelo hepatócito, e na diminuição de sua atividade funcional ocasionando o AEH-C1-INH tipo I, responsável por 85% dos casos. No AEH-C1-INH tipo II há a produção de uma proteína disfuncional sem alteração nos níveis quantitativos do C1-INH, identificada nos 15% dos casos restantes²³⁻²⁵.

O padrão de herança no AEH-C1-INH é autossômico dominante. Em 25% dos pacientes ocorre uma mutação *de novo*, sem história familiar evidente da doença²⁶⁻²⁸. No AEH-C1-INH, a mutação ocorre em uma das duas cópias do gene *SERPING1*, com raros casos de homozigose publicados. As mutações que resultam em AEH-C1-INH tipo I podem ocorrer em qualquer parte do gene *SERPING1*, enquanto as mutações responsáveis pelo AEH-C1-INH tipo II ocorrem no exon 8, onde se localiza a alça do centro reativo do C1-INH, originando uma proteína disfuncional²⁸. No AEH-C1-INH tipo I, os níveis plasmáticos do C1-INH deveriam ser próximos aos 50%, porém, os pacientes com este tipo de AEH apresentam níveis que variam entre 5% e 30% dos níveis plasmáticos normais. Essa discrepância pode ser explicada pelo achado de que o C1-INH produtor do gene *SERPING1* mutado forma agregado com o C1-INH normal, e este agregado é retido no retículo endoplasmático, configurando um mecanismo dominante negativo^{24,28}. A penetrância bioquímica, com alterações laboratoriais, se aproxima dos 100%, mas a expressão clínica e a gravidade da doença são altamente variáveis²⁸.

Em 2000, foram descritos pela primeira vez pacientes e famílias com angioedema que manifestavam sintomas semelhantes aos de pacientes com AEH-C1-INH, entretanto, com níveis quantitativos e funcionais de C1-INH normais. Este tipo de AEH foi

incialmente descrito como AEH tipo III, entretanto esta nomenclatura não é mais usada, e este tipo de AEH é atualmente designado como AEH com C1-INH normal (AEH-nC1-INH)²⁹. O padrão de herança no AEH-nC1-INH também é autossômico dominante²⁸.

Qual é o mecanismo envolvido no angioedema hereditário?

O C1 é o primeiro componente da via clássica do complemento e forma um complexo ao unir-se a uma molécula de C1q, duas de C1r e duas de C1s. Este complexo tem autoativação lenta, porém, ao se ligar a um imunocomplexo, o C1 adquire sua atividade completa. O C1-INH inibe a forma ativada do C1, estabilizando-o e diminuindo a sua ativação. Cada molécula ativada de C1r e C1s se liga irreversivelmente a uma molécula do C1-INH^{30,31}.

Inicialmente, o C1-INH foi reconhecido apenas por sua atividade na inibição do sistema complemento, tanto nas vias clássicas como na das lectinas, sem a qual resultaria em um sistema excessivamente ativado. Posteriormente, o C1-INH também foi associado à inibição de várias proteases, incluindo a calicreína do plasma, os fatores de coagulação XII (FXII) e XI, e a plasmina. Portanto, além de inibir o sistema complemento, o C1-INH participa na regulação dos sistemas de contato e calicreína/cinina, da coagulação e de fibrinólise^{25,31-33}. Estudos adicionais revelaram que a deficiência de C1-INH no AEH-C1-INH resulta em excesso de produção de bradicinina (BK) que se liga ao receptor B2 (BDKRB2), desempenhando papel importante no angioedema³⁴⁻³⁶. O desenvolvimento de novos tratamentos, como o antagonista do receptor B2 de BK e inibidores de calicreína, reforçou o papel da BK como principal mediador no AEH-C1-INH^{37,38}.

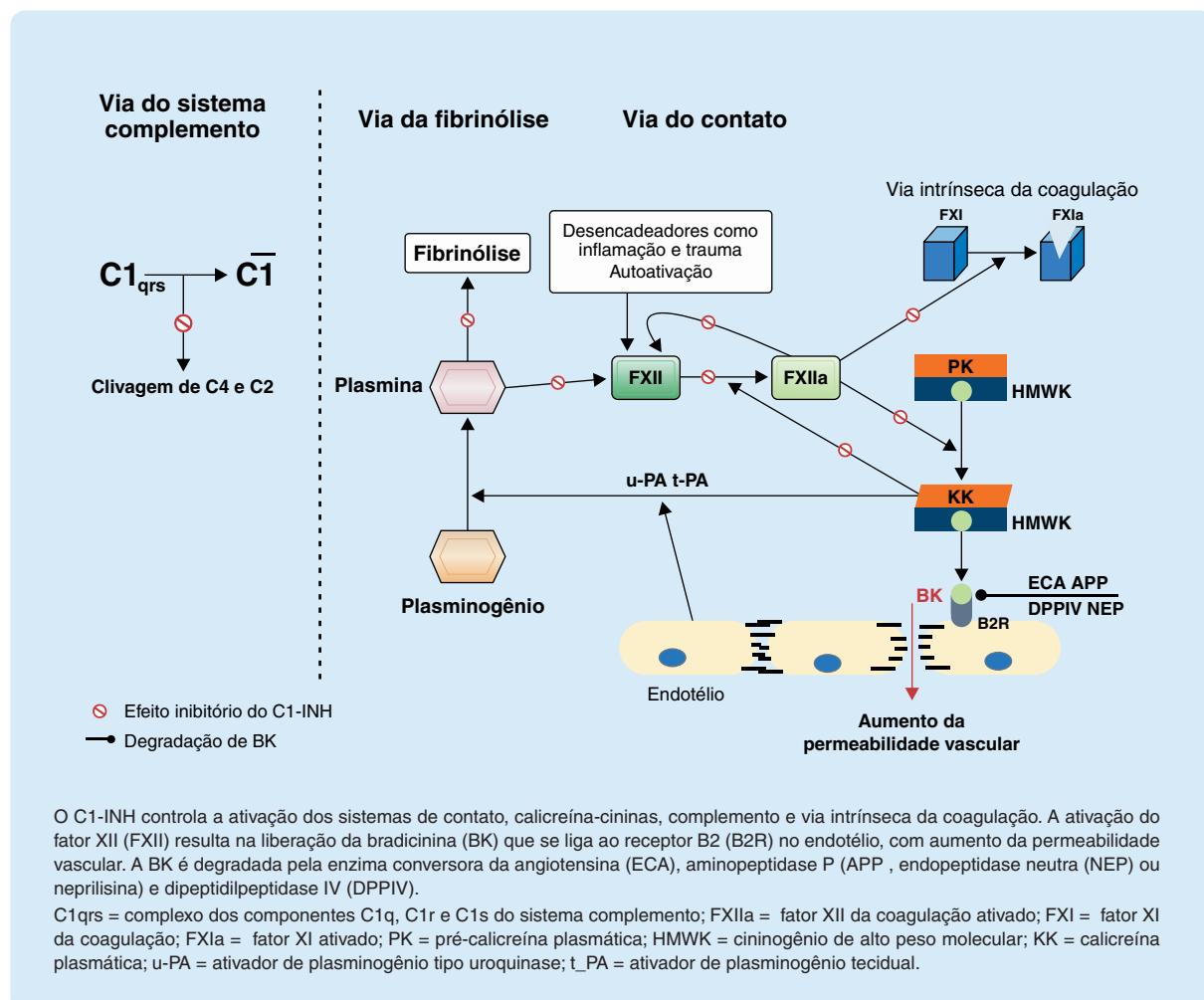
Comumente usados como sinônimos, e apesar de exibirem sobreposição e interações, os termos sistemas plasmáticos de contato (SC) e calicreína-cinina (SCC) são diferentes. O SC refere-se ao sistema proteolítico iniciado pela autoativação do fator XII (FXII), enquanto o SCC é constituído pela calicreína que cliva o cininogênio de alto peso molecular (HMWK) e, com isso, libera um nonapeptídeo vasoativo, a BK³⁹. A ativação do FXII, com geração de FXIIa, é iniciada por superfícies negativamente carregadas, ou macromoléculas. Subsequentemente, o FXIIa ativa mais FXII, em um processo de autoativação. O próximo substrato da cascata é a pré-calicreína, que será convertida em sua forma ativa, a calicreína que por

sua vez degrada o HMWK, liberando a BK. Ao se ligar ao seu receptor B2, que é constitutivamente expresso em células endoteliais, a BK interfere nas junções endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular e induzindo ao angioedema. A BK também estimula a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais, que, consequentemente, desencadeia vasodilatação por contração do citoesqueleto. Vale salientar que a ativação do FXII ocorre próximo da parede endotelial, determinando a ativação da cascata que resulta na produção de BK que se liga, de forma paracrína, ao receptor B2 no endotélio. Adicionalmente, a calicreína ativa diretamente o FXII e também atua no sistema fibrinolítico, convertendo o plasminogênio em plasmina que, por sua vez, ativa mais FXII, formando um ciclo de retro ativação (Figura 1)^{22,25,31,40-43}.

A BK no plasma tem meia-vida extremamente curta, pois é prontamente degradada por várias peptidases (Figura 1). A enzima conversora da angiotensina (ECA) é a peptidase mais importante para a degradação da BK. A dipeptidil peptidase IV (DPPIV, endopeptidase neutra (NEP) ou neprilisina) e a aminopeptidase P (APP) são outras peptidases que atuam no mesmo processo. A BK é transformada por estas enzimas em des-Arg-BK, que é a sua forma inativa^{40,44}.

Dentre os sistemas inibidos pelo C1-INH, os SC e SCC têm maior relevância para a gênese do AEH-C1-INH. O C1-INH inibe a autoativação do FXII em FXIIa, a conversão de pré-calicreína em calicreína, a ativação do FXII pela calicreína e a clivagem proteolítica do HMWK com a liberação da BK. Com todas estas etapas ineficientemente inibidas no AEH-C1-INH, ocorrerá liberação exagerada de BK^{25,30}.

Nos últimos anos, o papel do endotélio local vem ganhando importância na tentativa de explicar a natureza local do angioedema. Em resposta a vários estímulos, como infecção, trauma e estresse, o endotélio libera substâncias vasoativas que modulam tanto a vasodilatação quanto a vasoconstricção, assim como a permeabilidade vascular. A pré-calicreína plasmática circula em complexo com o HMWK e este complexo pode ser recrutado para a superfície do endotélio. Assim, o endotélio desempenha papel fundamental na indução da crise de angioedema. O mecanismo responsável pela indução deste processo numa determinada parte do organismo, e não em outra, e o fato da crise ser localizada e não se tornar sistêmica ainda é desconhecido. Além disso, já foi demonstrado que o C1-INH se liga a moléculas de adesão na parede do endotélio, aumentando assim

**Figura 1**

Locais de ação do inibidor de C1 (C1-INH) nos sistemas de contato, calicreína-cininas, complemento e via intrínseca da coagulação

o seu contato com o SC e SCC, além do sistema complemento, tornando a sua ação inibitória mais eficiente. Em resumo, o endotélio, pela ação de alguns estímulos, pode se tornar localmente ativado iniciando o processo que culmina na liberação e ação compartmentalizada da BK²⁵.

No AEH-nC1-INH, mutações no gene *F12* codificador do FXII foram descritas em uma parcela das famílias de pacientes, e este tipo de AEH foi designado como AEH-FXII⁴⁵. Dentre as quatro mutações no gene *F12* causadoras de AEH-FXII, todas localizadas no exon 9, a mutação missense c.983C>A, que leva à substituição do amino ácido treonina pela lisina na posição 328 da proteína FXII (p.Thr328Lys), tem sido a mais frequentemente encontrada²⁰. As variantes pa-

togênicas no gene *F12* tornam o FXII mais suscetível à ativação pela plasmina e outras proteases^{20,28,46}. A trombina que é gerada após o trauma pode ativar o FXII e explicar o angioedema após esse estímulo⁴⁷. Como já foi descrito, o FXII tem papel central nas fases iniciais da ativação dos SC e SCC, e no aumento da liberação de BK²⁵.

No entanto, nem todos os pacientes com AEH-nC1-INH apresentavam mutação do *F12*, ou seja, a maioria permanecia com o AEH de causa desconhecida – *unknown* (AEH-U)⁴⁸. Com o advento de novas tecnologias de sequenciamento completo do exoma, mutações em outros cinco genes além do *F12* foram descritas em famílias de pacientes com AEH-nC1-INH1 (Tabela 1). Uma mutação em heterozigose e

Tabela 1Tipos de angioedema hereditário com C1-INH normal com variantes patogênicas identificadas^{1,20,53}

Tipo de AEH-nC1-INH	Gene	Mudança no cDNA	Mudança na proteína	Cromossomo	Primeira descrição
AEH-FXII	<i>F12</i>	c.983C>A ^a	p.Thr328Lys	5	Dewald & Bork (2006)
AEH-FXII	<i>F12</i>	c.983C>G	p.Thr328Arg	5	Dewald & Bork (2006)
AEH-FXII	<i>F12</i>	c.971_1018+24del72	Indel	5	Bork et al. (2011)
AEH-FXII	<i>F12</i>	c.892_909dup	p.Pro298_Pro33dup	5	Kiss et al. (2013)
AEH-PLG	<i>PLG</i>	c.988A>G	p.Lys330Glu	6	Bork et al. (2018)
AEH-ANGPT1	<i>ANGPT1</i>	c.807G>T ^b	p.Ala119Ser	8	Bafunno et al. (2018)
AEH-KNG1	<i>KNG1</i>	c.1136T>A ^b	p.Met379Lys	3	Bork et al. (2019)
AEH-Mioferlina	<i>MYOF</i>	c.651G>T ^b	p.Arg217Ser	10	Ariano et al. (2020)
AEH-HS3ST6	<i>HS3ST6</i>	c.430A>T ^b	p.Thr144Ser	16	Bork et al. (2021)

^a Mutação encontrada em mais de 90% dos pacientes com AEH-FXII.^b Mutações descritas em apenas uma única família.

transmissão autossômica dominante no gene do plasminogênio (*PLG*) foi descrita e, até o momento, o mecanismo de angioedema ainda não está esclarecido⁴⁹. No mesmo ano, uma mutação no gene da angiopoietina 1 (*ANGPT1*) foi identificada. Esta mutação amplia o espectro fisiopatológico do angioedema, visto que envolve um gene não relacionado aos SC e SCC. A mutação do *ANGPT1* resulta na síntese de quantidades diminuídas da *ANGPT1* no plasma e numa menor ligação ao seu receptor Tie2 (*tunica interna endothelial cell kinase 2*). A ligação da *ANGPT1* ao Tie2 é importante para a estabilização e a diminuição da permeabilidade vascular⁵⁰. Uma outra mutação no gene do cininogênio 1 (*KNG1*) foi descrita em 2019 e o mecanismo do angioedema ainda é desconhecido, mas pode estar relacionado ao processo da formação da BK⁵¹. Posteriormente, uma mutação com possível ganho de função, no gene da mioferlina (*MYOF*) foi associado a um novo subtipo de AEH-nC1-INH. A mioferlina é uma proteína de membrana das células endoteliais e modula a transdução de sinal via fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). A interação da mioferlina com as vias de sinalização do VEGF pode estar relacionada à liberação do óxido nítrico que,

por sua vez, é um importante mediador da permeabilidade vascular⁵². A mutação mais recentemente descrita, foi a do gene do heparan sulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferase 6 (*HS3ST6*). Suspeita-se que esta mutação leve à síntese incompleta do heparan sulfato, afetando a estrutura dos proteoglicanos, e a consequente alteração na interação do HMWK com as células endoteliais⁵³.

O entendimento da influência do estrogênio, endógeno e/ou exógeno sobre o AEH-C1-INH, tanto nos tipos I e II como no AEH-FXII, ainda é incompleto. O AEH-C1-INH é negativamente impactado pelo estrogênio, e o AEH-FXII já foi considerado estrogênio-dependente, visto que alguns pacientes com mutação em *F12* têm manifestações clínicas apenas após a gestação ou com o uso de anticoncepcionais contendo este hormônio⁵⁴⁻⁵⁶. O estrogênio estimula a liberação de algumas citocinas e da proteína do choque térmico, denominada Hsp90, que nas células endoteliais pode converter a pré-calicreína em calicreína, e esta, clivar o HMWK, liberando BK. Adicionalmente, a calicreína ativa o FXII diretamente ou induzindo a degradação do plasminogênio em

plasmina, que por sua vez ativa o FXII. Portanto, o estrogênio, ao estimular a liberação da Hsp90, induz a ativação do FXII, principalmente no AEH-FXII⁵⁷. A região promotora do *F12* contém um elemento de resposta ao estrogênio e foi demonstrado o aumento da transcrição de mRNA de FXII em resposta ao hormônio. É provável que o estrogênio também contribua para o aumento da expressão do receptor B2 da BK. A ação da BK é mediada pelo óxido nítrico, e o estrogênio é um regulador da liberação dessa substância, contribuindo para o angioedema mediado pela BK. Por fim, o estrogênio pode diminuir a degradação da BK ao interferir na atividade da enzima conversora da angiotensina^{33,58,59}.

Portanto, até o momento foram descritas mutações em sete genes diferentes nos pacientes com AEH, sendo as mais frequentes no gene *SERPING1* seguidas por mutações no gene *F12* relacionadas ao AEH-C1-INH e AEH-FXII, respectivamente²⁰. Outras mutações identificadas em pacientes e famílias com AEH envolvem genes que codificam proteínas que participam das vias de produção de BK, como *SERPING1*, *F12*, *KNG1* e possivelmente *PLG* (sistema fibrinolítico)²⁰. Mutações em genes envolvidos na regulação da permeabilidade vascular no nível do endotélio, como *ANGPT1* e *MYOF*, ou na regulação endotelial do sistema de cininas, como o *HS3ST6*, têm também sido descritas em pacientes com AEH-nC1-INH, revelando novas vias patogênicas que podem vir a serem alvos terapêuticos^{1,20,53}. Deste modo, o angioedema hereditário também pode ser classificado baseado nos novos mecanismos descritos:

- Angioedema por bradicinina: AEH-C1-INH (tipos I e II), AEH-FXII, AEH-PLG, AEH-KNG;
- Angioedema por disfunção do endotélio vascular: AEH-ANGPT1, AEH-MYOF e AEH-HS3ST6.

Quais as manifestações clínicas típicas de angioedema hereditário?

Características gerais

Os sintomas do AEH podem ter início em qualquer idade, entretanto, na maioria dos pacientes iniciam-se na primeira ou segunda década de vida. Os estudos demonstram início dos sintomas em 75% dos pacientes com AEH-C1-INH até os 15 anos de idade^{2,26,60-64}. De modo geral, em 50% dos casos de AEH-C1-INH, o início dos sintomas ocorre em torno dos 10 anos de idade, com aumento da frequência e gravidade das crises na puberdade⁶⁵. No AEH-nC1-INH, a maioria

dos casos é desencadeada na adolescência, como relatado em coorte brasileira, na qual 72% dos pacientes ($n = 197$) apresentaram a primeira crise entre a segunda e a terceira décadas de vida^{66,67}.

O AEH manifesta-se por episódios recorrentes e imprevisíveis de angioedema, em qualquer parte do corpo⁶⁸⁻⁷⁰. A frequência e a gravidade das crises de AEH é variável entre os pacientes e ao longo da vida em um mesmo paciente^{5,68,69,71,72}. É descrito que 5% dos indivíduos com AEH são assintomáticos, e 25% desenvolvem sintomas esporádicos^{69,73-75}. A frequência das crises é individual e varia de episódios esporádicos a mais de uma crise por semana. Esta ampla variação na expressão fenotípica não tem correlação com as concentrações plasmáticas de C1-INH, e provavelmente outros fatores genéticos e/ou fatores ambientais podem influir na frequência das crises⁷⁶.

Observa-se um pico de sintomas entre 12 e 24 horas, regredindo espontaneamente em dois a cinco dias. A instalação do edema costuma ser lenta e gradual, e ocorre geralmente em torno de oito horas. Entretanto, em locais como abdome e laringe, o angioedema pode instalar-se mais rapidamente⁶⁸⁻⁷⁰. No angioedema hereditário não ocorrem urticárias e não há resposta ao tratamento com anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina^{6,7}.

Os AEH-C1-INH dos tipos I e II não diferem quanto aos sintomas clínicos. Embora o AEH acometa ambos os sexos, tende a ser mais grave e frequente na mulher, pelo papel do estrogênio na patogênese da doença. A apresentação clínica do AEH-nC1-INH é similar ao AEH-C1-INH, porém os sintomas são menos frequentes, e outras diferenças também são descritas^{66,72}.

O curso da doença tende a ser mais grave quanto mais precoce é o início dos sintomas^{69,77}. Da mesma forma, observa-se piora na frequência e gravidade das crises após a puberdade, tanto em mulheres quanto em homens⁶⁵. Em alguns pacientes de idade mais avançada os sintomas tornam-se mais leves, entretanto, as crises de angioedema raramente cessam completamente^{65,68}.

Fatores desencadeantes

Os episódios de angioedema podem ocorrer espontaneamente, mas em até 91% dos casos é induzido por fatores físicos, psicológicos, infecciosos, medicamentosos ou hormonais^{5,78-80}. O estresse emocional é relatado pelos pacientes com AEH-C1-INH como o mais frequente fator desencadeante de

crises^{80,81}. O trauma mecânico, mesmo que leve, é o segundo desencadeante em frequência no AEH-C1-INH, e o angioedema inicia-se caracteristicamente na área traumatizada⁸². O angioedema pode ser desencadeado por procedimentos odontológicos, cirúrgicos ou diagnósticos, ocorrendo geralmente em torno de 4 a 36 horas após a intervenção^{83,84}. As infecções em geral, em especial as virais, são consideradas como um gatilho relevante de crises de AEH, principalmente em crianças^{82,85}. Situações em que há elevação dos níveis de estrogênio, como o uso de contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal durante a menopausa, gravidez e menstruação são de risco potencial para desencadeamento de crises no AEH-C1-INH⁸⁶.

Diversas drogas que interferem no metabolismo da BK têm sido descritas como associadas ao maior risco de crises de angioedema. Na grande maioria dos casos, o mecanismo envolve inibição da degradação da BK, resultando em elevação de seu nível sérico e, consequentemente, angioedema⁴⁰. Os medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial com ação no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e, com menor risco, os bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs), foram associados ao angioedema adquirido, entretanto, podem também desencadear AEH^{40,87}.

Do mesmo modo, as gliptinas que inibem a enzima DPPIV usados como hipoglicemiantes orais, diminuem o catabolismo da BK e consistem em potenciais gatilhos para o desenvolvimento de crises^{40,87}. Os inibidores da neprilisina, uma outra classe de medicamentos utilizada no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, tal como o sacubitril, podem causar angioedema, especialmente quando usados em combinação com inibidores do SRAA^{40,87,88}. Os inibidores da proteína intracelular mTOR, imunossupressores utilizados no tratamento do câncer, representam risco adicional para pacientes com AEH-C1-INH⁸⁹.

Outros desencadeantes menos frequentes de crises de angioedema são descritos pelos pacientes, tais como exposição a temperaturas extremas, consumo de álcool, ingestão de alguns alimentos, e fadiga^{80,90,91}.

Pródromos

Os pródromos são relatados em vários pacientes com AEH-C1-INH, precedendo a crise em uma a

24 horas^{81,92,93}. Um terço dos pacientes apresenta lesões cutâneas maculares, eritemato-serpiginosas, fugazes e não pruriginosas, geralmente no tronco e membros, conhecidas como *eritema marginatum*, ou também, eritema serpiginoso⁹⁴. Em crianças, o *eritema marginatum* é descrito como um fenômeno independente, sem angioedema subsequente e, frequentemente, como manifestação inicial do AEH-C1-INH⁹⁵. Sintomas inespecíficos, como astenia, sede, fome, náusea, fadiga mental, mudanças de humor, depressão, ansiedade, irritabilidade, agressividade, dores musculares, formigamento ou sensação de aperto na área que será afetada, além de sintomas semelhantes aos da gripe, também foram relatados como sintomas prodromicos^{81,93,94}.

O *eritema marginatum* não foi relatado como pródromo em pacientes com AEH-nC1-INH, entretanto outros sintomas inespecíficos como fadiga, dor torácica e palpitações foram observados em alguns casos²⁰. Alguns pacientes com AEH-nC1-INH apresentam lesões cutâneas que lembram equimose, porém, há poucos casos descritos⁹⁶⁻⁹⁹.

As manifestações prodromicas possibilitam o início precoce do tratamento em caso de crise e, assim, diminuir a morbimortalidade associada ao AEH-C1-INH. Entretanto, as queixas são muito variáveis e não há, até o momento, evidência científica do seu valor preditivo^{92,93}. A presença do *eritema marginatum*, pródromo mais característico do AEH-C1-INH, tem sido associada a atraso no diagnóstico da doença, pois, é frequentemente confundido com urticária¹⁰⁰.

Localização

Os três locais de acometimento mais característicos do AEH são: subcutâneo, abdome e laringe^{2,68-70}. O acometimento subcutâneo é o mais frequente, afetando 95% dos pacientes com AEH-C1-INH, destacando-se as extremidades, genitália e face como os locais mais comumente envolvidos. O abdome é o segundo local de acometimento mais comum, ocorrendo em até 93% dos casos. Nas crises, vários locais podem ser acometidos simultaneamente, característica que distingue o AEH de outras causas de angioedema sem urticária^{2,6,68-70}.

A dor abdominal decorrente do edema de alças intestinais pode ser intensa e espasmódica, com duração de muitas horas a vários dias. Frequentemente, estes sintomas podem ser confundidos com abdome agudo cirúrgico, resultando em appendicectomias e laparotomias exploradoras desnecessárias em até um terço dos pacientes, tanto no AEH-C1-INH quanto

no AEH-nC1-INH^{101,102}. O edema da mucosa do trato gastrointestinal pode causar compressão do lúmen e quadro clínico de íleo paralítico temporário, provocando náusea e vômito. A diarreia aquosa devido ao acúmulo de líquido na luz do intestino edematoso também é comum. O extravasamento de líquido para a cavidade peritoneal pode resultar em ascite com aumento do volume do abdome, frequentemente identificada pela ultrassonografia como líquido na cavidade abdominal¹⁰³. A hemoconcentração, a hipotensão arterial e até mesmo choque hipovolêmico podem ocorrer nesses pacientes, secundariamente à perda substancial de fluidos para o interstício ou cavidade⁶⁹.

O acometimento da laringe, mais precisamente na região supraglótica, ocorre em 50% dos pacientes e, pelo menos, um episódio ocorre durante a vida do paciente^{2,68-70}. O edema de laringe é mais frequente entre os 11 e 45 anos de idade, e raro antes do terceiro ano de vida^{104,105}. Apesar de menos frequente que os sintomas cutâneos e abdominais, o edema laríngeo é potencialmente fatal, particularmente nos pacientes não tratados. Outro aspecto importante é que pode haver edema de regiões acima da laringe, tais como a base da língua e orofaringe, que pode também impedir a passagem do ar e resultar em asfixia e, desse modo, o termo edema de vias respiratórias superiores, ao invés de edema de laringe, tem sido utilizado^{73,78,106}. Foi descrita alta frequência de edema de língua em pacientes com mutação no gene que codifica o plasminogênio (AEH-PLG)²⁰. O tempo de instalação do angioedema laríngeo mais frequente é de aproximadamente oito horas, no entanto, pode ter início súbito e ocasionar obstrução aguda das vias respiratórias^{104,105}. Vale salientar que pacientes com edema facial são considerados de risco para edema de vias respiratórias superiores. Apesar de ser menos frequente que os sintomas cutâneos e abdominais, o edema laríngeo letal pode ser a primeira apresentação do AEH-C1-INH^{104,105}.

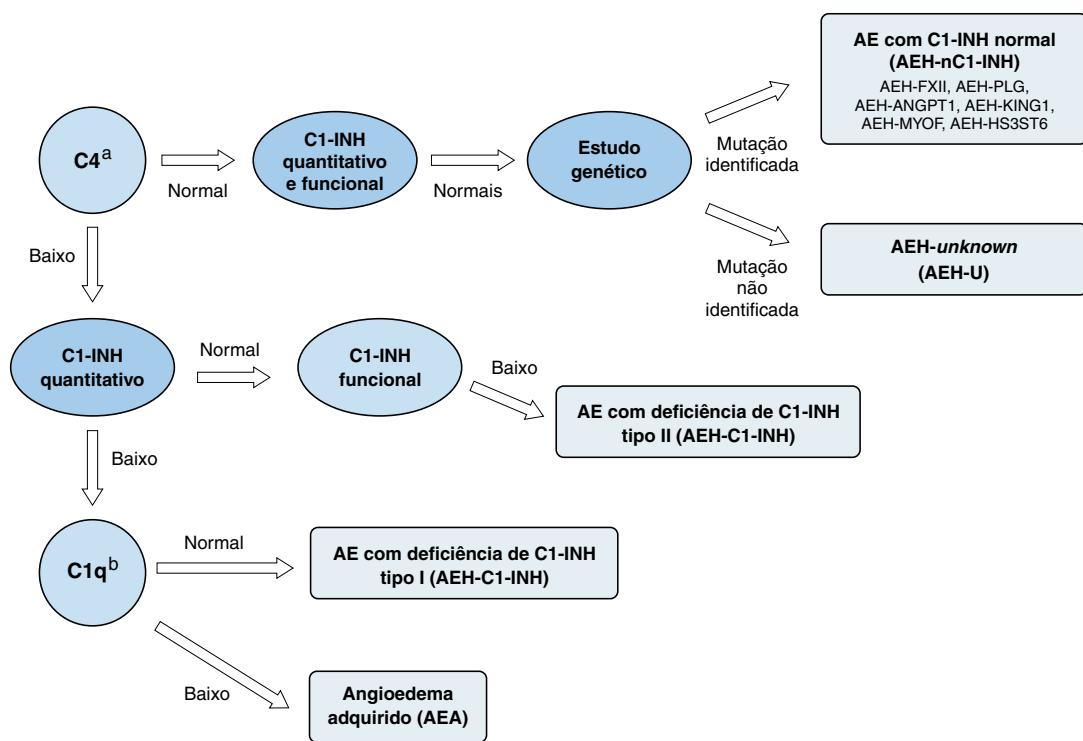
Manifestações clínicas incomuns do AEH-C1-INH, como bolhas lineares, cefaleia intensa, disúria e pancreatite aguda também foram descritas na literatura médica¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

Quais exames confirmam o diagnóstico?

Todo indivíduo com suspeita clínica de AEH ou que tem histórico familiar de sintomas semelhantes, deve realizar os exames laboratoriais para confirmação do AEH-C1-INH. A dosagem do nível sérico de C4 pode ser utilizada como triagem de AEH (Figura

2). Na deficiência quantitativa ou disfunção do C1-INH, a estabilização do complexo C1 está baixa, se tornando parcialmente ativado e o C4, seu substrato preferencial, depletado. Na maioria dos pacientes com AEH-C1-INH tipos I e II, o C4 está continuamente diminuído no plasma, porém há a possibilidade de níveis de C4 normais⁷⁹. Nessas situações, é recomendada a dosagem de C4 no período de crise, caso a história clínica seja sugestiva e a análise dos níveis de C1-INH não seja disponível^{5,110}. A avaliação do C1-INH quantitativa (por imunodifusão radial ou turbidimetria/nefelometria) e funcional (por ensaio cromogênico) são recomendadas para o diagnóstico definitivo. A maior parte dos pacientes (85%) apresenta C1-INH quantitativo abaixo de 50% da faixa de normalidade, estabelecendo-se o diagnóstico de AEH-C1-INH tipo I⁷⁹. Quando a concentração de C1-INH se encontra normal (ou mesmo alta, em alguns casos), o teste funcional de C1-INH é essencial. O diagnóstico de AEH-C1-INH tipo II é caracterizado por C1-INH quantitativo normal ou elevado e atividade funcional de C1-INH reduzida, e correspondendo a aproximadamente 15% dos pacientes com AEH-C1-INH¹¹¹. No Brasil, o exame de C4 é amplamente disponível em laboratórios de análises clínicas, enquanto os outros testes são realizados apenas em laboratórios mais especializados. É importante ressaltar que a coleta e manipulação das amostras podem ser fatores limitantes para o amplo acesso à avaliação do C1-INH, pois pode ocorrer a degradação e consumo dos componentes do complemento com muita facilidade¹¹². Desta forma, as dosagens bioquímicas necessárias ao diagnóstico do AEH-C1-INH, especialmente a avaliação funcional de C1-INH, pode gerar resultados falso-positivos, sendo aconselhada a realização de ao menos duas dosagens coletadas em dias diferentes^{5,111,113}.

No angioedema adquirido por deficiência do C1-INH (AEA-C1-INH), as concentrações de C4 e de C1-INH, assim como a avaliação funcional, podem estar reduzidos. Neste caso, a dosagem de C1q deve ser realizada e encontra-se reduzida em aproximadamente 70% dos casos. Características clínicas como sintomas de início mais tardio na idade adulta e ausência de história familiar de angioedema recorrente sugerem o diagnóstico^{114,115}. Ainda, considerando-se que um percentual dos pacientes com AEA-C1-INH pode apresentar níveis plasmáticos normais de C1q, a avaliação genética do gene SERPING1 é recomendada para o diagnóstico diferencial. Em casos com mutações *de novo* ou



^a Se C4 normal, repetir durante a crise de angioedema.

^b Solicitar na dependência da história clínica.

AE=angioedema, AEH=angioedema hereditário, AEA=angioedema adquirido, AEH-U=angioedema hereditário de causa desconhecida, AEH-FXII=angioedema hereditário por mutação no gene do Fator XII, AEH-PLG=angioedema hereditário por mutação no gene do plasminogênio, AEH-ANGPT1=angioedema hereditário por mutação no gene da angiopoietina 1, AEH-KNG1=angioedema hereditário por mutação no gene do cininogênio 1, AEH-MYOF=angioedema hereditário por mutação no gene da mioferlina, AEH-HS3ST6=angioedema hereditário por mutação no gene do heparan sulfato 3OST6.

Figura 2

Algoritmo do diagnóstico do angioedema hereditário^{1,5,14,72}

história clínica questionável, a avaliação genética também pode ser necessária¹¹⁶.

Em crianças menores de um ano de idade, os níveis plasmáticos do C1-INH podem estar abaixo dos valores considerados normais por imaturidade imunológica, recomendando-se a análise genética de *SERPING1* para auxiliar no diagnóstico do AEH-C1-INH^{77,117}.

A genotipagem de *SERPING1* pode ser realizada por sequenciamento de Sanger ou sequenciamento de nova geração, devendo cobrir os oito exons do gene, incluindo seus sítios de *splicing*. Na ausência de variantes patogênicas, deve-se avaliar a presença de grandes deleções e inserções utilizando técnicas como *multiplex ligation-dependent probe amplification*

(MLPA) ou PCR *long-range*, embora esses testes não sejam amplamente disponíveis²⁸. A avaliação de patogenicidade de novas variantes identificadas no *SERPING1* deve seguir as diretrizes internacionais estabelecidas pelo *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) para o AEH^{20,118}. Embora não seja fundamental para o diagnóstico do paciente sintomático, a determinação das mutações causadoras do AEH-C1-INH auxilia na triagem familiar e prevenção precoce, inclusive em portadores assintomáticos.

Para os casos de suspeita de AEH e resultados consistentes e normais de C4 e C1-INH, deve-se investigar o AEH-nC1-INH, para o qual não há marcadores bioquímicos disponíveis, e a única alternativa é o diagnóstico genético^{1,20}.

Em pacientes com AEH, estima-se que o atraso para o diagnóstico ainda é elevado, e os estudos nacionais documentam que esta demora no diagnóstico é variável entre 14 e 18 anos^{2,26,60-64}.

Quais são os critérios diagnósticos do AEH?

Alguns critérios para padronizar o diagnóstico de AEH têm sido propostos (Tabela 2)⁷². Dentre eles, alguns são requeridos para o diagnóstico, ao passo que outros se constituem como forte indício, mas não são necessários sendo, portanto, critérios de suporte. Por exemplo, a detecção de mutação no gene *SERPING1* no AEH-C1-INH não é necessária para o diagnóstico, sendo, dessa forma, um critério de

suporte. A característica do angioedema subcutâneo não inflamatório com duração superior a 12 horas e a presença de dor abdominal de etiologia orgânica indefinida, com duração superior a seis horas, além do edema de laringe, são características importantes no AEH¹⁴.

Esses critérios não são absolutos e a história clínica é preponderante, especialmente em localidades onde os exames laboratoriais não estão disponíveis. No AEH-nC1-INH, um teste terapêutico pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico⁷².

Na Figura 3, sugerimos uma lista de sinais de alerta e um acrônimo para estimular a suspeita diagnóstica e promover a conscientização sobre o AEH-C1-INH.

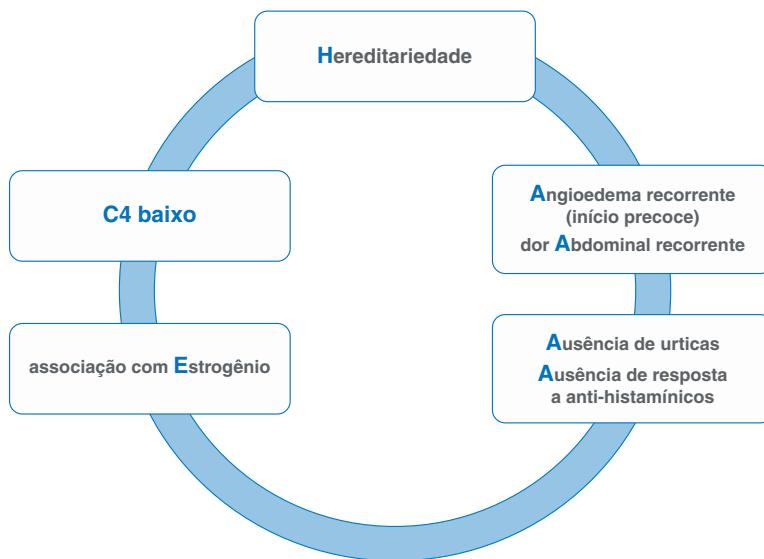
Tabela 2

Critérios para diagnóstico do angioedema hereditário

Peso	Critério
AEH-C1-INH	
Requerido	História de angioedema recorrente na ausência de urticárias, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema
Requerido	C1-INH antigênico ou funcional reduzidos (<50% do normal)
Requerido	Níveis de C4 reduzidos (valores basais ou dosados na crise)
Suporte	Detecção de uma variante patogênica no gene <i>SERPING1</i> (não é necessário para o diagnóstico)
	História familiar de angioedema recorrente
	Idade de aparecimento < 40 anos
AEH-nC1-INH	
Requerido	História de angioedema recorrente, na ausência de urticárias, sem uso de medicamentos que possam desencadear angioedema
Requerido	Níveis de C4, C1-INH antigênico e funcional sem alterações ou próximos dos valores normais
Requerido (um dos 2)	1) Demonstração de uma mutação associada com a doença OU 2) História familiar de angioedema recorrente e ausência de eficácia a terapia com altas doses de anti-histamínicos de segunda geração durante um mês no mínimo ou um intervalo esperado de três ou mais crises de angioedema, o que for mais longo
Suporte	1) História de resposta rápida e duradoura a um medicamento que inibe bradicinina E 2) Angioedema visível documentado; ou em pacientes com sintomas abdominais, evidência de edema da parede intestinal documentado por TC ou RM

AEH-C1-INH = angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 esterase, AEH-nC1-INH = angioedema hereditário com inibidor de C1 esterase normal, RM = ressonância magnética, TC = tomografia computadorizada.

Adaptado de: Busse PJ et al.².



HAAAE = Hereditariedade, Angioedema recorrente, dor Abdominal recorrente, Ausência de urticárias, Ausência de resposta a anti-histamínicos, associação com Estrogênio.

Adaptado de: Giavina-Bianchi P, et al.¹⁴.

Figura 3
Sinais de alerta para o diagnóstico de AEH-C1-INH¹⁴

O que não é angioedema hereditário?

Dois mecanismos fisiopatológicos principais de angioedema são descritos: por ativação de mastócitos e/ou basófilos, resultando na liberação de histamina e outros mediadores (angioedema histaminérgico); e por excesso de BK (angioedema mediado pela bradicinina ou não-histaminérgico), como visto no AEH-C1-INH, AEA-C1-INH, e angioedema induzido por iECA ou por gliptinas, medicamentos envolvidos no metabolismo de BK (Figura 4)^{8,17,119}. Portanto, os principais diagnósticos diferenciais do AEH são os outros tipos de angioedema, principalmente aqueles com apresentação crônica ou recorrente. O conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos, características clínicas e resposta aos fármacos utilizados na vigência da crise contribuem para a suspeição de outras causas de angioedema. Além de aspectos clínicos, a avaliação laboratorial auxilia na discriminação entre o angioedema mediado por histamina e o mediado por bradicinina (Tabela 3).

O tipo mais frequente de angioedema recorrente é o histaminérgico, que apresenta algumas características que o diferenciam do AEH, incluindo a presença de urticárias, melhora com anti-histamínicos e desencaadeamento dos sintomas pelo uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINEs). No entanto, o angioedema histaminérgico pode se apresentar sem urticárias, e os AINEs estão entre as principais causas de angioedema, mesmo naqueles pacientes que não apresentam urticária⁹. As diretrizes atuais para o tratamento de angioedema/urticária crônica espontânea destacam o fato de que alguns pacientes não responderão a doses convencionais de anti-histamínicos e podem necessitar de aumento de dose, atingindo até quatro vezes as doses diárias habitualmente recomendadas para controlar os sintomas. Portanto, para confirmar ou descartar a natureza histaminérgica do angioedema, um teste terapêutico com anti-histamínicos, usando quatro vezes a dose recomendada, por um período de tempo de aproximadamente seis semanas,

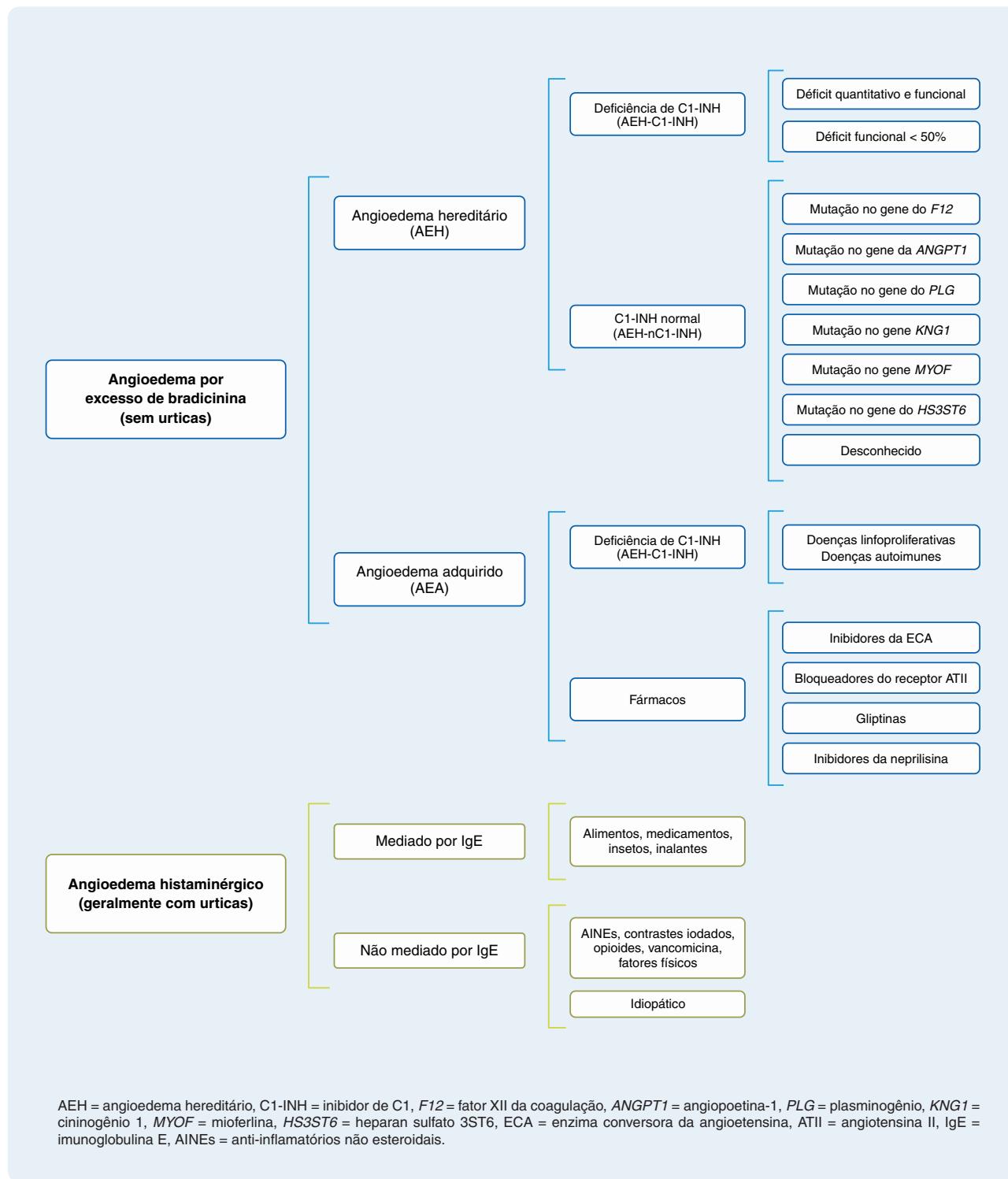


Figura 4
Classificação do angioedema^{1,7,8, 17,119}

é suficiente para avaliar sua resposta ao tratamento. Foi demonstrada a segurança do aumento da dose de anti-histamínicos, incluindo bilastina, cetirizina, levocetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina

e rupatadina^{16,120}. Embora o angioedema mediado por BK seja menos frequente, o risco de mortalidade nesse tipo de angioedema é 45 vezes maior do que o do angioedema histaminérgico¹²¹.

Tabela 3Características do angioedema recorrente quanto ao mediador, aspectos clínicos e laboratoriais^{1,7,20,119}

	AEH-C1-INH (tipos I e II)	AEH-nC1-INH	AEA-C1-INH	AE histaminérgico
Mediator	Bradicinina	Bradicinina	Bradicinina	Histamina
Quadro clínico	História familiar Trauma Início precoce Eritema serpiginoso pode ser pródromo	História familiar Trauma Mais tardio Mulheres Língua (AEH-PLG) Hematoma pode ocorrer	Doença de base Mais tardio	Sem história familiar Esportâneo Qualquer idade Urticas em 90% dos casos Localização preferencial em face/lábios
Exames laboratoriais	C4 baixo C1-INHq baixo/normal ou aumentado C1-INHf baixo	C4 normal C1-INHq normal C1-INHf normal Exame molecular para pesquisa de variantes	C4 baixo C1-INHq baixo C1q baixo	C4 normal C1-INHq normal C1-INHf normal

AE = angioedema, AEH-C1-INH = angioedema hereditário com deficiência do Inibidor de C1, AEH-nC1-INH = angioedema hereditário com Inibidor de C1 normal, AEH-PLG = angioedema hereditário por mutação no gene do plasminogênio, C1-INHq = C1-INH quantitativo, C1-INHf = C1-INH funcional.

Em relação às formas adquiridas de angioedema mediado por BK, é muito importante perguntar ao paciente sobre o uso de iECA. Como a ECA é a principal enzima envolvida na degradação da BK, sua inibição leva ao aumento das concentrações séricas deste mediador, e pode causar angioedema. Até 0,7% dos indivíduos que usam iECA apresentam angioedema recorrente, com aumento do risco entre os afrodescendentes, fumantes, idosos e no sexo feminino^{17,44}. O angioedema induzido por iECA envolve mais frequentemente a face, língua, orofaringe e laringe, no entanto foram relatados casos esporádicos de episódios abdominais. O tempo médio para o início dos sintomas de angioedema é de 1,8 anos, entretanto os sintomas ocorrem em 25% dos casos no primeiro mês do uso da medicação. Podem, ainda, ocorrer até 10 anos após a introdução do tratamento¹²². O iECA deve ser interrompido em todos os pacientes com angioedema recorrente, mesmo se o angioedema foi desencadeado após vários anos de uso do medicamento. Embora as crises de angioedema induzidos

por iECA possam assemelhar-se àquelas de AEH, os pacientes apresentarão níveis normais de C4 e de C1q, além de níveis quantitativos e/ou funcionais normais de C1-INH (Tabela 4). Mais raramente, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e as gliptinas podem induzir angioedema¹²³.

O AEA-C1-INH é um tipo de angioedema ainda mais raro que o AEH, com prevalência estimada de 1,5:1.000.000 indivíduos, sem herança genética^{114,115}. Nesse tipo de angioedema, o aparecimento dos sintomas ocorre mais tarde, não existe história familiar de angioedema e a doença deve-se ao consumo do C1-INH ou à produção de autoanticorpos neutralizantes do C1-INH, associados com doenças linfoproliferativas ou doenças autoimunes, respectivamente. Como consequência, a atividade do C1-INH é baixa, o sistema complemento está ativado e o C1q geralmente reduzido, uma característica particular que pode ajudar no diagnóstico diferencial. Além da função do C1-INH abaixo de 50% do normal, os níveis de antígenos de C1-INH são geralmente reduzidos,

Tabela 4Características laboratoriais e moleculares do angioedema mediado por bradicinina¹¹⁹

	AEH-C1-INH		AEH-nC1-INH	AEA-C1-INH	AEA-iECA
	AEH tipo I	AEH tipo II			
C1-INH	< 50% ou aumentado	Normal	Normal	< 50%	Normal
C1-INH funcional	< 50%	< 50%	Normal	< 50%	Normal
C4	Baixo	Baixo	Normal	Baixo	Normal
C1q	Normal	Normal	Normal	Baixo (70% dos casos)	Normal
Mutação	<i>SERPING1</i>	<i>SERPING1</i>	<i>FXII, PLG, ANGPT1,</i> <i>KNG1, MYOF, HS3ST6</i>	Não	Não
Ac anti-C1-INH	Não	Não	Não	50% dos casos	Não

AEH = angioedema hereditário, AEH-C1-INH = angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1, AEH-nC1-INH = angioedema hereditário com inibidor de C1 normal, AEA-C1-INH = angioedema adquirido com deficiência do inibidor de C1, AEA-iECA = angioedema adquirido por inibidor da enzima conversora de angiotensina, C1-INH = inibidor de C1, Ac anti C1-INH = anticorpo anti C1-INH.

embora a presença do C1-INH clivado possa resultar em níveis antigenicos de C1-INH normais em cerca de 20% dos pacientes. Como há grande sobreposição dos AEA-C1-INH associados a autoanticorpos e às doenças linfoproliferativas, sugere-se sua classificação como uma mesma doença^{124,125}.

O angioedema não histaminérgico idiopático deve ser considerado quando não há hereditariedade, todas as causas conhecidas de angioedema foram excluídas e os sintomas persistem apesar do tratamento com altas doses (até quatro vezes a dose padrão) de anti-histamínicos não sedantes de segunda geração¹⁷. Há evidência de que a BK possa ser o mediador envolvido no angioedema não histaminérgico idiopático. No entanto, a evidência não é definitiva, considerando que outros mediadores vasoativos derivados de mastócitos ou outras células, incluindo cisteinil-leucotrienos, prostaglandinas e o fator ativador de plaquetas possam desempenhar um papel¹¹⁹. Por outro lado, o envolvimento dos mastócitos/basófilos não exclui a participação da BK, pois há evidências de que os mastócitos podem aumentar a permeabilidade vascular pela liberação de heparina, que, por sua vez, induz a formação de

BK. Também há indícios da participação da liberação da BK na urticária crônica espontânea, com ou sem angioedema^{126,127}. Entre os pacientes considerados como tendo angioedema não histaminérgico idiopático ainda pode haver indivíduos com AEH-nC1-INH, sem histórico familiar e sem mutação conhecida, assim como alguns pacientes com angioedema histaminérgico sem urticás e resistentes a anti-histamínicos^{9,16,17,119}. Sendo assim, a identificação das diversas formas de angioedema mediado por bradicinina pode ser mais bem definida por meio de aspectos laboratoriais e moleculares específicos (Tabela 4).

Considerações finais

O AEH é uma doença genética de herança autosômica dominante associada a angioedema recorrente que acomete o tecido subcutâneo e o tecido submucoso principalmente do trato digestivo e das vias respiratórias superiores^{5,71,72}.

Existem sete tipos de AEH definidos por variantes genéticas patogênicas distintas: AEH-C1-INH, AEH-FXII, AEH-PLG, AEH-ANGPT1, AEH-KNG1, AEH-MYOF e AEH-HS3ST6. As mutações mais frequentes

ocorrem no gene *SERPING1*, seguidas por mutações no gene *F12* relacionadas ao AEH-C1-INH e AEH-XII, respectivamente^{20,53}.

Em muitos indivíduos com AEH, variantes genéticas causadoras da doença ainda não são conhecidas, e esses pacientes recebem o diagnóstico de AEH-U (AEH-unknown)¹.

A bradicinina é o principal mediador associado às manifestações clínicas do AEH. A ação desse mediador ocorre devido à maior atividade do sistema de contato e sistema calicreína-cininas na maioria dos pacientes, ao passo que, em outros, foram descritas alterações no endotélio^{1,25,40,79}.

Os sintomas são desencadeados na maioria das vezes por situações de estresse, trauma mecânico, infecções e medicamentos, particularmente os estrógenos, por suas ações de estímulo ao sistema de contato. Alguns pacientes apresentam sintomas prodromicos^{5,7}.

As manifestações clínicas são similares nos diversos tipos de AEH, sendo geralmente mais frequentes no AEH-C1-INH. O edema de laringe é o sintoma mais grave que, embora menos frequente, pode ser causa de óbito por asfixia. O AEH-C1-INH costuma surgir na infância, e as formas de AEH-nC1-INH em adultos^{20,105}.

O exame de triagem inicial para o diagnóstico do AEH é a dosagem sérica de C4. A seguir a dosagem quantitativa e funcional do C1-INH deve ser realizada. Em alguns casos com suspeita do AEA-C1-INH, é necessário dosar o C1q. Na ausência de alterações do C1-INH, o estudo genético deve ser realizado principalmente na ausência de história familiar, ou para caracterizar um tipo específico de AEH-nC1-INH^{5,71,72}.

O AEH pode ser confundido com o angioedema histaminérgico idiopático e também com o angioedema recorrente com uso de medicamentos, principalmente os iECA, ou com o AEA-C1-INH^{7,17}.

Referências

1. Veronez CL, Csuka D, Sheikh FR, Zuraw BL, Farkas H, Bork K. The expanding spectrum of mutations in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2229-34.
2. Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol.* 2020;59(3):341-4.
3. Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):40.
4. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):597-616.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 Jan 10; doi: 10.1111/all.15214. Online ahead of print.
6. Azmy V, Brooks JP, Hsu FI. Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020; 41(Suppl 1):S18-S2.
7. Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2021;61(1):40-9.
8. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M. Classification of angioedema by endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1142-3.
9. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Jares EJ, Kalil J. Angioedema associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16:323-32.
10. Quincke H. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatshefte Prakt Dermtol.* 1882;1:129-31.
11. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med.* 1963;35:37-44.
12. Landerman NS, Webster ME, Becker EL, Ratcliffe HE. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. *J Allergy.* 1962;33:330-41.
13. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science.* 1965;148(3672):957-8.
14. 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.
15. Minafra FG, Gonçalves TR, Alves TM, Pinto JA. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Oct 23; doi: 10.1007/s12016-021-08897-8. Online ahead of print.
16. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The International EAACI/GA²LEN/EuroGuiderm/APAACI Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2021 Sep 18; doi: 10.1111/all.15090. Online ahead of print.
17. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
18. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S08-S13.
19. of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73.
20. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289.
21. Lucas A, Yaron JR, Zhang L, Ambadapadi S. Overview of Serpins and Their Roles in Biological Systems. *Methods Mol Biol.* 2018;1826:1-7.
22. Christiansen SC, Busse PJ. Hereditary Angioedema. *Reply.* *N Engl J Med.* 2020;383(4):e20.
23. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med.* 2019;80(7):391-8.
24. Haslund D, Ryø LB, Seidelin Majidi S, Rose I, Skipper KA, Fryland T, et al. Dominant-negative SERPING1 variants cause intracellular retention of C1 inhibitor in hereditary angioedema. *J Clin Invest.* 2019;129(1):388-405.

25. Wu MA, Bova M, Berra S, Senter R, Parolin D, Caccia S, et al. The central role of endothelium in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Int Immunopharmacol.* 2020;82:106304.
26. Bernstein JA. Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(6):408-12.
27. Valle SOR, Flores PVG, França AT. Angioedema - conceito e classificação. In: França AT, Valle SO, eds. Urticária e Angioedema: diagnóstico e tratamento. 3^a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2014. p. 247-56.
28. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(3):901-11.
29. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356(9225):213-7.
30. Kaplan AP, Joseph K. Complement, Kinins, and Hereditary Angioedema: Mechanisms of Plasma Instability when C1 Inhibitor is Absent. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):207-15.
31. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513-25.
32. Bork K, Witzke G, Artmann K, Benes P, Bockers M, Kreuz W. Interaction between C1-INA, coagulation, fibrinolysis and kinin system in hereditary angioneurotic edema (HANE) and urticaria. *Arch Dermatol Res.* 1984;276(6):375-80.
33. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(5):413-8.
34. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE III. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest.* 2002;109(8):1057-63.
35. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet.* 1998;351(9117):1693-7.
36. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med.* 2002;347(8):621-2.
37. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):523-31.
38. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532-41.
39. Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):28-39.
40. Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1132-41.
41. Elliott DF, Horton EW, Lewis GP. Actions of pure bradykinin. *J Physiol.* 1960;153(3):473-80.
42. Rocha e Silva M, Beraldo WT, Rosenfeld G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am J Physiol.* 1949;156(2):261-73.
43. Venema VJ, Marrero MB, Venema RC. Bradykinin-stimulated protein tyrosine phosphorylation promotes endothelial nitric oxide synthase translocation to the cytoskeleton. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;226(3):703-10.
44. Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2020;78:106081.
45. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343(4):1286-9.
46. de Maat S, Bjorkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1414-9.
47. Ivanov I, Matafonov A, Sun MF, Mohammed BM, Cheng Q, Dickeson SK, et al. A mechanism for hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: an inhibitory regulatory role for the factor XII heavy chain. *Blood.* 2019;133(10):1152-63.
48. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015;70(8):1004-12.
49. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018;73(2):442-50.
50. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1009-17.
51. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019;74(12):2479-81.
52. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy.* 2020;75(11):2989-92.
53. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):1041-8.
54. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(4):457-70.
55. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, Kanny G, Plu-Bureau G, Martin L, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(4):475-82.
56. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;165(2):119-27.
57. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Cytokine and estrogen stimulation of endothelial cells augments activation of the prekallikrein-high molecular weight kininogen complex: Implications for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):170-6.
58. Citarella F, Misiti S, Felici A, Aiuti A, La Porta C, Fantoni A. The 5' sequence of human factor XII gene contains transcription regulatory elements typical of liver specific, estrogen-modulated genes. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1172(1-2):197-9.
59. Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I, Gobert D, Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2020;78:106080.
60. Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(6):600-7.
61. Grumach AS, Valle SO, Toledo E, de Moraes Vasconcelos D, Villela MM, Mansour E, et al; group interested on HAE (GINHA). Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e338-44.
62. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(6):395-402.
63. Schöffl C, Wiednig M, Koch L. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17(4):416-23.
64. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):29.
65. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(10):935-42.

66. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LSM, Ferriani MPL, Castro FFM, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1209-16.
67. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:S145-56.
68. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992(4);71:206-15.
69. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267-74.
70. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci.* 1982;284(1):2-9.
71. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:72.
72. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):132-50.
73. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):349-54.
74. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5(12):182-99.
75. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Bjorkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):22.
76. Porebski G, Kwitniewski M, Reshef A. Biomarkers in Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(3):404-13.
77. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72(2):300-13.
78. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
79. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1136-48.
80. Zoller Z, Csuka D, Szabo E, Czaller I, Nebenfuhrer Z, Temesszentandraszi G, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:44.
81. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V, IOS Study Group. Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016(6);26:383-6.
82. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE: pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216-29.
83. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):58-64.
84. Aygören-Pürsün E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II – the natural history. *Allergy.* 2013;68(8):1034-39.
85. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):8.
86. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al.; C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308-20.
87. Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and diabetic medications that cause bradykinin-mediated angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3) 610-15.
88. Scott SI, Andersen MF, Aagaard L, Buchwald CV, Rasmussen ER. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Induced Angioedema - An Overlooked Adverse Drug Reaction? *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(4):327-33.
89. Andersen LK, Jensen JE, Bygum A. Second episode of near-fatal angioedema in a patient treated with everolimus. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(2):152-3.
90. Grumach AS, Staubach-Renz P, Villa RC, Diez-Zuluaga S, Reese I, Lumry WR. Triggers of exacerbation in chronic urticaria and recurrent angioedema-prevalence and relevance. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2160-8.
91. Johnson FA, Wirth M, Zhu Z, Hahn J, Greve J, Ebert E, et al. Etiology and predictors of cluster attacks of hereditary angioedema that recur despite pharmaceutical treatment. *Allergy Asthma Pract.* 2021;42(4):317-24.
92. Kemp JG, Craig TJ. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: a literature review. *Allergy Asthma Pract.* 2009;30(5):493-9.
93. Leibovich-Nassi I, Reshef A. The Enigma of Prodromes in Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):15-28.
94. Magerl M, Doumoulikis G, Kalkounou I, Weller K, Church MK, Kreuz W, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(3):298-303.
95. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20152411.
96. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med.* 2007;120(11):987-92.
97. Firini D, Bafunno V, Vecchione G, Barca MP, Manconi PE, Santacroce R, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: the importance of F12 gene screening. *Clin Immunol.* 2015;157(2):239-48.
98. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, Alcaraz C, Bobadilla-González P, Fernández-Vieira L, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(5):520-6.
99. Taya J, Veronez CL, Pesquero JB, Bork K, Grumach AS. Uncommon signs associated with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(3):257-8.
100. Rasmussen ER, de Freitas PV, Bygum A. Urticaria and prodromal symptoms including erythema marginatum in Danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(3):373-6.
101. Gutierrez M, Veronez CL, Rodrigues Valle SO, Gonçalves RF, Ferriani MPL, Moreno AS, et al. Unnecessary abdominal surgeries in attacks of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):60-5.
102. Mormile I, Cocchiaro A, Bova M, Loffredo S, de Paulis A, Spadaro G, et al. Gastrointestinal manifestations of angioedema: a potential area of misdiagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(6):787-93.
103. Gábos G, Dobru D, Mihály E, Bara N, Dumitache C, Popa R, et al. Recurrent ascites: a need to evaluate for hereditary angioedema. *Lancet.* 2017;390(10107):2119-20.

104. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency Arch Intern Med. 2003;163(10):1229-35.
105. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(3):692-7.
106. Zanichelli A, Arcleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:11.
107. Lin CT, Shyur SD, Fang LC, Huang HH, Shih YY. Unusual presentation of linear wrist blisters associated with hereditary angioedema: The first case report in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2021;120(8):1642-6.
108. Serpa FS, Veronez CL, Campinhos FL, Moyses TR, Pesquero JB. SERPING1 mutation in a rare hereditary angioedema with skin blisters. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122(3):340-1.
109. Veronez CL, Campos RA, Constantino-Silva RN, Nicolicht P, Pesquero JB, Grumach AS. Hereditary Angioedema-Associated Acute Pancreatitis in C1-Inhibitor Deficient and Normal C1-Inhibitor Patients: Case Reports and Literature Review. Front Med (Lausanne). 2019;6:80.
110. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. Clin Exp Immunol. 2007;149(3):513-6.
111. Veronez CL, Grumach AS. Angioedema without urticaria: novel findings which must be measured in clinical setting. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20(3):253-60.
112. Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB, Davies SV. Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2. Br J Dermatol. 2003;148(4):719-23.
113. Honda D, Ohsawa I, Mano S, Rinno H, Tomino Y, Suzuki Y. Cut-off value of C1-inhibitor function for the diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Intractable Rare Dis Res. 2021;10(1):42-7.
114. Bork K, Staubach-Renz P, Hardt J. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):65.
115. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffritti C, Maggioni L, Caccia S, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(5):1307-13.
116. Germenis AE, Rijavec M, Veronez CL. Leveraging genetics for Hereditary Angioedema: A road map to precision medicine. Clin Rev Allergy Immunol. 2021;60(3):416-28.
117. Veronez CL, Mendes AR, Leite CS, Gomes CP, Grumach AS, Pesquero JB; Hereditary Angioedema Brazilian Study Group (GEBRAEH). The panorama of primary angioedema in the Brazilian population. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2293-304.
118. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.
119. Belbézier A, Bocquet A, Bouillet L. Idiopathic Angioedema: current challenges. J Asthma Allergy. 2020;13:137-44.
120. Iriarte Sotés P, Armisen M, Usero-Bárcena T, Rodriguez Fernández A, Otero Rivas MM, Gonzalez MT, et al. Efficacy and safety of up-dosing antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a systematic review of the literature. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(4):282-91.
121. Crochet J, Lepelley M, Yahiaoui N, Vermorel C, Bosson JL, Pralong P, et al. Bradykinin mechanism is the main responsible for death by isolated asphyxiating angioedema in France. Clin Exp Allergy. 2019;49(2):252-4.
122. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema. J Hypertens. 2011;29(11):2273-7.
123. Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. Am J Cardiol. 2012;110(3):383-91.
124. Ferriani MPL, Trevisan-Neto O, Costa JS, Melo JML, Moreno AS, Dias MM, et al. Acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency preceding splenic marginal zone lymphoma: further insights from clinical practice. Int Arch Allergy Immunol. 2020;181(12):941-6.
125. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. Immunol Allergy Clin North Am. 2006(4);26:669-90.
126. Hofman ZLM, Van den Elzen MT, Kuijpers J, de Maat S, Hack CE, Knulst AC, et al. Evidence for bradykinin release in chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy. 2020;50(3):343-51.
127. Oschatz C, Maas C, Lecher B, Jansen T, Björkqvist J, Tradler T, et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo. Immunity. 2011;34(2):258-68.

Conflito de interesses

Régis A. Campos, Faradiba S. Serpa, Maria Luisa O. Alonso, Pedro Giavina-Bianchi, Heriberto José Chong-Neto, Eli Mansour, Eliana Toledo, Anete S. Grumach e Solange O. R. Valle receberam apoio financeiro e/ou honorários da Takeda e CSL Behring. Anete S. Grumach é bolsista de produtividade CNPq e também fez consultoria para a Catalyst. Receberam apoio financeiro e/ou honorários da Takeda os seguintes autores: Camila L. Veronez, Jane da Silva, Marcelo V. Aun, L. Karla Arruda. Os demais autores negam conflitos de interesse.

Correspondência:

Régis A. Campos
E-mail: regiscampos@ufba.br

Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 – Parte 2: terapêutica

2022 Brazilian guidelines for hereditary angioedema – Part 2: therapy

Régis A. Campos¹, Faradiba Sarquis Serpa², Eli Mansour³, Maria Luiza Oliva Alonso⁴, Luisa Karla Arruda⁵, Marcelo Vivolo Aun^{6,7}, Maine Luellah Demaret Bardou⁸, Ana Flávia Bernardes³, Fernanda Lugão Campinhos², Heriberto Jose Chong-Neto⁹, Rosemeire Navickas Constantino-Silva¹⁰, Jane da Silva¹¹, Sérgio Duarte Dourtas-Junior⁴, Mariana Paes Leme Ferriani⁵, Joaemile Pacheco de Figueiredo¹², Pedro Giavina-Bianchi⁶, Lais Souza Gomes⁶, Ekaterini Goudouris¹³, Anete Sevcovic Grumach⁸, Marina Teixeira Henriques⁸, Antônio Abilio Motta⁶, Therezinha Ribeiro Moyses², Fernanda Leonel Nunes⁵, Jorge A. Pinto¹⁴, Nelson Augusto Rosario-Filho⁹, Norma de Paula M. Rubini¹⁵, Almerinda Maria do Rêgo Silva¹⁶, Dirceu Solé¹⁷, Ana Júlia Ribeiro Teixeira⁶, Eliana Toledo¹⁸, Camila Lopes Veronez¹⁹, Solange Oliveira Rodrigues Valle⁴

RESUMO

O tratamento do angioedema hereditário tem início com a educação dos pacientes e familiares sobre a doença, pois é fundamental o conhecimento da imprevisibilidade das crises, assim como os seus fatores desencadeantes. O tratamento medicamentoso se divide em terapia das crises e profilaxia das manifestações clínicas. As crises devem ser tratadas o mais precocemente possível com o uso do antagonista do receptor de bradicinina, o icatibanto ou o concentrado de C1-inibidor. É necessário estabelecer um plano de ação em caso de crises para todos os pacientes. A profilaxia de longo prazo dos sintomas deve ser realizada preferencialmente com medicamentos de primeira linha, como concentrado do C1-inibidor ou o anticorpo monoclonal anti-calicreína, lanadelumabe. Como segunda linha de tratamento temos os andrógenos atenuados. Na profilaxia de curto prazo, antes de procedimentos que podem desencadear crises, o uso do concentrado de C1-inibidor é preconizado. Existem algumas restrições para uso desses tratamentos em crianças e gestantes que devem ser consideradas. Novos medicamentos baseados nos avanços do conhecimento da fisiopatologia do angioedema hereditário estão em desenvolvimento, devendo melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O uso de ferramentas padronizadas para

ABSTRACT

The treatment of hereditary angioedema begins with the education of patients and their families about the disease, as it is essential to know the unpredictability of attacks as well as their triggering factors. Drug treatment is divided into attack therapy and prophylaxis of clinical manifestations. Attacks should be treated as early as possible with the bradykinin receptor antagonist icatibant or C1-inhibitor concentrate. An action plan needs to be established for all patients with attacks. Long-term prophylaxis of symptoms should preferably be performed with first-line drugs such as C1-inhibitor concentrate or the anti-kallikrein monoclonal antibody lanadelumab. Attenuated androgens are the second line of treatment. In short-term prophylaxis, before procedures that can trigger attacks, the use of C1-inhibitor concentrate is recommended. There are some restrictions for the use of these treatments in children and pregnant women that should be considered. New drugs based on advances in knowledge of the pathophysiology of hereditary angioedema are under development and are expected to improve patient quality of life. The use of standardized tools for monitoring quality of life and controlling disease activity is essential in the follow-up of these patients. The creation of associations of patients and families of patients with

1. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.
2. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Serviço de Referência em Asma, Alergia e Imunologia - Vitória, ES, Brasil.
3. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Divisão de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.

Submetido em: 03/04/2022, aceito em: 08/04/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):170-96.

monitorização da qualidade de vida, do controle e da atividade da doença são fundamentais no acompanhamento destes pacientes. A criação de associações de pacientes e familiares de pacientes com angioedema hereditário tem desempenhado um papel muito importante no cuidado destes pacientes no nosso país.

Descritores: Angioedema hereditário, tratamento farmacológico, tratamento de emergência, qualidade de vida, tratamento biológico.

hereditary angioedema has played a very important role in the care of these patients in Brazil.

Keywords: Hereditary angioedema, therapeutics, emergency treatment, quality of life, biological therapy.

4. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia. Departamento de Clínica Médica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
6. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
7. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Disciplina Agente Hospedeiro - São Paulo, SP, Brasil.
8. Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Disciplina de Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.
9. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia, Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.
10. Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Laboratório de Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.
11. Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Clinica Médica - Florianópolis, SC, Brasil.
12. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico - Salvador, BA, Brasil.
13. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
14. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Serviço de Imunologia Clínica - Belo Horizonte, MG, Brasil.
15. Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, Disciplina de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
16. Universidade Federal de Pernambuco, Área Acadêmica de Pediatria, Centro de Ciências Médicas - Recife, PE, Brasil.
17. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia - Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
18. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica - São José do Rio Preto, SP, Brasil.
19. University of California, Divisão de Reumatologia, Alergia e Imunologia, Departamento de Medicina - San Diego, Califórnia, EUA.

Como tratar os pacientes com angioedema hereditário?

O tratamento do angioedema hereditário (AEH) envolve múltiplos aspectos relacionados à educação em saúde, farmacoterapia e uso de ferramentas para avaliar o controle, a atividade da doença e a qualidade de vida do paciente. Essas ações proporcionam planos terapêuticos individualizados que contribuem para alcançar o objetivo principal do tratamento, que é controlar totalmente a doença e proporcionar uma vida normal¹.

A estratégia envolvendo o tratamento cuidadoso das crises e a sua prevenção é essencial para o adequado manejo dos pacientes, procurando reduzir a significativa morbimortalidade associada ao AEH. O tratamento medicamentoso do AEH consiste no uso de fármacos para crises e profilaxia de curto ou longo prazo^{2,3}. Nas últimas décadas houve uma melhor compreensão sobre a fisiopatologia da doença, o que proporcionou o desenvolvimento de novas

terapias⁴. No entanto, o acesso a essas terapias no Brasil ainda é restrito, e os pacientes continuam utilizando tratamentos inadequados, tanto para as crises, quanto para a profilaxia, o que contribui para desfechos desfavoráveis.

Quais são as ações relacionadas à educação em saúde?

Educação apropriada pode proporcionar aos pacientes e/ou seus familiares habilidade para manejo do AEH. Uma vez diagnosticados, pacientes e familiares devem ser orientados quanto a doença, com o objetivo de auxiliá-los nas melhores decisões a serem tomadas^{3,5,6}. Na infância, são necessárias também orientações aos professores, cuidadores, bem como médicos da família e pediatras⁷⁻⁹. Esclarecimentos sobre o curso do AEH e os fatores desencadeantes das crises são as medidas iniciais mais importantes para que o paciente e sua família tenham uma melhor qualidade de vida e possam prevenir complicações

graves. Outros aspectos que merecem atenção pela possibilidade de afetar a gravidade da doença são as questões psicosociais¹⁰⁻¹³.

Os profissionais da saúde envolvidos no acompanhamento de pacientes com AEH, podem auxiliá-los nas tomadas de decisão sobre tratamento e outras condições que merecem atenção especial, empregando um processo chamado “tomada de decisão compartilhada” (TDC)^{6,13,14}. Em consonância ao conceito de TDC, as últimas diretrizes internacionais de AEH consideram o emprego desse processo principalmente no que diz respeito à escolha da terapia, tornando o manejo do AEH sensível às preferências dos pacientes e familiares^{2,3}. A informação compartilhada com o paciente deve ser imparcial e equilibrada, na medida em que inclua os motivos pelos quais utilizar ou não determinado tratamento⁶.

O paciente deve receber um documento por escrito com informações sobre a doença e a conduta a ser adotada em caso de uma crise¹⁰ (Anexo 1). Um laudo sobre a doença, opções terapêuticas, monitoramento, medicamentos proibidos e contato do médico especialista em AEH deve ser fornecido para outros médicos assistentes e equipes de emergência^{2,3,15}. Esportes e *hobbies* com movimentos de impacto e risco de trauma devem ser evitados. O acompanhamento odontológico regular pode evitar extrações e procedimentos cirúrgicos, que são gatilhos importantes de crises¹⁰.

As imunizações estão indicadas para a prevenção das infecções que também são potenciais desencadeantes das crises^{3,16}. Considerando que o AEH está classificado como imunodeficiência primária, ou seja, erro inato da imunidade (CID10: D84.1), os pacientes podem ter acesso ao esquema vacinal administrado pelos Centros de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) do Ministério da Saúde¹⁷.

A vacinação contra influenza deve ser indicada anualmente, uma vez que alguns pacientes podem ter crises desencadeados por infecções respiratórias. As vacinas contra os vírus das hepatites A e B (VHA e VHB) devem ser indicadas para diminuir a chance de infecções e o risco teórico de transmissão do VHB por hemoderivados, utilizados no tratamento das crises de AEH. Desse modo, é recomendável a realização de sorologia para HBV, HCV e HIV, especialmente em pacientes que foram expostos a hemoderivados. A vacinação contra COVID-19 deve ser realizada, embora existam relatos recentes de crises de angioedema após a administração dessas vacinas^{3,16,18,19}.

Outra questão relevante é a necessidade de pesquisar a doença em familiares e orientar sobre o padrão de herança e aconselhamento genético¹⁰. Todos os parentes de primeiro grau, mesmo que assintomáticos, devem ser investigados quanto à possibilidade de AEH^{10,12,20}.

Como a profilaxia de longo prazo deve ser realizada?

O objetivo da profilaxia de longo prazo é reduzir a frequência e a gravidade das crises com o principal foco em melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir mortalidade^{1,3}. O tratamento deve ser sempre personalizado, e a indicação deve ser baseada na frequência e gravidade das crises, qualidade de vida e acesso aos medicamentos²¹. Não há um limite estabelecido para o número de crises que indicaria a necessidade de uso contínuo de medicamento. Deve-se considerar que uma crise com obstrução das vias respiratórias superiores em um paciente pode ter um peso diferente que um número maior de crises leves acometendo extremidades em outro paciente.

A profilaxia de longo prazo não implica necessariamente em uso ininterrupto permanente. Ajustes de dose e frequência de uso devem ser individualizados, guiados pela evolução clínica do paciente³.

Os medicamentos atualmente disponíveis no Brasil para o tratamento profilático de longo prazo são: andrógenos atenuados, inibidores da plasmina (agentes antifibrinolíticos), concentrado do inibidor de C1 (C1-INH) e inibidores da calicreína (Tabela 1). Os consensos internacionais mais recentes estabeleceram como medicamentos de primeira linha para o tratamento de longo prazo do AEH, os concentrados do C1-INH e os inibidores de calicreína^{2,3,15,22}. Entretanto, no Brasil, esses medicamentos ainda não estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), que oferece acesso apenas ao andrógeno atenuado danazol, nem incorporados no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS), que regula a saúde suplementar.

Os andrógenos atenuados (AA) utilizados para profilaxia de longo prazo incluem danazol e oxandrolo-*n*a, que aumentam os níveis plasmáticos de C1-INH e C4, sendo efetivos na redução da frequência de crises de angioedema³. Os efeitos adversos mais relevantes dos AA e usualmente dose-dependentes são hepatotoxicidade, virilização e alteração do perfil lipídico plasmático. Efeitos virilizantes incluem irregularidade do ciclo menstrual, alterações da voz e hirsutismo.

Tabela 1Drogas disponíveis no Brasil para o tratamento de longo prazo de pacientes com angioedema hereditário^{2-4,15}

Droga	Mecanismo de ação	Meia-vida	Via de uso	Dose (adulto)	Dose (criança)	Observações
Ácido tranexâmico	Inibe a ativação do plasminogênio	2-8 horas	VO, IV	1000-6000 mg/dia	30-50 mg/kg/dia	Não atua em crises. Eficaz em 1/3 dos pacientes
Danazol	Aumenta a síntese hepática de C1-INH; aumenta a função da aminopeptidase	7-12 horas	VO	200 mg/dia (máxima) ^a	2,5 mg/kg/dia	Vide interações medicamentosas e contraindicações. Não atua em crises
pdC1-INH	Reposição de C1-INH	32,7-62 horas	IV	1000 UI ou 20 UI/kg ^b	1000 UI ou 20 UI/kg	Aprovado ≥ 12 anos
pdC1-INH	Reposição de C1-INH	50-70 horas	SC	60 UI/kg, 2x/semana	60 UI/kg, 2x/sem	Aprovado ≥ 8 anos
Lanadelumab	Inibição da calicreína	2 semanas	SC	300 mg/ 2 semanas por 6 meses. Espaçar por 4 semanas com a melhora	Idem adultos	Aprovado ≥ 12 anos

^a Dose máxima estabelecida pelos consensos.^b Dose fixa segundo estudo pivotal e dose variável segundo estudos publicados posteriormente.

Podem ocorrer efeitos psicológicos, como alterações de humor, perda de libido, ansiedade e depressão. Outras reações adversas descritas incluem ganho ponderal, acne, miopatias, hipertensão arterial e hematúria. Esses efeitos adversos são reversíveis com a interrupção do medicamento²³⁻²⁵. Danazol é o único AA com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo a dose ótima para minimizar efeitos adversos ≤ 200 mg/dia^{3,15,26}. Os pacientes em uso de AA devem ser monitorados com hemograma, função hepática, perfil lipídico, creatinofosfoquinase, alfa-fetoproteína e urinálise a cada seis meses e ultrassonografia abdominal anualmente, para rastreio de adenoma hepatocelular ou carcinoma. Os AA são contraindicados na gestação e amamentação, antes da puberdade, e em pacientes com neoplasias de próstata ou insuficiência hepática, renal ou cardíaca²⁵.

A literatura é escassa sobre o uso do antifibrinolítico ácido tranexâmico na profilaxia de longo prazo do AEH²⁷⁻²⁹. Esse medicamento inibe competitivamente a ativação de plasminogênio, com redução na transformação de plasminogênio em plasmina e diminuição na fibrinólise. Apresenta eficácia inferior ao danazol e menor toxicidade, sendo seu uso reservado a pacientes com intolerância ou contraindicação ao danazol, assim como em pacientes menores de 12 anos⁴. O ácido tranexâmico é utilizado na dose de 30-50 mg/kg/dia, dividido em 2-3 tomadas, dose máxima de 6,0 g/dia³. A principal preocupação com o uso dos antifibrinolíticos é o risco de trombose, embora essa reação adversa não tenha sido relatada^{28,29}. O início do efeito terapêutico é de aproximadamente 48 horas após sua administração²⁷.

Os concentrados do inibidor de C1 derivados do plasma (pdC1-INH) ou recombinante humano (rhC1-

INH) são medicamentos usados para repor a deficiência de C1-INH. Atuam em todos os sistemas regulados por esta glicoproteína, controlando a produção de bradicinina^{3,4}. O pdC1-INH é obtido pela separação do C1-INH do plasma humano purificado por uma combinação de processos como crioprecipitação, cromatografia de troca de íons, ultrafiltração, nanofiltração, precipitação de polietilenoglicol, pasteurização e, finalmente, liofilização^{3,30}. Este processo garante a segurança do tratamento com relação à transmissão de doenças infecciosas como hepatite e síndrome de imunodeficiência adquirida³⁰⁻³⁷. A meia-vida plasmática do pdC1-INH é superior a 30 horas, portanto, é seguro e eficaz para profilaxia de longo prazo, com poucos eventos adversos^{32,38-40}.

No Brasil, estão aprovados pela ANVISA dois produtos: Berinert SC® (uso subcutâneo) e Cinryze® (uso intravenoso). Estudos duplo-cegos randomizados do Cinryze® demonstraram sua eficácia e segurança^{30,41,42}. O estudo pivotal com Cinryze® utilizou a dose fixa de 1.000 UI intravenoso (IV) a cada 3-4 dias, porém, posteriormente, outro estudo retrospectivo mostrou melhor eficácia com o uso de doses de acordo com o peso do paciente (20 UI/Kg/dose)^{30,41,42}. O risco de tromboembolismo decorrente do uso profilático do pdC1-INH foi observado pela FDA (*US Food and Drug Administration*)⁴³. Estudos posteriores não confirmaram esta ocorrência, sugerindo que os pacientes poderiam apresentar outros fatores predisponentes associados^{44,45}.

O uso profilático do Berinert SC®, duas vezes por semana, reduziu significativamente a frequência de crises⁴⁶. O efeito adverso mais frequente foi reação leve no local da aplicação. O uso subcutâneo (SC) do pdC1-INH facilita a autoadministração e está disponível como Berinert® SC 2000/3000 UI (ANVISA)⁴⁷. A formulação SC contém 1500 UI em 3 mL de solução, em comparação com a formulação IV, que contém 500 UI em 10 mL. A administração SC resulta em níveis plasmáticos mais consistentes entre as aplicações em comparação com a administração IV³⁹. A dose recomendada é de 60 UI/Kg de peso, para pacientes acima de 8 anos, duas vezes por semana (a cada três ou quatro dias), a ser aplicado no abdome^{46,48}.

Ainda não disponível em nosso país, o rhC1-INH (Ruconest®), é obtido a partir do leite de coelhas transgênicas e, por isto, é contraindicado em pacientes com alergia conhecida ou suspeita a coelhos ou produtos deles derivados^{32,49}. Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança do rhC1-INH,

sem eventos adversos trombóticos^{49,50}. A meia-vida plasmática é mais curta devido a sua glicosilação, aproximadamente 3 horas, o que dificulta o seu uso na profilaxia de longo prazo, porém, um estudo demonstrou esta possibilidade quando administrado uma vez por semana durante oito semanas^{40,51}. A dose recomendada é de 50 U/kg IV para adultos com um peso corporal inferior a 84 kg, e uma dose de 4200 U (dois frascos) para adultos com peso superior⁵⁰. Pacientes que não desejam serem tratados com produtos derivados do sangue por motivos religiosos, morais ou outras, podem receber o C1-INH recombinante⁵².

O lanadelumabe (Takhzyro®) faz parte do grupo de medicamentos inibidores da calicreína sendo um anticorpo monoclonal anti-calicreína plasmática para uso SC, liberado para pacientes acima de 12 anos de idade⁵³. O estudo pivotal fase 3 (HELP), duplo-cego, randomizado, placebo controlado, avaliou o medicamento administrado por via subcutânea em três doses diferentes (150 mg cada quatro semanas; 300 mg cada quatro semanas e 300 mg cada duas semanas) ou placebo. Houve diferença significativa na redução das crises para as três doses utilizadas em relação ao placebo, com melhores resultados quando utilizado na dose de 300 mg a cada duas semanas⁵³. Vale salientar que o efeito terapêutico ocorreu após a primeira dose e permaneceu ao longo de todo o ensaio clínico⁵⁴. Este estudo foi seguido de fase aberta com a dose de 300 mg que comprovou a eficácia e segurança do medicamento a longo prazo quando em 97,7% dos dias de tratamento não ocorreram crises de angioedema¹⁴. Os eventos adversos descritos com mais frequência foram reações locais e tonteira, não sendo reportados eventos graves^{14,54}. Recomenda-se a dose de 300 mg por via SC a cada 14 dias e após seis meses sem crises, o intervalo entre as doses pode aumentar para quatro semanas⁵⁵. Estudo recente de vida real mostrou que o intervalo de administração pode ser aumentado gradualmente antes de alcançar esse período de seis meses sempre verificando a resposta clínica⁵⁶.

O perfil de segurança dos diferentes fármacos deve ser sempre considerado na escolha da profilaxia de longo prazo no tratamento do AEH-C1-INH (Tabela 2).

A profilaxia de longo prazo para pacientes com AEH-nC1-INH não foi estudada em ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo². Entretanto, estudos abertos menores e relatos de séries de casos sugeriram estratégias que podem ser utilizadas. As

duas principais terapias utilizadas são os antifibrinolíticos e terapia hormonal. Existem relatos para profilaxia de longo prazo no AEH-nC1-INH utilizando o pdC1-INH e o lanadelumabe, porém apenas em situações específicas, geralmente na ausência de resposta a outras opções². Algumas mulheres com AEH-nC1-INH com piora dos sintomas na gestação se beneficiaram com uso do pdC1-INH⁵⁷.

A primeira etapa do tratamento do AEH-nC1-INH consiste na suspensão do uso de estrógenos exógenos, sendo muitas vezes suficiente para deixar a paciente assintomática⁵⁸. Outras opções incluem o uso de progestágenos ou mesmo de AA⁵⁹⁻⁶¹. O ácido tranexâmico tem sido utilizado com boa resposta, provavelmente devido à inibição da formação de plasmina⁶¹.

Tabela 2

Efeitos adversos e contraindicações de medicamentos profiláticos para angioedema hereditário disponíveis no Brasil^{2-4,15}

Medicamento	Efeitos adversos	Contraindicações	Observações
Danazol	Hormonal: seborreia, acne, hirsutismo, irregularidade menstrual, virilização, alteração de libido, alteração de voz. Alquilação na posição 17 alfa: hepatotoxicidade, aumento de transaminases, adenoma hepático, hepatocarcinoma. Outros: ganho de peso, alteração no perfil lipoproteico, risco aumentado de aterogênese, aumento de pressão arterial, fechamento de epífises	Crianças (Tanner I-IV), gestação, câncer de mama, câncer de próstata, síndrome nefrótica e alterações na função hepática	Interação com outras drogas: estatinas (rabdomiólise), aumenta a concentração de carbamazepina, aumenta a resistência à insulina, aumenta o tempo de protrombina em usuários de warfarina
Ácido tranexâmico	Necrose muscular (astenia, mialgia, aumento de CPK, aldolase aumentada), tonturas e hipotensão postural, náusea, diarreia e dor abdominal, cãibras musculares, dismenorreia, prurido, risco teórico de trombose	Trombofilia	Risco aumentado de trombose
Inibidor de C1 derivado de plasma (pdC1-INH)	Risco teórico de transmissão de agentes infecciosos, trombose (doses extremamente altas <i>off-label</i>), anafilaxia (muito rara), anticorpos anti-C1-INH neutralizantes		
Lanadelumabe	Reações locais leves, reações de hipersensibilidade, interferência com testes de coagulação (prolongamento de TTPa)		

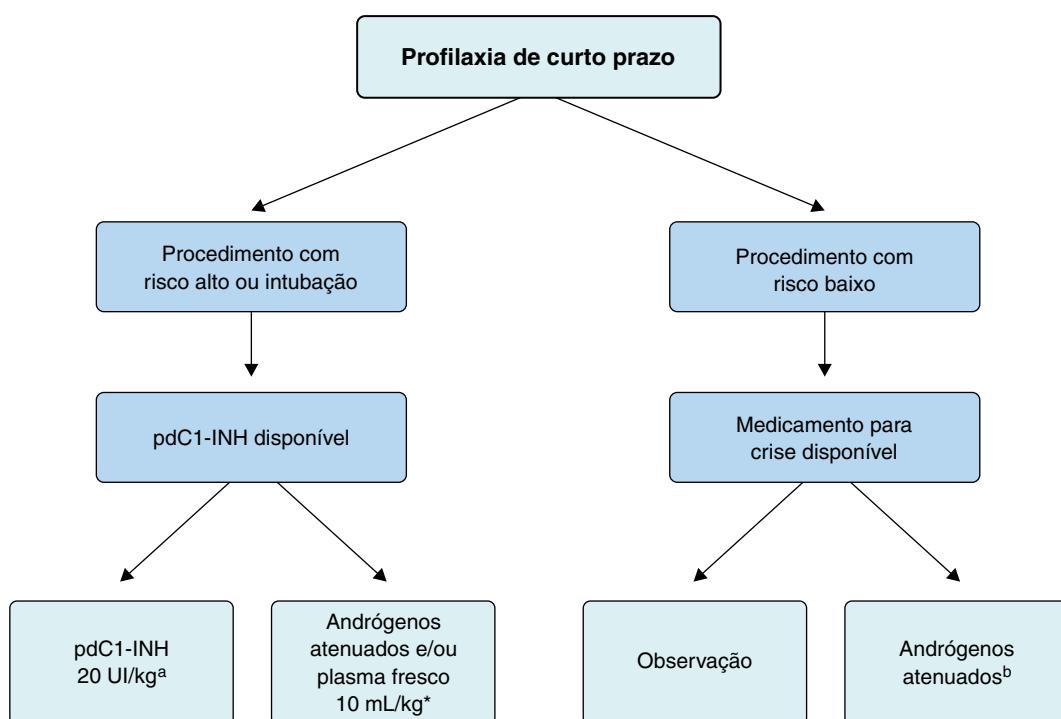
Como a profilaxia em curto prazo deve ser realizada?

A profilaxia de curto prazo é indicada para pacientes submetidos a procedimentos médicos ou cirúrgicos que envolvam principalmente a região cervicofacial, com risco de angioedema das vias respiratórias superiores, como tratamento dentário mais invasivo (extração dentária), amigdalectomia, cirurgia facial, endoscopia, broncoscopia e procedimentos cirúrgicos que exigem a intubação traqueal^{54,62-65}. Verificou-se que entre os pacientes com diagnóstico de AEH-C1-INH que realizaram extração dentária, 21% desenvolveram angioedema local após o procedimento⁶⁵. Os dentistas desconhecem o AEH e os pacientes enfrentam dificuldades para terem o atendimento odontológico⁶⁶.

Para procedimentos odontológicos menores, nenhuma profilaxia de rotina é necessária se o tra-

tamento de crise estiver imediatamente disponível⁶⁶. Em cirurgias não odontológicas, o risco de crise perioperatória varia de 5,7 a 30,5%⁶³. A imprevisibilidade de crises de AEH desencadeadas por procedimentos, faz com que os consensos internacionais atuais sugiram considerar a profilaxia de curto prazo de forma individualizada^{2,15}. Deve-se verificar o risco associado ao procedimento a ser feito, a disponibilidade de tratamento de crise e a ocorrência de episódio anterior em circunstâncias semelhantes^{15,21}. Em algumas situações, quando o risco do procedimento a ser realizado é mínimo e existe disponibilidade do tratamento de crise, pode-se optar por não indicar a profilaxia de curto prazo. Nestes casos, ao menor sinal do início de sintomas, deve ser instituído o tratamento da crise²¹ (Figura 1).

O pdC1-INH é a primeira linha de tratamento para profilaxia de curto prazo, devendo ser utilizado



pdC1-INH = concentrado de C1-INH derivado do plasma.

^a 1 a 6h antes do procedimento.

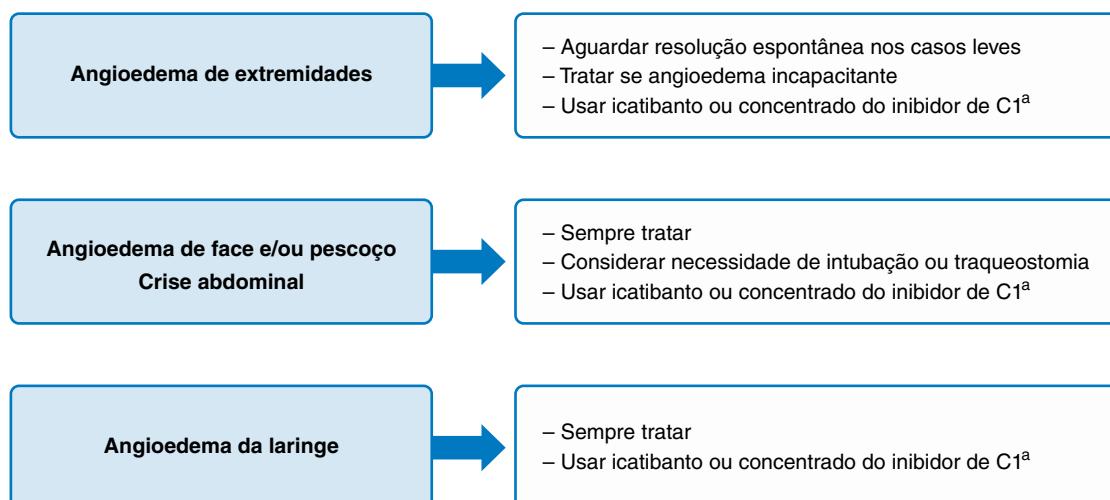
^b Para danazol 2,5 a 10 mg/kg, até 200 mg/ 8-12h 5 dias antes e 2-3 dias após o procedimento.

Figura 1
Profilaxia de curto prazo do angioedema hereditário com deficiência do C1-INH²¹

uma a seis horas antes do procedimento, na dose de 20 U/kg^{33,41,67,68}. O plasma fresco pode ser utilizado em procedimentos com risco alto ou necessidade de intubação, quando não há disponibilidade do pdC1-INH, porém, não há estudos comparativos avaliando os diferentes medicamentos⁶⁹. A dose sugerida de plasma fresco é de 10 mL/kg (2-4 unidades para um adulto), uma a seis horas antes do procedimento⁷⁰ (Figura 1). Os AA também podem ser usados quando o risco relacionado à cirurgia é relativamente baixo⁷¹. O danazol é administrado por via oral, três vezes ao dia, na dose de 2,5 a 10 mg/kg/dia com máximo de 600 mg/dia, iniciando 5 a 7 dias antes e mantendo-o até por 2 a 3 dias após o procedimento^{2,15,71-73}. Verificou-se a ocorrência de crise de AEH em 12% dos pacientes após extração dentária, mesmo recebendo profilaxia de curto prazo⁶⁵, o que reforça a necessidade de disponibilidade de medicamento para crise. Não existem dados publicados sobre a profilaxia de curto prazo no AEH-nC1-INH. Dessa forma, é recomendado o mesmo protocolo utilizado no AEH-C1-INH².

Como as crises de angioedema hereditário devem ser tratadas?

O paciente e/ou cuidador deve ser orientado a tratar a crise, considerando o potencial de gravidade/localização e possível incapacidade. O tratamento precoce das crises é fundamental e os pacientes devem ter acesso à terapia e serem treinados a fazer autoadministração do medicamento^{2,3,15,74}. Tratar a crise apenas em serviço médico exige deslocamento e resulta em atraso no início da terapia, o que pode contribuir para abordagens inadequadas e desfechos desfavoráveis. Embora exista consenso de que as crises de localização abdominal, facial, labial e do trato respiratório superior devam ser tratadas precocemente pelo seu potencial de gravidade, as crises de extremidades quando incapacitantes também merecem atenção e tratamento rápido² (Figura 2). No caso de crise com acometimento da laringe, o retardar no tratamento pode ser fatal⁷⁵. Assim, se recomenda que pacientes com AEH tenham pelo menos duas



^a Disponíveis no Brasil: concentrado de C1-INH e icatibanto (Fyrazyr®). Em todas as situações, caso não esteja disponível o concentrado do inibidor de C1 ou o icatibanto, usar o plasma fresco congelado.

Figura 2

Recomendações para tratamento da crise de angioedema hereditário, de acordo com a área afetada¹⁸

doses do medicamento para usar em seu domicílio em casos de eventuais crises^{3,10,76,77}.

Na emergência, o primeiro passo da abordagem do paciente em crise de AEH acometendo as vias respiratórias superiores, língua e/ou úvula é manter a via aérea pélvia. Em pacientes instáveis, com risco iminente de asfixia, não se deve postergar a intubação orotraqueal (IOT)⁷⁸. É importante ressaltar que, na fase inicial de obstrução das vias respiratórias, não se observa queda da saturação de oxigênio. A monitorização em sala de emergência está indicada e, em casos de hipotensão ou desidratação, a reposição de fluidos deve ser aplicada. Quando os pacientes apresentam crises abdominais graves, indica-se, além da terapia específica, tratamento sintomático com administração de fluidos, antieméticos e analgésicos. Podem ser necessários antiespasmódicos e narcóticos para tratar a dor intensa⁷⁹.

Os medicamentos utilizados para o tratamento das crises atuam impedindo a ação da bradicinina nas células endoteliais ou aumentando os níveis do C1-INH, e, consequentemente, reduzindo os níveis de bradicinina²¹. Para o manejo das crises, quatro tipos de tratamentos podem ser utilizados: pdC1-INH, rhC1-INH, antagonista do receptor B2 da bradicinina (icatibanto) e inibidor da calicreína (ecallantide)^{2,3,50,80}. No Brasil, até o momento, há três produtos aprovados pela ANVISA para uso nas crises de AEH: dois pdC1-INH (Berinert® e Cinryze®)^{47,81} e o icatibanto (Firazyr®)⁸² (Tabela 3).

O pdC1-INH e o rhC1-INH são eficazes e seguros para o tratamento das crises de AEH em todas as faixas etárias^{42,67,80}. O Berinert® é um produto pasteurizado e nanofiltrado, indicado para administração IV na dose de 20 UI/kg, independente da gravidade da crise⁴². Nos estudos pivotais o tempo médio de início do alívio dos sintomas foi de 0,46 horas e para a resolução completa 15,5 horas. Além disso, apenas 1,1% dos pacientes necessitaram de uma segunda dose para controle dos sintomas, sendo estabelecido o tempo de quatro horas entre a primeira e segunda dose, caso seja necessária⁴². O outro concentrado pdC1-INH nanofiltrado (Cinryze®), foi utilizado em doses fixas (500 U ou 1.000 U) em pacientes com angioedema de extremidades e nas crises abdominais⁸³. Da mesma forma que com o Berinert®, a autoadministração de Cinryze® reduziu significativamente a duração e a gravidade das crises, além da necessidade de analgésicos. Uma dose de 1000 U é preconizada para o tratamento das crises e pode ser repetida uma hora após, se necessário^{41,49}.

Entretanto, existem evidências de que doses fixas podem não ser suficientes para controlar as crises, e a dose de 20 UI/kg é mais eficaz⁸³. Dose adicional foi necessária em mais de 60% dos pacientes com crise de edema de laringe que receberam doses fixas do pdC1-INH⁸³.

O rhC1-INH (Ruconest®) não é liberado para auto-administração, assim como não é disponível no Brasil. A dose recomendada é de uma injeção IV de 50 U/kg para adultos com peso corporal inferior a 84 kg e na dose de 4200 U (dois frascos) para os com peso igual ou superior a 84 kg⁸⁴.

O acetato de icatibanto (Firazyr®) é uma molécula sintética, semelhante à bradicinina, que age como antagonista competitivo e seletivo do receptor B2 da bradicinina^{85,86}. As crises de AEH são resolvidas mais rapidamente com o uso precoce do icatibanto em comparação com o uso tardio, por isso, se recomenda a administração nas primeiras seis horas após o início dos sintomas⁸⁷. No Brasil, o acetato de icatibanto está licenciado para autoadministração domiciliar. O uso domiciliar é seguro, e os eventos adversos mais comuns são eritema e dor no local da injeção, com resolução espontânea⁸⁸. A dose preconizada é de 30 mg para adultos e de 0,4 mg/kg na faixa etária de 2 a 17 anos, por via subcutânea, exclusivamente na região abdominal, podendo serem administradas injeções adicionais, a cada 6 horas, até o máximo de três vezes em 24 horas⁸⁵.

Ecballantide (Kalbitor®) é um inibidor de calicreína aprovado para uso nos Estados Unidos e indisponível no Brasil. A dose recomendada é de 30 mg por via SC, e não é aprovado para autoadministração domiciliar, pois anafilaxia foi observada em aproximadamente 3% dos pacientes⁸⁹.

O uso do plasma fresco congelado deve ficar reservado para situações nas quais nenhuma outra droga para crises esteja disponível. Essa estratégia de tratamento foi utilizada apenas em estudos observacionais e não foi testada em ensaios clínicos quanto à eficácia e à segurança nas crises de AEH. Além disso, a administração do plasma oferece não apenas a reposição do C1-INH, mas também os substratos nos quais esse inibidor atua, podendo não ter eficácia adequada e, inclusive, agravar o quadro. Outros riscos do uso do plasma consistem na ocorrência de reações transfusionais, transmissão de patógenos, além de sobrecarga de volume⁹⁰. A dose recomendada é de duas a quatro unidades, para adultos, e de 10 a 15 mL/kg para crianças²¹.

A necessidade de procurar um serviço de saúde para administração de plasma, torna impossível para muitos pacientes receberem tratamento rápido⁹⁰. Em algumas situações, a crise de angioedema pode ser muito grave e requerer uma terapêutica de rápida resposta e, além disso, em algumas regiões do Brasil o

acesso à transfusão de plasma não é possível, o que enfatiza a necessidade de disponibilização de uma terapêutica eficaz e passível de autoadministração.

Até o momento, não existem estudos comparando a eficácia entre os fármacos usados para tratar a crise de AEH em ensaios clínicos randômicos. Portanto,

Tabela 3

Características e orientações para os medicamentos disponíveis no Brasil para tratamento da crise de angioedema hereditário^{4,47,82}

Características / orientações	Medicamento	
	Icatibantó (Firazy®)	Concentrado do C1-INH derivado do plasma (Cinryze® / Berlinert®)
Faixa etária	≥ 2 anos	≥ 12 anos / Sem limite de idade
Apresentação	10 mg/mL de icatibantó (seringa com 3 mL da solução)	500 UI em pó liofilizado / 500 UI em pó liofilizado
Dose	0,4 mg/kg até 18 anos 30 mg acima de 18 anos ou 65 kg	1.000 UI / 20 UI/kg
Via de administração	Subcutânea, lentamente. Preferencialmente na região abdominal	Intravenosa / intravenosa lenta ou infusão (4 mL/minuto)
Autoadministração	Sim	Sim / Sim
Aspecto da solução	Incolor e clara	Incolor a discretamente azul / Incolor e límpida
Temperatura de armazenamento	2 °C a 8 °C	2 °C a 8 °C / Ambiente (15 °C a 30 °C)
Armazenamento após uso de dose fracionada ou reconstituição	Não recomendado	Não recomendado / Após reconstituição, exclusivamente no frasco ampola
Tempo de armazenamento	Não recomendado	Uso imediato após reconstituição / Máximo 8 horas em temperatura ambiente
Efeitos adversos	Reações locais (coceira, dor, edema e eritema na doença cardíaca isquêmica ativa acetato a área de administração)	Risco teórico de transmissão de agentes infecciosos a trombose (doses muito altas off-label). Anafilaxia (muito rara). Formação de anticorpos neutralizantes anti-C1-INH

sugerimos usar a opção disponível, no menor tempo possível entre o início da crise e sua aplicação para obter melhor eficácia.

Como deve ser a abordagem do angioedema hereditário na infância e adolescência?

Cerca de 90% dos pacientes apresentam seus primeiros sintomas de AEH antes dos 20 anos de idade⁹¹. Estudo recente multicêntrico brasileiro avaliou 95 pacientes pediátricos com AEH-C1-INH e mostrou média de idade de início dos sintomas mais baixa (aos 3,3 anos), sendo que quase todos os pacientes sintomáticos (96,2%) tiveram seus primeiros sintomas antes dos 12 anos⁹². O AEH-nC1-INH em geral tem início na adolescência ou vida adulta, sendo rara sua manifestação antes da primeira década de vida⁹³.

Na faixa etária pediátrica existe um atraso médio, de quatro a oito anos, no diagnóstico de AEH^{91,92}. Alguns dos principais fatores envolvidos neste atraso incluem: dificuldade da criança verbalizar seus sintomas, diagnóstico equivocado dos sintomas (como exemplo: dores abdominais recorrentes são comuns na infância), sintomas podem ser menos intensos do que nos adultos, atraso na investigação pelos pais por negação de sua própria doença ou medo do resultado, testes de triagem com C4 com acurácia baixa na faixa etária pediátrica, ausência de história familiar e pouco reconhecimento da doença por parte dos médicos pediatras. Em geral, os pediatras são os primeiros médicos a avaliar uma criança com AEH, entretanto eles são responsáveis por apenas 3% dos diagnósticos desta doença⁹⁴. Dessa forma, é muito importante a educação destes profissionais, salientando sinais de alerta para o diagnóstico do AEH em crianças: história familiar positiva, presença de dor abdominal recorrente e trauma como fator desencadeante das crises de angioedema⁹⁵.

O tratamento medicamentoso do AEH na infância e adolescência utiliza as mesmas estratégias dos adultos, entretanto, é importante salientar que são poucos os ensaios clínicos direcionados especificamente para a faixa etária pediátrica, particularmente em menores de 12 anos⁹.

No Brasil, até o momento, há três produtos aprovados pela ANVISA para o tratamento das crises de angioedema nesta faixa etária: dois pdC1-INH (Berinert® e Cinryze®) e o icatibanto (Firazyr®).

O pdC1-INH para uso IV é eficaz e seguro no tratamento de todas as formas de crises de AEH por deficiência do C1-INH em crianças e adolescentes.

Pesquisa recente com o uso do pdC1-INH na faixa etária pediátrica por um período prolongado confirmou sua eficácia e segurança⁹⁶. O Berinert® é indicado para administração por via IV na dose de 20 UI/kg, independente da gravidade da crise e sem restrição de faixa etária. Outro pdC1-INH nanofiltrado, o Cinryze® está aprovado para adolescentes acima de 12 anos de idade em doses fixas (500 U ou 1000 U)^{10,97}.

A segurança e eficácia do icatibanto (Firazyr®) foram estudadas em crianças⁹⁸. A maioria dos pacientes iniciou a resolução dos sintomas em torno de uma hora e o evento adverso mais comum foi reação no local da aplicação com resolução espontânea. A dose preconizada é de 0,4 mg/kg na faixa etária de 2 a 17 anos, maiores que 12 kg, por via subcutânea, exclusivamente na região abdominal, podendo ser administradas injeções adicionais, a cada 6 horas, até o máximo de três injeções em 24 horas. É apresentado em seringas preenchidas de 3 mL contendo icatibanto 10 mg/mL. As doses podem ser adaptadas pelo peso [12 a 25 Kg = 10 mg (1 mL); 26 a 40 Kg = 15 mg (1,5 mL); 41 a 50 Kg = 20 mg (2 mL); 51 a 65 Kg = 25 mg (2,5 mL); > 65 Kg = 30 mg (3 mL)].

O plasma fresco congelado deve ser utilizado na dose de 10 mL/kg IV, somente em situações de emergência e na ausência dos medicamentos licenciados para crise, devido aos efeitos colaterais e sua baixa eficácia com risco de piora paradoxal⁹⁸. Outras opções não disponíveis no Brasil, mas utilizadas em outros países para tratamento das crises, incluem o ecallantide (inibidor da calicreína SC, maiores de 12 anos) e o Ruconest® (concentrado de C1-INH recombinante intravenoso, maiores de 12 anos)^{15,99}.

Portanto, para o tratamento de crises em pacientes abaixo dos 12 anos de idade, podem ser utilizados pdC1-INH para uso IV (Berinert®), o icatibanto (Firazyr®) em pacientes acima dos dois anos de idade, e plasma fresco em qualquer idade.

Para a profilaxia de longo prazo das crianças com AEH abaixo dos 12 anos de idade está indicado o ácido tranexâmico, apesar de sua baixa eficácia, diante da impossibilidade de tratamento com medicamentos mais eficazes em uso em adolescentes e adultos^{3,100}. O Lanadelumab (Takhzyro®) está aprovado no momento apenas em pacientes a partir de 12 anos, revelando alta eficácia e bom perfil de segurança conforme demonstrado no estudo de extensão onde foram avaliados 21 pacientes abaixo de 18 anos¹⁴. Os AA não devem ser usados na faixa etária pediátrica, especialmente antes da puberdade^{25,101}. Outras opções aprovadas pela ANVISA de alta eficácia e bom

perfil de segurança incluem: pdC1-INH por via IV (Cinryze®, ≥ 12 anos) e SC (Berinert® SC, ≥ 8 anos) (Tabela 1). As adolescentes com AEH podem ser beneficiadas com o uso de progestágeno contínuo desde a menarca, pois podem ajudar no controle das crises, uma vez que inibem o ciclo de estrógeno endógeno, particularmente no AEH-nC1-INH¹⁰¹.

O pdC1-INH (Berinert SC®) e o lanadelumabe (Takhzyro®) mudaram significativamente a profilaxia de longo prazo, uma vez que ambos são seguros, liberados para autoadministração e por infusão subcutânea, o que é uma vantagem importante para uso em crianças e adolescentes². Entretanto, estudos adicionais ainda são necessários para avaliar a eficácia e segurança em crianças menores.

Assim, para a profilaxia de longo prazo em menores de 8 anos, se encontra disponível no momento o ácido tranexâmico. Pacientes entre 8 e 12 anos de idade podem receber pdC1-INH SC (Berinert®), e aqueles com 12 anos ou mais podem receber profilaxia de longo prazo como os pacientes adultos, considerando AA naqueles com estágio de Tanner V.

Para a profilaxia de curto prazo são recomendadas as mesmas estratégias de farmacoterapia utilizadas nos adultos. É importante salientar que os AA não estão indicados para profilaxia de longo prazo em crianças antes da puberdade, mas podem ser utilizados por curto período antes de procedimentos de risco³.

Como deve ser abordado o AEH durante a gestação, parto, pós-parto e lactação?

A anatomia, fisiologia e as mudanças hormonais provocadas pela gestação podem influenciar as manifestações e afetar o curso e o tratamento do AEH³. O estrogênio é um desencadeante de crises por estar relacionado ao controle da produção de bradicinina¹⁰². Assim, os sintomas podem se tornar mais frequentes e mais graves durante a gestação, após o parto e a lactação^{8,59,103,104}. No período gestacional a doença pode melhorar, piorar ou pode não haver impacto sobre a frequência e gravidade das crises, o que torna difícil prever a evolução das pacientes¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Apesar dos resultados divergentes, a tendência é o agravamento dos sintomas durante o primeiro trimestre da gestação, quando os níveis séricos de estrogênio são mais elevados e a profilaxia de longo prazo com medicamentos contraindicados na gestação tem que ser interrompida. O segundo trimestre foi descrito como o período de menor atividade da doença devido aos níveis permanentemente altos dos outros hormônios.

No terceiro trimestre, o aumento da produção de estrógenos placentários e de prolactina pode aumentar a frequência e intensidade das crises¹⁰³.

A frequência de crises durante gestações anteriores não tem valor preditivo para a evolução do AEH em gestações posteriores. Pacientes sintomáticas têm maior chance de trabalho de parto prematuro ou aborto devido à atividade da bradicinina, que leva à contração do músculo liso uterino¹⁰³. É descrito aumento da frequência e gravidade das crises em gestantes com início precoce dos sintomas ou que apresentam o trauma como um importante fator desencadeante¹⁰⁷. Gestantes com AEH-C1-INH cujo feto tem a mesma deficiência, apresentam frequência de crises no período gestacional superior a aquelas cujos fetos são saudáveis¹⁰⁸. Acredita-se que outros fatores ainda não determinados possam acarretar as crises de angioedema na gestante¹⁰⁸. As gestantes com AEH-nC1-INH apresentam geralmente maior número de crises durante a gestação, particularmente no AEH-FXII^{57,109-111}.

Os principais desencadeantes das crises nesse período são o estresse e traumas físicos^{112,113}. As crises ocorrem em localização similar à do período não gestacional, podendo haver predileção pelo abdome, o que dificulta o diagnóstico diferencial¹⁰³. Nessas situações, a ultrassonografia abdominal é útil na avaliação diagnóstica. Em geral as crises são leves e raramente apresentam risco de vida¹¹³.

Quanto à via de parto, o vaginal é preferível à cesariana. Quando há indicação obstétrica de parto cesáreo, a anestesia peridural é a melhor escolha¹¹⁴. É altamente recomendável que o hospital onde o parto será realizado tenha pessoal capacitado para assistência de pacientes com AEH e medicação disponível, tanto para profilaxia como para manejo de uma possível crise¹⁰³.

O aconselhamento genético aos pacientes com AEH deve ser oferecido, uma vez que há 50% de chances de a prole também ter a doença¹⁰³.

No planejamento da gravidez, mulheres que venham utilizando profilaxia de longo prazo com AA devem interromper o tratamento pelo menos um mês antes da concepção. Os andrógenos não são recomendados durante a gestação, pois atravessam a barreira placentária e podem resultar em virilização do feto, levando a pseudo-hermafroditismo feminino^{3,15}. Recomenda-se a realização de uma dosagem de beta-HCG antes do início da administração de AA em mulheres em idade fértil¹⁵. O ácido tranexâmico

também atravessa a barreira placentária e pode provocar efeitos colaterais para o feto, porém em menor intensidade do que aqueles causados pelos AA^{3,8,15,103}.

O tratamento de crises durante a gestação inclui a prescrição de medicamentos sintomáticos (analgésicos), hidratação e uso de medicação específica, quando indicado¹⁰³. A terapia de escolha na abordagem das crises durante a gestação, parto, pós-parto e amamentação é o pdC1-INH na mesma posologia que as não gestantes^{2,3,15}. Outros medicamentos eficazes no manejo das crises, como o icatibanto e o C1-INH recombinante, foram utilizados nesse período, com bom perfil de segurança e eficácia¹¹⁵⁻¹¹⁷. Não há dados sobre o uso do ecallantide, e este medicamento é classificado como categoria C na gestação pela FDA¹⁰³. O plasma fresco congelado pode ser administrado em casos de crise grave em que o pdC1-INH não esteja disponível.

Nos casos de AEH-C1-INH, quando a profilaxia de longo prazo é necessária, o medicamento de primeira linha é o pdC1-INH por via IV em dosagem similar à das mulheres não gestantes^{3,15,46,118}. O pdC1-INH é utilizado há mais de duas décadas, com evidência de eficácia e segurança nessa população, sendo classificado como categoria C pela FDA². Nas mulheres com AEH-nC1-INH há relatos isolados que mostram eficácia e segurança do concentrado de pdC1-INH^{57,119}. O pdC1-INH administrado por via SC ainda não foi suficientemente avaliado, mas há casos descritos de uso em gestantes, sem evidências de riscos aos fetos^{120,121}.

Quando o pdC1-INH não estiver disponível, o ácido tranexâmico pode ser indicado, mas sua eficácia não foi comprovada³. A dosagem é semelhante à prescrita para não gestantes. Embora não haja dados que corroborem maior risco pelo efeito pró-trombótico, é recomendável o uso com cautela em pacientes com história pessoal e/ou familiar de tromboembolismo¹²². Até o momento não há dados disponíveis sobre o uso do lanadelumabe durante a gestação e, portanto, ele não deve ser utilizado.

A profilaxia de curto prazo na gestação deve ser considerada em qualquer procedimento realizado, particularmente em intervenções com risco de crises tais como retirada de vilos coriônicos para amostras, amniocentese e aborto cirúrgico induzido³. O tratamento de primeira escolha também é a administração de pdC1-INH, 1 a 6 horas antes do procedimento, na dose de 20 U/kg de peso ou 1000 UI, dependendo do fármaco^{15,103}. A necessidade

de profilaxia de curto prazo para o parto não está definida. A maioria dos consensos internacionais sugere que a profilaxia deve ser indicada no parto cesáreo, mas que no parto vaginal apenas ter medicação para crise disponível na sala de parto seria suficiente^{2,3,15}. A administração profilática de concentrado de pdC1-INH também está indicada em casos de necessidade de intubação e para partos difíceis exigindo fórceps ou em pacientes sem controle da doença durante o terceiro trimestre^{2,3,103}. Há relatos isolados mostrando eficácia do uso de pdC1-INH para profilaxia de curto prazo no parto de mulheres com AEH-nC1-INH¹²³. Quando houver indicação de profilaxia de curto prazo e o pdC1-INH não estiver disponível, plasma fresco congelado e/ou o ácido tranexâmico podem ser administrados³.

No puerpério as crises, geralmente, ocorrem imediatamente após o parto ou no prazo de 48 horas posteriores ao mesmo, e podem ter consequências graves^{103,123}. Nesse período, algumas mulheres podem experimentar angioedema da vulva e dos locais de infusão, bem como obstrução uretral e crises abdominais, sendo recomendada a observação da paciente durante 72 horas após o parto^{32,103,123}. Estudos mostram que, independentemente do tipo de parto, as crises são raras, mesmo na ausência de profilaxia^{106,107}. Após a alta hospitalar, as recomendações do seguimento domiciliar da puérpera são as mesmas dispensadas à mulher com AEH não gestante¹⁰³.

Na lactação, pode ocorrer aumento da frequência e da gravidade das crises de AEH, interferindo com a amamentação¹²⁴. Concentrações mais elevadas de prolactina parecem ser responsáveis pelo aumento temporário das crises após o parto¹⁰⁷. AA e antifibrinolíticos são excretados no leite humano e, por isso, devem ser evitados nesse período^{46,90}. Mesmo assim, podemos considerar o uso do ácido tranexâmico na ausência do pdC1-INH como profilaxia^{32,90}. Outra opção terapêutica para profilaxia durante a lactação é o uso de progesterona isolada, sem estrógeno¹⁰². Mesmo em baixas doses, a progesterona isolada é o contraceptivo de escolha durante a lactação, mesmo no pós-parto precoce¹²⁵ e tem potencial profilático no manejo do AEH¹¹⁴.

A utilização dos medicamentos disponíveis para o tratamento do AEH com ou sem deficiência de C1-INH é limitada durante a gestação, parto, após o parto e a lactação, mas há opções disponíveis e seguras. O pdC1-INH é a opção recomendada como primeira linha no manejo dessas pacientes, tanto na profilaxia como no tratamento das crises³.

Os medicamentos para a abordagem terapêutica do AEH na gestação segundo a categorização da FDA estão resumidos na Tabela 4.

Portanto, segundo os últimos consensos internacionais, o tratamento do AEH-C1-INH, incluindo os grupos especiais (crianças, gestantes e nutrizes), inclui opções terapêuticas de primeira e segunda escolha (Tabela 5).

Quais as perspectivas no tratamento do angioedema hereditário?

Nas últimas décadas, o tratamento do AEH evoluiu do uso de drogas inespecíficas para profilaxia e tratamento das crises (como andrógenos atenuados, ácido tranexâmico e plasma congelado) para o uso de medicamentos específicos considerados de primeira linha. Os fármacos de primeira linha têm como alvo a reposição do C1-INH e, mais recentemente, moléculas direcionadas ao controle das proteínas do sistema calicreína-cininas plasmática^{1-3,15}.

Com a disponibilização de medicamentos eficazes e seguros para tratamento das crises de angioedema, a maioria dos medicamentos em desenvolvimento atua para profilaxia de longo prazo. Diversos estudos também estão sendo conduzidos com a finalidade de ampliar a faixa etária e acrescentar outras indicações para os produtos existentes. A maioria dos novos medicamentos em desenvolvimento atualmente tem como alvo o fator XII, a calicreína plasmática e o receptor B2 de cininas (B2R). As novas terapias profiláticas pretendem propiciar maior comodidade posológica, com aumento do intervalo entre as aplicações IV ou SC, e desenvolver medicamentos de administração oral.

Dentre os medicamentos novos e já disponíveis em outros países, o berotralstat (BCX7353) (BioCryst Pharmaceuticals, Inc) foi aprovado pela FDA e EMA (*European Medicines Agency*). Trata-se de uma pequena molécula sintética que inibe a calicreína plasmática, de administração oral, que se mostrou segura e eficaz na profilaxia de longo prazo. No último

Tabela 4

Medicamentos empregados na abordagem do angioedema hereditário durante a gestação¹²⁶

Nome científico	Nome comercial	Indicação no AEH	Categoria (FDA)
Danazol	Ladogal®	Profilaxia	X
Ácido tranexâmico	Transamin®	Profilaxia	B
	Hemoblock®		
pdC1-INH	Berinert®	Crise	C
pdC1-INH	Cinryze®	Profilaxia	C
rhC1-INH ^a	Ruconest®	Profilaxia	B
		Crise	
Icatibanto	Firazy®	Crise	C
Ecalantide ^a	Kalbitor®	Crise	C
Lanadelumabe	Takhzyro®	Profilaxia	Não definida

^a Medicamentos não aprovados pela ANVISA para uso no Brasil.

AEH = angioedema hereditário, FDA = *Food and Drug Administration*, pdC1-INH = concentrado de inibidor de C1 derivado de plasma, rhC1-INH = inibidor de C1 recombinante.

Tabela 5

Estratégias de tratamento do AEH-C1-INH aprovadas no Brasil para as diversas populações de pacientes de acordo com as recomendações dos últimos consensos internacionais^{2,3,15}

População	Linha de tratamento	Estratégias de tratamento		
		Profilaxia		
		Longo prazo	Curto prazo	Crise
Adultos e idosos	Primeira	pdC1-INH (SC, EV)	pdC1-INH EV	pdC1-INH EV
		Lanadelumabe		Icatibanto
		Berotralstat ^a		
	Segunda	Andrógenos atenuados ^b	Andrógenos atenuados	Plasma
		Ácido tranexâmico	Plasma	
Crianças e adolescentes	Primeira	pdC1-INH EV	pdC1-INH EV	pdC1-INH EV
		pdC1-INH SC > 8 anos		Icatibanto > 2 anos
		Lanadelumabe > 12 anos		
	Segunda	Ácido tranexâmico	Andrógenos atenuados	Plasma
		Andrógenos atenuados	Plasma	
		após a puberdade		
Gestantes	Primeira	pdC1-INH (SC ^a , EV)	pdC1-INH EV	pdC1-INH EV
	Segunda	Ácido tranexâmico	Plasma	Plasma

^a Não aprovado no Brasil.

^b Dose máxima de 200 mg (danazol).

pdC1-INH = concentrado de inibidor de C1 derivado do plasma, EV = endovenoso, SC = subcutâneo.

consenso internacional de angioedema hereditário, juntamente com o concentrado de C1-INH derivado do plasma e com o lanadelumabe, esta molécula foi considerada uma das primeiras opções para profilaxia em longo prazo devido a eficácia e por ser de administração oral³. Alguns efeitos colaterais foram descritos: dor abdominal, vômito, diarreia e lombalgia¹²⁷. Estas reações ocorrem logo após o início do tratamento, tornando-se menos frequentes com o tempo e são geralmente autolimitadas¹²⁸.

Ao menos seis novas drogas destinadas à profilaxia do AEH ou tratamento das crises se encontram em ensaios clínicos fase 1, 2 e 3 (Tabela 6). Dentre

essas medicações, três atuam através da inibição da calicreína plasmática, com administração por via oral dentre as quais duas são destinados à profilaxia de longo prazo e uma ao tratamento das crises de angioedema¹²⁹⁻¹³⁴. Donidarsolen (IONIS PKK-LRx) é uma nova droga para o tratamento do AEH-C1-INH baseada no uso de um oligonucleotídeo antisense de segunda geração, que tem como alvo o gene que codifica a pré-calicreína plasmática com significante eficácia clínica, segurança e tolerância na profilaxia de longo prazo¹³⁵⁻¹³⁷. Garadacimab® (CSL312, CSL Behring) é um anticorpo monoclonal de administração subcutânea que tem como alvo o fator XIIa, em

desenvolvimento para profilaxia de longo prazo no AEH-C1-INH, mostrando uma redução média das crises mensais de AEH acima de 90%¹³⁸. A droga PHA-022121® (Pharvaris) se mostrou potente antagonista do receptor B2 de bradicinina (B2R) com administração oral, sendo atualmente avaliada para tratamento de crises e profilaxia a longo prazo em pacientes com AEH-C1-INH¹³⁹⁻¹⁴¹.

As perspectivas de terapia genética para o AEH-C1-INH têm se tornado mais próximas utilizando vetores adenovirais (AAV) na expressão de cópias normais do gene codificante do C1-INH¹⁴²⁻¹⁴⁴. Em

outra abordagem inovadora, o NTLA-2002®, ainda em fase pré-clínica, baseou-se no uso do sistema *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR)/Cas⁹ na edição *in vivo* do gene da pré-calcreína, gerando um processo de nocaute gênico¹⁴⁵.

Considerando os novos tratamentos já aprovados e algumas das perspectivas de terapia para o AEH-C1-INH, a maior parte da via de contato e da fibrinólise já pode ser controlada, podendo resultar numa menor ação da bradicinina, com melhora ou prevenção das crises de angioedema (Figura 3).

Tabela 6

Novos tratamentos para angioedema hereditário em fases 1, 2 e 3 de estudos clínicos*

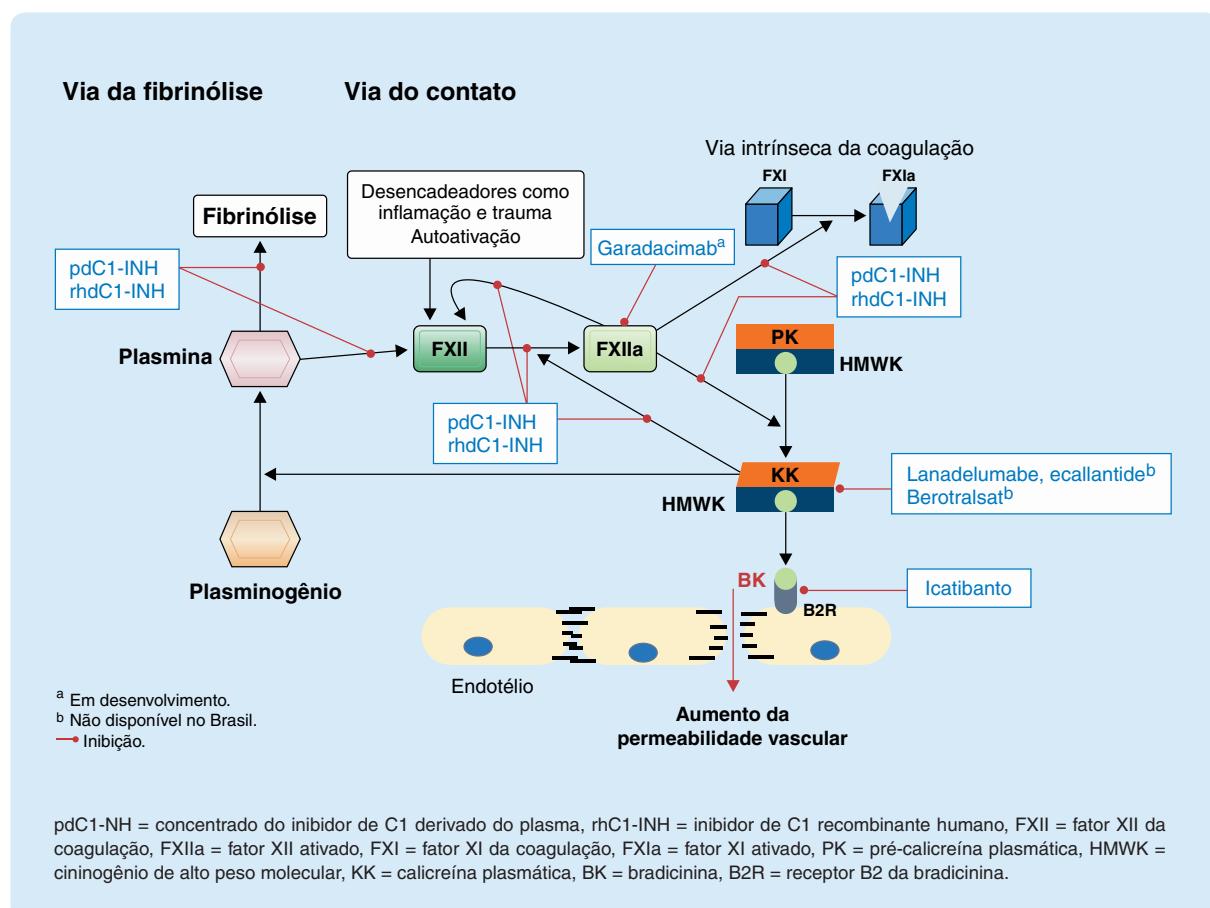
Tratamento	Administração	Nome	Mecanismo	Fase de estudo
PLP	Oral	ATN-249® (Attune Pharmaceuticals)	Inibidor de CP	Fase 1 finalizada ^a
		KVD824® (KalVista Pharmaceuticals)	Inibidor de CP	Fase 1 finalizada ^a
	Subcutâneo	Garadacimab® (CSL Behring)	Anticorpo monoclonal anti-factor XII	Fase 2 finalizada e fase 3 recrutando ^b
		IONIS-PKK-LRx® (IONIS Pharmaceuticals)	Antisense oligonucleotideo para CP	Fase 2 finalizada e fase 3 recrutando ^b
PLP e crise	Oral	PHA-022121® (Pharvaris)	Antagonista do receptor B2	Fase 2 recrutando ^b
Crise	Oral	KVD900® (Kalvista Pharmaceuticals)	Inibidor CP	Fase 2 completa ^b

* Segundo acesso em fevereiro/2022.

^a Registrado na Australian New Zealand Clinical Trials Registry.

^b Fonte: U.S. National Library of Medicine – ClinicalTrials.gov.

B2R = receptor B2 de bradicinina, PLP = profilaxia de longo prazo, CP = calcreína plasmática.

**Figura 3**

Local de ação nas vias da fibrinólise e do contato das diversas terapias para o angioedema hereditário com deficiência do C1-INH²⁻⁴

Quais são as ferramentas para o acompanhamento da qualidade de vida, atividade e controle do angioedema hereditário?

As crises de AEH podem causar danos não apenas físicos, mas também psicológicos, como medo de óbito por asfixia durante crises laringeas, temor por não ter o medicamento específico em caso de crise, medo de não ter médico que conheça sua doença no caso de atendimento de urgência, culpa por transmitir a doença para seus filhos, entre muitos outros¹⁴⁶. Além disso, o aspecto imprevisível e potencialmente fatal da doença leva frequentemente à ansiedade, depressão, estresse ou risco de outros transtornos mentais, com comprometimento marcante da qualidade de vida dos pacientes e dos seus familiares¹⁴⁷⁻¹⁵⁶.

Nas últimas três décadas tornou-se frequente avaliar a qualidade de vida (QoL) de forma objetiva em diversas enfermidades, mas só recentemente tem se estudado o impacto do AEH sobre a QoL dos pacientes afetados^{157,158}. Está bem estabelecido que o AEH afeta profundamente a qualidade de vida dos acometidos, tanto na esfera física, como psicológica e social²². Mensurar objetivamente a QoL destes pacientes pode contribuir para melhorar a abordagem terapêutica e avaliar a resposta ao tratamento instituído.

Existem dois questionários para avaliar a QoL de pacientes com AEH maiores de 18 anos. O *Hereditary Angioedema Quality of Life questionnaire* (HAE-QoL) aborda sete domínios: aspectos físicos e saúde,

estigmas relacionados à doença, aspectos sociais e emocionais, preocupação com a prole, controle percebido sobre a doença, saúde mental e dificuldades no tratamento, com pontuação de 25 a 135, onde 25 é o pior estado geral de saúde, e 135 o melhor¹⁵⁹⁻¹⁶¹. O *Angioedema Quality of Life questionnaire* (AE-QoL) é um questionário sintoma-específico para qualquer tipo de angioedema recorrente, e abrange quatro dimensões: capacidade funcional, fadiga, medo e alimentação, com pontuação de 0 a 100, onde zero corresponde ao melhor estado geral de saúde, e 100 ao pior¹⁶². O AE-QoL tem sido usado em estudos clínicos para avaliar efeito de novas terapias para AEH¹⁶³.

O *Angioedema Activity Score* (AAS) foi o primeiro instrumento desenvolvido com a finalidade de avaliar a atividade do angioedema. É validado para todas as formas de angioedema recorrente, incluindo AEH, onde os pacientes documentam a presença ou ausência de angioedema nas últimas 24 horas. Se houver angioedema, é necessário responder a cinco perguntas adicionais, cada uma com pontuação de 0 a 3 pontos. De acordo com o período de tempo de registro dos sintomas, a pontuação mínima e máxima para o AAS consiste em: 0 a 15 (AAS: diário); 0 a 105 (AAS7: semanal) e 0 a 420 (AAS28: mensal)¹⁶⁴.

Recentemente, foi desenvolvido o *Angioedema Control Test* (AECT), que é a primeira ferramenta para avaliar o controle da doença em pacientes com qualquer tipo de angioedema recorrente¹⁶⁵. É composto por quatro questões, relacionadas à frequência, qualidade de vida, imprevisibilidade da doença, e tratamento, com escore de 0 a 16, onde 16 é controle total, sendo que um escore ≥ 10 significa bom controle, e < 10 a falta de controle. No Brasil, o AECT está em processo de validação.

Todas estas ferramentas permitem mensurar a qualidade de vida, atividade e controle do AEH e auxiliam no manejo da doença, pois permitem uma compreensão mais ampla e objetiva, ajudando no ajuste do tratamento dos pacientes com AEH. Entretanto, existe a necessidade de padronizar o uso dessas ferramentas em crianças e seus cuidadores.

Como funcionam e quais são as funções das associações de pacientes com angioedema hereditário?

As primeiras associações de pacientes com doenças crônicas surgiram na década de 1950 e, desde

então, houve um movimento crescente para fortalecimento dessas instituições. Nas últimas décadas, esse movimento baseou-se nas afirmações de que esses pacientes são um grupo que enfrenta obstáculos semelhantes, as experiências compartilhadas constituem um conhecimento diferente daqueles dos profissionais da saúde e que era legítimo o paciente ter direito de opinar nas decisões sobre sua doença. Estratégias para valorizar os pacientes e cuidadores podem melhorar os resultados em saúde, levando à tomada de decisões eficazes, gestão de complicações da doença, melhor comportamento em relação a saúde, fortalecimento dos grupos de apoio e uso eficiente dos serviços de saúde¹⁶⁶.

Nesse contexto, foram criadas em vários países, associações de pacientes com angioedema hereditário (AEH), com objetivo de dar maior visibilidade e divulgar informações sobre a existência desta doença, oferecendo amplo apoio aos pacientes, familiares e cuidadores de pacientes com AEH. Estas instituições defendem a ideia de que em todos os locais do mundo, os pacientes com AEH devem ter acesso a todos os recursos necessários para o controle de seus sintomas, e com isso, garantir uma adequada qualidade de vida que permita a realização de suas atividades laborativas, escolares e a melhora dos relacionamentos interpessoais³.

Internacionalmente, a *Heditary Angioedema International* (HAEi) é uma rede global de associações de pacientes, sem fins lucrativos, que foi criada com o objetivo de melhorar a vida dos indivíduos com AEH. A HAEi, que atualmente possui 93 países associados, fornece às suas organizações membros, ferramentas e assistência técnica especialmente desenvolvidas para promover educação sobre a doença e atividades de apoio que atendam às necessidades exclusivas dos pacientes com AEH e familiares. Além disso, também atua no incentivo a pesquisa clínica na geração de vários novos fármacos para o tratamento do AEH, em parceria com Centros de Referência e Excelência em Angioedema (ACARE) para melhorar ainda mais a qualidade do atendimento clínico e assistência ao paciente¹³.

No Brasil, a Associação Brasileira de Angioedema Hereditário (Abranghe) foi fundada em abril de 2010 por meio da iniciativa de pacientes com AEH. A Abranghe também vem trabalhando no sentido de fornecer suporte e representar os interesses dos portadores de AEH. Esta associação oferece informações sobre a doença, principais centros de

referência especializados em AEH no país, fornece materiais educativos e participa de eventos nacionais e internacionais. Além disso, faz o registro de pacientes com diagnóstico confirmado da doença e fornece aos mesmos um cartão de identificação. O contato com a Abranghe pode ser feito por telefone, e-mail ou redes sociais¹⁶⁷.

Devemos ressaltar que um papel importante das associações de pacientes é impulsionar a sensibilização de gestores quanto ao reconhecimento do AEH como uma condição crônica incapacitante e potencialmente fatal. Portanto, essas entidades podem auxiliar na elaboração de políticas públicas para melhorar o acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos, objetivando assim, reduzir a morbidade e mortalidade e proporcionar uma vida mais digna a estes pacientes. A exemplo destas políticas, a Portaria GM/MS N° 199 de 30/01/2014 instituiu a política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras, aprovou as diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no SUS e institui incentivos financeiros de custeio para o diagnóstico dessas doenças¹⁶⁸.

O acesso ao tratamento, considerado de alto custo, ainda tem sido um grande desafio enfrentado pelas associações que lutam pelos direitos dos pacientes com AEH. No âmbito do SUS, em quase todos os estados brasileiros o acesso aos medicamentos ocorre na maioria das vezes, por judicialização. No serviço privado, raramente as operadoras de saúde liberam os medicamentos indicados na profilaxia e para crise. Isso demonstra que estas políticas ainda necessitam ser mais aprimoradas para que todos tenham a garantia do acesso ao tratamento.

Cabe às associações de pacientes com AEH, o papel de educar pacientes e cuidadores, informar a população geral sobre a doença e aumentar a conscientização sobre os problemas relacionados ao AEH, para conquistar legitimidade social e dar visibilidade às suas demandas. Também é de vital importância que líderes e associações entendam as complexidades, as leis, as diretrizes e os processos envolvidos no acesso aos medicamentos, pois isso levará a imensuráveis benefícios aos portadores desta doença¹⁶⁹.

Considerações finais

Especialistas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH) atualizaram essas diretrizes para a terapia do AEH, com o objetivo de ajudar os profissionais da área da saúde na identificação e abordagem desta doença. O AEH atualmente é menos negligenciado, mas ainda é necessário continuar progredindo com um olhar crítico para os novos desafios e lutando para um melhor cuidado aos pacientes com AEH.

Todos os medicamentos aprovados para o AEH no Brasil até o momento podem ter autoadministração domiciliar, sendo este aspecto fundamental no nosso país, pois em vários locais o acesso a unidades de saúde é precário, e o tratamento precoce de uma crise é muito importante, seja por apresentar melhores resultados, como também reduzir o sofrimento do paciente.

Novos medicamentos para a profilaxia de longo prazo como o pdC1-INH SC e o lanadelumab, com ações específicas no sistema de cininas-calicreína, têm o potencial de reduzir significativamente o número de crises, além de poderem ser administrados por via subcutânea, contribuindo para uma melhora expressiva na qualidade de vida dos pacientes. Embora o custo desses medicamentos seja elevado, alguns pacientes com crises graves e muito frequentes, e que não melhoram mesmo com o uso de andrógenos atenuados, necessitam ter acesso a eles. Deve ser enfatizado que o uso de terapias preventivas para as crises não substituem a necessidade de acesso a medicamentos para o tratamento das crises.

Outros medicamentos irão surgir com o potencial de melhorar ainda mais o cuidado desses pacientes. O médico especialista em Alergia e Imunologia desempenha um papel fundamental nesse processo, sendo necessário um conhecimento mais atualizado e abrangente sobre o angioedema hereditário.

Permanecem como importantes desafios o acesso dos pacientes aos medicamentos mais novos e eficazes, e a liberação de medicamentos para pacientes pediátricos.

As orientações finais para o tratamento do angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 se encontram sintetizadas na Tabela 7.

Tabela 7

Orientações para tratamento do angioedema hereditário com deficiência de C1-INH no Brasil

Estratégias do tratamento	Prevenir as crises, prescrever medicamentos para profilaxia (curto e longo prazo) e tratamento de crises (sob demanda).
Prevenção de crises	Tratar precocemente as infecções, controlar o estresse, fornecer orientações quanto ao uso de fármacos que podem desencadear crises, prescrever vacinação para prevenção de infecções, dentre outras.
Profilaxia de curto prazo	Indicar antes de procedimentos como o tratamento dentário ou endoscopia. Pode ser utilizado o concentrado do inibidor de C1 derivado do plasma (tratamento de primeira linha). Se não houver acesso, os andrógenos atenuados (tratamento de segunda linha) são sugeridos. Na falta do concentrado do inibidor de C1 derivado do plasma, o plasma fresco congelado pode ser prescrito.
Profilaxia de longo prazo	Indicar o concentrado do inibidor de C1, por via subcutânea (preferencialmente) ou via venosa para ser aplicado a cada 3 ou 4 dias, ou o anticorpo monoclonal anti-calicreína (lanadelumabe) para ser aplicado por via subcutânea a cada 2 semanas (tratamentos de primeira linha). No Brasil, os medicamentos de primeira linha estão aprovados pela ANVISA. Entretanto, está disponível no SUS apenas o andrógeno atenuado danazol (tratamento de segunda linha) que deve ser prescrito na dose máxima recomendada (200 mg/dia) conforme sugerido pelos consensos internacionais.
Escolha da estratégia de tratamento profilático de longo prazo	Avaliar critérios clínico-laboratoriais. Considerar as contraindicações para o uso de andrógenos atenuados, como gravidez, amamentação, insuficiência hepática, renal ou cardíaca graves; porfiria; tumor androgênio-dependente; sangramento vaginal anormal ainda não diagnosticado, trombose ativa ou doença tromboembólica, histórico de ambos os eventos e uso concomitante com simvastatina.
Sustentabilidade do Sistema de Saúde brasileiro para profilaxia de longo prazo	Indicar o uso de andrógeno – na dose máxima recomendada (200 mg/dia) conforme sugerido pelos consensos internacionais (tratamentos de segunda linha). De acordo com a resposta ao tratamento, contraindicação ou evento adversos ao uso de andrógenos, obrigatoriamente avaliado por centros de referência, considera-se o uso do inibidor de C1 e de lanadelumabe (tratamentos de primeira linha). A resposta ao tratamento é avaliada pelo controle da doença, tempo de redução de sinais e sintomas, qualidade de vida e eventos adversos.
Tratamento das crises	Indicar icatibanto (antagonista do receptor B2 da bradicinina) ou concentrado do inibidor de C1 derivado do plasma (tratamentos de primeira linha). No Brasil, estes dois medicamentos estão aprovados pela ANVISA, mas não disponíveis no SUS. Na falta de medicamentos de primeira linha, o plasma fresco congelado pode ser prescrito. Todas as crises devem ser tratadas, entretanto, as crises que acometem extremidades têm menor risco. Apesar do avanço no tratamento do AEH nos últimos anos, o acesso ao tratamento é muito limitado no Brasil.

PLANO DE AÇÃO PARA PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

_ tem diagnóstico de Angioedema Hereditário.

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença caracterizada por episódios recorrentes de edema em diversas partes do corpo, que podem ou não ocorrer simultaneamente, como lábios, pálpebras, laringe, mãos e pés, bem como crises de dor abdominal, acompanhada ou não de náuseas, vômitos e diarreia, devido ao edema de alças intestinais. A dor abdominal é geralmente intensa e pode simular quadro de abdome agudo.

SINAIS E SINTOMAS DE AEH:

Edema Cutâneo	Frequentemente compromete pés e mãos.
Edema Abdominal	Caracterizado por dor abdominal intensa, náuseas, vômitos e diarreia.
Edema de “Glete” / Vias aéreas	Compromete a respiração e necessita de avaliação médica imediata. Podem estar presentes: alteração da voz e dificuldade para engolir.
Sintomas Prodôrmicos (sinais de alerta de início de crise)	Formigamento, vermelhidão, cansaço ou náusea.

Este angioedema não tem causa alérgica, e por isso não responde a anti-histamínicos, corticosteroides ou adrenalina.

Se este paciente chegar ao seu serviço em crise de Angioedema Hereditário, aplique **um dos** seguintes medicamentos:

Medicamento	Poseologia e Administração	Armazenamento e Manuseio	Quando retratar
Icatibanto, solução injetável (Firazyr®) Pacientes ≥ 2 anos	Dose: _____ (_____) Via: Subcutânea. Local: Região abdominal.	Armazenamento: 2°C a 8 °C. Não congelar.	Doses adicionais podem ser administradas em intervalos de pelo menos 6 horas. Não administrar mais de 3 doses em 24 horas.
Inibidor de C1 derivado de plasma humano - pdC1INH (Berinert®) Sem limite de idade	Dose: 20 UI/kg Via: Intravenosa Velocidade: 4mL/min 1 frasco/ampola: 500 UI.	Armazenamento: 15°C a 30 °C. Não congelar. Manter o frasco na embalagem original para proteger da luz.	Dose adicional pode ser administrada após 1 hora.
Inibidor de C1 derivado de plasma humano - pdC1INH (Cinryze®) Pacientes ≥ 12 anos	Dose: 1.000 UI Via: Intravenosa Velocidade: 4mL/min 1 frasco/ampola: 500 UI.	Armazenamento: 2°C a 8 °C. Não congelar. Manter o frasco na embalagem original para proteger da luz.	Dose adicional pode ser administrada após 1 hora. Nas crises de laringe uma segunda dose pode ser administrada antes de 1 hora, se necessário.

Caso nenhum dos medicamentos previamente citados esteja disponível, deve-se realizar tratamento de suporte e aplicar plasma fresco congelado - 10 ml/kg, máximo de 2 a 4 unidades de plasma fresco congelado, que contém aproximadamente 200 ml/unidade.

Caso o paciente apresente sinais de obstrução de vias aéreas superiores e asfixia (dispneia, estridor, rouquidão, dificuldade de deglutição, sensação de aperto na garganta, queda de saturação de O₂), considerar fortemente intubação orofaringea precocemente.

Em caso de dúvidas, entre em contato com o nosso serviço pelo tel.: ()

En caso

Atenciosamente,
Nome e CRM do médico:

Nome e CRM do médico:
Nome do Serviço de Acompanhamento:

Anotações

For more information about the study, please contact Dr. John Smith at (555) 123-4567 or email him at john.smith@researchinstitute.org.

Anexo 1

Plano de ação para pacientes com angioedema hereditário

Referências

1. Maurer M, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Balle Boysen H, Busse PJ, et al. Consensus on Treatment Goals in Hereditary Angioedema: A Global Delphi Initiative. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(6):1526-32. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.016.
2. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-50.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The International WAO/EAACI Guideline for the Management of Hereditary Angioedema-The 2021 Revision and Update. *Allergy*. 2022. doi: 10.1111/all.15214.
4. Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):1-16. doi: 10.18176/jaci.0653.
5. Riedl MA. Creating a Comprehensive Treatment Plan for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(4):471-85. doi: 10.1016/j.iac.2013.07.003.
6. Settipane RA, Bukstein DA, Riedl MA. Hereditary Angioedema and Shared Decision Making. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S55-S60. doi: 10.2500/aap.2020.41.200057.
7. Campos R de A, Valle SOR, Toledo EC. Hereditary Angioedema: A Disease Seldom Diagnosed by Pediatricians. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97 Suppl 1:S10-S16. doi: 10.1016/j.jped.2020.10.011.
8. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International Consensus on the Diagnosis and Management of Pediatric Patients with Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency. *Allergy*. 2017;72(2):300-13. doi: 10.1111/all.13001.
9. Pancholy N, Craig T. Hereditary Angioedema in Children: A Review and Update. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):863-8. doi: 10.1097/MOP.0000000000000832.
10. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012;5(12):182-9. doi: 10.1097/WOX.0b013e318279affa.
11. Dagen C, Craig TJ. Treatment of Hereditary Angioedema: Items that need to be addressed in practice parameter. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):11. doi: 10.1186/1710-1492-6-11.
12. Valle SOR, França AT, Campos RA, Grumach AS. Angioedema Hereditário. *Rev bras alerg imunopatol*. 2010;33(3):80-7.
13. Paige D, Maina N, Anderson JT. Hereditary Angioedema: Comprehensive Management Plans and Patient Support. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S38-S42. doi: 10.2500/aap.2020.41.200059.
14. Banerji A, Anderson J, Johnston DT. Optimal Management of Hereditary Angioedema: Shared Decision-Making. *J Asthma Allergy*. 2021;14:119-25. doi: 10.2147/JAA.S284029.
15. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15(1):72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8.
16. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbolek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms, and Diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):333-47.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5ª ed., 2019.
18. Serpa FS, Mansour E, Aun MV, Giavina-Bianchi P, Chong HJ, Arruda LK, et al. Hereditary Angioedema: How to Approach It at the Emergency Department? Einstein (São Paulo). 2021;19:eRW5498. doi: 10.31744/einstein_journal/2021RW5498.
19. Fijen LM, Levi M, Cohn DM. COVID-19 Vaccination and the Risk of Swellings in Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):4156-8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.08.039.
20. Valle SOR, Alonso MLO, Tortora RP, Abe AT, Levy SAP, Dortas SD. Hereditary Angioedema: Screening of First-Degree Blood Relatives and Earlier Diagnosis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):279-81. doi: 10.2500/aap.2019.40.4213.
21. 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. doi: 10.5935/2526-5393.20170005.
22. Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. Assessment and Management of Disease Burden and Quality of Life in Patients with Hereditary Angioedema: A Consensus Report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):40. doi: 10.1186/s13223-021-00537-2.
23. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side Effects of Long-Term Prophylaxis with Attenuated Androgens in Hereditary Angioedema: Comparison of Treated and Untreated Patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):194-6. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70095-2.
24. Füst G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-Term Efficacy of Danazol Treatment in Hereditary Angioedema. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(3):256-62. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02402.x.
25. Riedl MA. Critical Appraisal of Androgen Use in Hereditary Angioedema: A Systematic Review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(4):281-288.e7. doi: 10.1016/j.anai.2015.01.003.
26. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-Based Recommendations for the Therapeutic Management of Angioedema Owing to Hereditary C1 Inhibitor Deficiency: Consensus Report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67(2):147-57. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x.
27. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic Acid Therapy in Hereditary Angioneurotic Edema. *N Engl J Med*. 1972;287(9):452-4. doi: 10.1056/NEJM197208312870907.
28. Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, Kanny G, Jeandel PY, et al. Tranexamic Acid as Maintenance Treatment for Non-Histaminergic Angioedema: Analysis of Efficacy and Safety in 37 Patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):112-7. doi: 10.1111/cei.12379.
29. Tengborn L, Blomback M, Bernorp E. Tranexamic Acid – an Old Drug Still Going Strong and Making a Revival. *Thromb Res*. 2015;135(2):231-42. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.012.
30. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513-22. doi: 10.1056/NEJMoa0805538.
31. Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AHL, Over J, van Engelenburg FAC, Schuitmaker H, et al. Viral Safety of C1-Inhibitor NF. *Biologicals*. 2007;35(3):173-81. doi: 10.1016/j.biologicals.2006.08.005.
32. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The International WAO/EAACI Guideline for the Management of Hereditary Angioedema-The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-1596. doi: 10.1111/all.13384.
33. Bork K, Hardt J. Hereditary Angioedema: Long-Term Treatment with One or More Injections of C1 Inhibitor Concentrate per Week. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(1):81-8. doi: 10.1159/000319213.
34. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of Hereditary Angioedema with a Vapor-Heated C1 Inhibitor Concentrate. *N Engl J Med*. 1996;334(25):1630-4. doi: 10.1056/NEJM199606203342503.
35. Tallroth GA. Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema with a Pasteurized C1 Inhibitor Concentrate. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(4):356-9. doi: 10.1159/000321830.

36. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-Inhibitor Concentrate for Individual Replacement Therapy in Patients with Severe Hereditary Angioedema Refractory to Danazol Prophylaxis. *Transfusion*. 2009;49(9):1987-95. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02230.x.
37. Frank MM. Hereditary Angioedema: A Current State-of-the-Art Review, VI: Novel Therapies for Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1 Suppl 2):S23-29. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60583-2.
38. Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, et al. Population Pharmacokinetics of Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor Concentrate Used to Treat Acute Hereditary Angioedema Attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):149-54. doi: 10.1016/j.anai.2010.06.005.
39. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II Study Results of a Replacement Therapy for Hereditary Angioedema with Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate. *Allergy*. 2015;70(10):1319-28. doi: 10.1111/all.12658.
40. Reshef A, Moldovan D, Obtulowicz K, Leibovich I, Mihaly E, Visscher S, et al. Recombinant Human C1 Inhibitor for the Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks: A Pilot Study. *Allergy*. 2013;68(1):118-24. doi: 10.1111/all.12060.
41. Farkas H, Varga L. Human Plasma-Derived, Nanofiltered, C1-Inhibitor Concentrate (Cinryze®), a Novel Therapeutic Alternative for the Management of Hereditary Angioedema Resulting from C1-Inhibitor Deficiency. *Biol Ther*. 2012;2:2. doi: 10.1007/s13554-012-0002-5.
42. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 Esterase Inhibitor Concentrate in 1085 Hereditary Angioedema Attacks - Final Results of the I.M.P.A.C.T.2 Study. *Allergy*. 2011;66(12):1604-1611. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x.
43. Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic Events Associated with C1 Esterase Inhibitor Products in Patients with Hereditary Angioedema: Investigation from the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Pharmacotherapy*. 2012;32(10):902-9. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01126.
44. Farkas H, K halmi KV, Veszeli N, Zetter Z, Várnai K, Varga L. Risk of Thromboembolism in Patients with Hereditary Angioedema Treated with Plasma-Derived C1-Inhibitor. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(2):164-70. doi: 10.2500/aap.2016.37.3933.
45. Crowther M, Bauer KA, Kaplan AP. The Thrombogenicity of C1 Esterase Inhibitor (Human): Review of the Evidence. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(6):444-53. doi: 10.2500/aap.2014.35.3799.
46. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-40. doi: 10.1056/NEJMoa1613627.
47. Brasil. Ministério Da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico. Berlinert: Pó Liofilizado Para Solução Injetável. Bula Profissional do Medicamento [Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2021. Disponível em: <https://Consultas.Anvisa.Gov.Br/#/Bulario/q/?NomeProduto=berinert>. 2021.
48. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1793-1802.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.054.
49. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nijhuis JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant Human C1-Inhibitor for the Treatment of Acute Angioedema Attacks in Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):821-7.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.021.
50. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, et al. Recombinant Human C1-Esterase Inhibitor Relieves Symptoms of Hereditary Angioedema Attacks: Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):163-9.e1. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.004.
51. Farrell C, Hayes S, Relan A, van Amersfoort ES, Pijpstra R, Hack CE. Population Pharmacokinetics of Recombinant Human C1 Inhibitor in Patients with Hereditary Angioedema. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(6):897-907. doi: 10.1111/bcp.12132.
52. Hemperly SE, Agarwal NS, Xu Y-Y, Zhi Y-X, Craig TJ. Recent Advances in the Management of Hereditary Angioedema. *J Am Osteopath Assoc*. 2013;113(7):546-55. doi: 10.7556/jaoa.2013.006.
53. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108-21. doi: 10.1001/jama.2018.16773.
54. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab Demonstrates Rapid and Sustained Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *Allergy* 2020;75(11):2879-2887. doi: 10.1111/all.14416.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico. Takhyro: Solução Injetável. Bula Profissional do Medicamento [Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2021. Disponível em: <https://Consultas.Anvisa.Gov.Br/#/Bulario/q/?NomeProduto=TAKHYRO>. 2021.
56. Buttigereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-51. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.072.
57. Garcia JFB, Takejima P, Veronez CL, Aun MV, Motta AA, Kalil J, et al. Use of PdC1-INH Concentrate for Long-Term Prophylaxis during Pregnancy in Hereditary Angioedema with Normal C1-INH. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1406-8. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.022.
58. Bork K. Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):15. doi: 10.1186/1710-1492-6-15.
59. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary Angioedema Caused by Missense Mutations in the Factor XII Gene: Clinical Features, Trigger Factors, and Therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):129-34. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.038.
60. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, Kanny G, Plu-Bureau G, Martin L, et al. Benefits of Progestin Contraception in Non-Allergic Angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):475-82. doi: 10.1111/cea.12055.
61. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for Hereditary Angioedema with Normal C1-INH and Specific Mutations in the F12 Gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320-4. doi: 10.1111/all.13076.
62. Bernstein JA. Managing Hereditary Angioedema Patients Undergoing Otolaryngeal Procedures. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):522-7. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3964.
63. Aygören-Pürsün E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of Angioedema Following Invasive or Surgical Procedures in HAE Type I and II - the Natural History. *Allergy*. 2013;68(8):1034-9. doi: 10.1111/all.12186.
64. Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M, et al. Management of Dental-Oral Procedures in Patients with Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(1):1-6.
65. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of Laryngeal Edema and Facial Swellings after Tooth Extraction in Patients with Hereditary Angioedema with and without Prophylaxis with C1 Inhibitor Concentrate: A Retrospective Study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(1):58-64. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.034.
66. Zanichelli A, Ghezzi M, Santicchia I, Vacchini R, Cicardi M, Sparaco A, et al. Short-Term Prophylaxis in Patients with Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency Undergoing Dental Procedures: An Observational Study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230128. doi: 10.1371/journal.pone.0230128.
67. Bork K. Pasteurized and Nanofiltered, Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor Concentrate for the Treatment of Hereditary Angioedema. *Immunotherapy*. 2014;6(5):533-51. doi: 10.2217/imt.14.33.

68. Magerl M, Frank M, Lumry W, Bernstein J, Busse P, Craig T, et al. Short-Term Prophylactic Use of C1-Inhibitor Concentrate in Hereditary Angioedema: Findings from an International Patient Registry. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(1):110-2. doi: 10.1016/j.anai.2016.10.006.
69. Navarro Ruiz A, Crespo Diz C, Poveda Andrés JL, Cebollero de Torre A. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su. *Farmacia Hospitalaria*. 2013;(6):521-9. doi: 10.7399/FH.2013.37.6.980.
70. Galan HL, Reedy MB, Starr J, Knight AB. Fresh Frozen Plasma Prophylaxis for Hereditary Angioedema during Pregnancy. A Case Report. *J Reprod Med*. 1996;41(7):541-4.
71. Bhardwaj N, Craig TJ. Treatment of Hereditary Angioedema: A Review (CME). *Transfusion*. 2014;54(11):2989-96. doi: 10.1111/trf.12674.
72. Lumry WR. Management and Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *Am J Manag Care*. 2013;19(7 Suppl):s111-8.
73. Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, Füst G, Varga L. The Efficacy of Short-Term Danazol Prophylaxis in Hereditary Angioedema Patients Undergoing Maxillofacial and Dental Procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999;57(4):404-8. doi: 10.1016/s0278-2391(99)90280-x.
74. Vázquez DO, Josviak DO, Fantini CA, Fili NL, Berardi AM, Zwienier RD, et al. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario. *Revista Alergia México*. 2021;68(Suplemento 2):s1-s22. doi: 10.2926/ram.v68i6.914.
75. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary Angioedema: An Update on Causes, Manifestations and Treatment. *Br J Hosp Med*. 2019;80(7):391-8. doi: 10.12968/hmed.2019.80.7.391.
76. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, Li H, Lumry W, Davis-Lorton M, et al. Current State of Hereditary Angioedema Management: A Patient Survey. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(3):213-217. doi: 10.2500/aap.2015.36.3824.
77. Christiansen SC, Bygum A, Banerji A, Busse P, Li H, Lumry W, et al. Before and after, the Impact of Available on-Demand Treatment for HAE. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(2):145-50. doi: 10.2500/aap.2015.36.3831.
78. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA, et al. A Consensus Parameter for the Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. *Acad Emerg Med*. 2014;21(4):469-84. doi: 10.1111/acem.12341.
79. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, Course, and Complications of Abdominal Attacks in Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):619-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x.
80. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, et al. Guidance for Diagnosis and Treatment of Acute Angioedema in the Emergency Department: Consensus Statement by a Panel of Italian Experts. *Intern Emerg Med*. 2014;9(1):85-92. doi: 10.1007/s11739-013-0993-z.
81. Brasil. Ministério Da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico. Cinryze: Pó Liofilizado. Bula Profissional do Medicamento [Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Cinryze> . 2022.
82. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico. Firazyr: Solução Injetável. Bula Profissional do Medicamento [Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2019 [citado 2022 Mar 29]. Disponível em: http://www.Anvisa.Gov.Br/Datavisa/Fila_bula/Index.Asp. 2019.
83. Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of Different Medical Therapies for the Treatment of Acute Laryngeal Attacks of Hereditary Angioedema Due to C1-Esterase Inhibitor Deficiency. *J Emerg Med*. 2016;50(4):567-80.e1. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.11.008.
84. Valerieva A, Staevska MT, Grivcheva-Panovska V, Jesenak M, K halmi KV, Hrubiskova K, et al. Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor for Hereditary Angioedema Attacks: A European Registry. *World Allergy Organ J*. 2021;14(4):100535. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100535.
85. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-41. doi: 10.1056/NEJMoa0906393.
86. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of the Bradykinin B Receptor Antagonist Icatibant for the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema: The FAST-3 Trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):529-37. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.015.
87. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, et al. Hereditary Angioedema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment. *PLoS One*. 2013;8(2):e53773. doi: 10.1371/journal.pone.0053773.
88. Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A, et al. Open-Label, Multicenter Study of Self-Administered Icatibant for Attacks of Hereditary Angioedema. *Allergy*. 2014;69(3):305-14. doi: 10.1111/all.12303.
89. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523-31. doi: 10.1056/NEJMoa0905079.
90. Jindal AK, Reshef A, Longhurst H; GEHM workgroup (Global Equity in HAE Management). Mitigating Disparity in Health-Care Resources Between Countries for Management of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):84-97. doi: 10.1007/s12016-021-0854-5.
91. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):935-42. doi: 10.1177/0009922815616886.
92. Araújo-Simões J, Boanova AGP, Constantino-Silva RN, Fragnani NMTL, Pinto JA, Minafra FG, et al. The Challenges in the Follow-Up and Treatment of Brazilian Children with Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(7):585-91. doi: 10.1159/000512944.
93. Bork K, Güll D, Hardt J, Dewald G. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Clinical Symptoms and Course. *Am J Med*. 2007;120(11):987-92. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.021.
94. Johnston DT, Smith RC. Hereditary Angioedema: Special Considerations in Children. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S43-S46. doi: 10.2500/aap.2020.41.200042.
95. Ocak M, Nain E, ahiner ÜM, Akin M , Karabiber E, ekerel BE, et al. Recurrent Angioedema in Childhood: Hereditary Angioedema or Histaminergic Angioedema? *Pediatr Dermatol*. 2021;38(1):143-8. doi: 10.1111/pde.14467.
96. Farkas H, K halmi KV, Visy B, Veszelí N, Varga L. Clinical Characteristics and Safety of Plasma-Derived C1-Inhibitor Therapy in Children and Adolescents with Hereditary Angioedema-A Long-Term Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2379-83. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.043.
97. Aygören-Pürsün E, Soteres D, Moldovan D, Christensen J, Van Leerbeghe A, Hao J, et al. Preventing Hereditary Angioedema Attacks in Children Using Cinryze®: Interim Efficacy and Safety Phase 3 Findings. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(2):114-9. doi: 10.1159/000477541.
98. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1671-8.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.010.
99. Fijen LM, Bork K, Cohn DM. Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):66-76. doi: 10.1007/s12016-021-08832-x.

100. Ciancan M, Perego F, Senter R, Arcoleo F, De Pasquale T, Zoli A, et al. Pediatric Angioedema: Essential Features and Preliminary Results from the Hereditary Angioedema Global Registry in Italy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 24:22-24. doi: 10.1111/pai.13170.
101. Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E, Bork K, Eberl W, Faßhauer M, et al. Hereditary Angioedema in Children and Adolescents - A Consensus Update on Therapeutic Strategies for German-Speaking Countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(8):974-89. doi: 10.1111/pai.13309.
102. Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I, Gobert D, Bouillet L. Exogenous Hormones and Hereditary Angioedema. *International Immunopharmacology.* 2020;78:106080. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106080.
103. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International Consensus and Practical Guidelines on the Gynecologic and Obstetric Management of Female Patients with Hereditary Angioedema Caused by C1 Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308-20. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.025.
104. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor Function: Consensus of an International Expert Panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:S145-56. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627.
105. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of Acute Hereditary Angioedema Attacks during Pregnancy and Breast-Feeding and Their Treatment with C1 Inhibitor Concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):131.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.003.
106. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease Expression in Women with Hereditary Angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):484.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.034.
107. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. The Natural History of Hereditary Angioedema and the Impact of Treatment with Human C1-Inhibitor Concentrate during Pregnancy: A Long-Term Survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):44-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.008.
108. Debreczeni ML, Németh Z, Kajdácsi E, Farkas H, Cervenak L. Molecular Dambusters: What Is Behind Hyperpermeability in Bradykinin-Mediated Angioedema? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(3):318-47. doi: 10.1007/s12016-021-08851-8.
109. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary Angioedema with Normal C1-INH with versus without Specific F12 Gene Mutations. *Allergy.* 2015;70(8):1004-12. doi: 10.1111/all.12648.
110. Feray S, Fain O, Kayem G, Sabourdin N, Constant I, Rigouzzo A. Repeated Attacks of Type III Hereditary Angioedema with Factor XII Mutation during Pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2018;36:114-8. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.07.003.
111. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LSM, Ferriani MPL, Castro FFM, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2018;6(4):1209-16.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.025.
112. Machado AM, Pires RM, Martins RO, Grumach AS. Pregnancy and Postpartum in Hereditary Angioedema With C1 Inhibitor Deficit in Women Who Have No Access to Therapy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(5):322-3. doi: 10.18176/jiaci.0175.
113. González-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, Guilarte M, Baeza ML, Cimbolek S, et al. Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(3):161-7. doi: 10.18176/jaci.0037.
114. Yakaboski E, Motazed T, Banerji A. Hereditary Angioedema: Special Considerations in Women. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S47-S50. doi: 10.2500/aap.2020.41.200077.
115. Moldovan D, Bernstein JA, Hakl R, Porebski G, Poarch K, Lumry WR, et al. Safety of Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor for Hereditary Angioedema Attacks during Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2938-40. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.042.
116. Hakl R, Kuklínek P, Krmová I, Králíková P, Freiberger T, Jank P, et al. Treatment of Hereditary Angioedema Attacks with Icatibant and Recombinant C1 Inhibitor During Pregnancy. *J Clin Immunol.* 2018;38(7):810-5. doi: 10.1007/s10875-018-0553-4.
117. Kaminsky LW, Kelbel T, Ansary F, Craig T. Multiple Doses of Icatibant Used during Pregnancy. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017;8(3):178-81. doi: 10.2500/ar.2017.8.0210.
118. Brooks JP, Radojcic 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;8(6):1875-80.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.009.
119. Gibbons KR, Abraham T, Sandhu M, Peppers BP, Girzhel JF, Hostoffer RW. Successful Perinatal Management of Hereditary Angioedema with Normal C1 Esterase Inhibitor and Factor XII Mutation Using C1 Esterase Inhibitor Therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):558-9. doi: 10.1016/j.anai.2017.08.015.
120. Levy DS, Farkas H, Riedl MA, Hsu FI, Brooks JP, Cicardi M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Subcutaneous C1-Inhibitor in Women with Hereditary Angioedema: Subgroup Analysis from an Open-Label Extension of a Phase 3 Trial. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:8. doi: 10.1186/s13223-020-0409-3.
121. Andarawewa S, Aygören-Pürsün E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for Prophylaxis during Pregnancy and Lactation in a Patient with C1-INH-HAE. *Clin Case Rep.* 2021;9(3):1273-5. doi: 10.1002/ccr3.3743.
122. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 Inhibitor Deficiency: Consensus Document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(3):379-94. doi: 10.10111/j.1365-2249.2005.02726.x.
123. Moraes CG de FB de, Mikami LR, Ferrari LP, Pesquero JB, Chong Neto HJ, Rosario Filho NA. Short-Term Prophylaxis for Delivery in Pregnant Women with Hereditary Angioedema with Normal C1-Inhibitor. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(12):845-8. doi: 10.1055/s-0040-1718955.
124. Chinniah N, Katelaris CH. Hereditary Angioedema and Pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):2-5. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00945.x.
125. Bhardwaj NR, Espey E. Lactation and Contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(6):496-503. doi: 10.1097/GCO.0000000000000216.
126. Pregnancy and Breastfeeding Warnings. Drugs.com [site na Internet]. Disponível em: <https://www.drugs.com/pregnancy/>. Acessado em: 03/04/2022.
127. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzl A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-Mediated Angioedema: A Systematic Investigation of Epidemiological Studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5.
128. Farkas H, Stobiecki M, Peter J, Kinaciyan T, Maurer M, Aygören-Pürsün E, et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Berotralstat for Hereditary Angioedema: The Open-Label APeX-S Study. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(4):e12035. doi: 10.1002/ct2.12035.
129. Hofman ZLM, Clark CC, Hack CE, de Maat S, Maas C. Detecting Oral Kallikrein-Targeting Therapy through Triggered Contact Activation: A Phase I Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1446-9.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.038.
130. ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Registration. n.d. [Internet]. Disponível em: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=375857&isReview=true>. Acessado em: 03/04/2022.
131. KalVista Pharmaceuticals, Inc. KVD824 for HAE. [Internet]. Disponível em: <https://www.kalvista.com/products-pipeline/kvd824-hae>. Acessado em: 03/04/2022.

132. A Phase II, Cross-over Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900 in the On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adult Subjects With Hereditary Angioedema Type I or II -TabularView - ClinicalTrials.Gov.[Internet].Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04208412>. Acessado em: 03/04/2022.
133. Duckworth EJ, Murugesan N, Li L, Rushbrooke LJ, Lee DK, De Donatis GM, et al. Pharmacological Suppression of the Kallikrein Kinin System with KVD900: An Orally Available Plasma Kallikrein Inhibitor for the on-Demand Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2022; doi: 10.1111/cea.14122.
134. Maetzel A, Smith MD, Duckworth EJ, Hampton SL, De Donatis GM, Murugesan N, et al. KVD900, an Oral on-Demand Treatment for Hereditary Angioedema: Phase 1 Study Results. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;S0091-6749(21)02666-X. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.038.
135. Cohn DM, Viney NJ, Fijen LM, Schneider E, Alexander VJ, Xia S, et al. Antisense Inhibition of Prekallikrein to Control Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1242-7. doi: 10.1056/NEJMoa1915035.
136. Ferrone JD, Bhattacharjee G, Revenko AS, Zanardi TA, Warren MS, Derosier FJ, et al. IONIS-PKKRx a Novel Antisense Inhibitor of Prekallikrein and Bradykinin Production. *Nucleic Acid Ther*. 2019;29(2):82-91. doi: 10.1089/nat.2018.0754.
137. Fijen LM, Riedl MA, Bordone L, Bernstein JA, Raasch J, Tachdjian R, et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2022;386(11):1026-33. doi: 10.1056/NEJMoa2109329.
138. Craig T, Magerl M, Levy DS, Reshef A, Lumry WR, Martinez-Saguer I, et al. Prophylactic Use of an Anti-Activated Factor XII Monoclonal Antibody, Garadacimab, for Patients with C1-Esterase Inhibitor-Deficient Hereditary Angioedema: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet*. 2022;399(10328):945-55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02225-X.
139. Lesage A, Gibson C, Marceau F, Ambrosi H-D, Saupe J, Katzer W, et al. In Vitro Pharmacological Profile of a New Small Molecule Bradykinin B2 Receptor Antagonist. *Front Pharmacol*. 2020;11:916. doi: 10.3389/fphar.2020.00916.
140. ClinicalTrials.gov.[Internet]. Pharvaris Netherlands B.V. A Phase II, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Dose-Ranging, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PHA-022121 Administered Orally for Prophylaxis Against Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency (Type I or Type II). Clinical trial registration; 2022.
141. ClinicalTrials.gov. [Internet]. Dose-Ranging Study of Oral PHA-022121 for Acute Treatment of Angioedema Attacks in Patients with Hereditary Angioedema -TabularView. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04618211>. Acessado em: 03/04/2022.
142. Biomarin. BMN 331 for Hereditary Angioedema (HAE). [Internet]. Disponível em: <https://www.biomarin.com/our-treatments/pipeline/bmn-331-for-hae/>. Acessado em: 03/04/2022.
143. Qiu T, Chiuchiolo MJ, Whaley AS, Russo AR, Sondhi D, Kaminsky SM, et al. Gene Therapy for C1 Esterase Inhibitor Deficiency in a Murine Model of Hereditary Angioedema. *Allergy*. 2019;74(6):1081-9. doi: 10.1111/all.13582.
144. REGENXBIO Expands Pipeline Using NAV Vectors to Deliver Therapeutic Antibodies for the Treatment of Hereditary Angioedema and Neurodegenerative Diseases | REGENXBIO Inc. n.d. Disponível em: <http://ir.regenxbio.com/news-releases/news-release-details/regenxbio-expands-pipeline-using-nav-vectors-deliver-therapeutic/>. Acessado em: 03/04/2022.
145. Forget AL. A Modular CRISPR/Cas9 Genome Editing Platform for Durable Therapeutic Knockout and Targeted Gene Insertion Applications. 16th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society. [Internet]. Disponível em: https://305c4w3neipl16yvhj3nfqam-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/Intellia-Therapeutics_Tony-ForgetOTS-2020_final_092920.pdf. Acessado em: 03/04/2022.
146. Crochet J, Lepelley M, Yahiaoui N, Vermorel C, Bosson J-L, Pralong P, et al. Bradykinin Mechanism Is the Main Responsible for Death by Isolated Asphyxiating Angioedema in France. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(2):252-4. doi: 10.1111/cea.13297.
147. Banerji A. The Burden of Illness in Patients with Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5):329-36. doi: 10.1016/j.anai.2013.08.019.
148. Longhurst H, Bygum A. The Humanistic, Societal, and Pharmacoeconomic Burden of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):230-9. doi: 10.1007/s12016-016-8575-2.
149. Savarese L, Bova M, De Falco R, Guarino MD, De Luca Picone R, Petraroli A, et al. Emotional Processes and Stress in Children Affected by Hereditary Angioedema with C1-Inhibitor Deficiency: A Multicenter, Prospective Study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):115. doi: 10.1186/s13023-018-0871-x.
150. Savarese L, Bova M, Maiello A, Petraroli A, Mormile I, Cancian M, et al. Psychological Processes in the Experience of Hereditary Angioedema in Adult Patients: An Observational Study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):23. doi: 10.1186/s13023-020-01643-x.
151. Arce-Ayala YM, Diaz-Algorri Y, Craig T, Ramos-Romey C. Clinical Profile and Quality of Life of Puerto Ricans with Hereditary Angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):103-10. doi: 10.2500/aap.2019.40.4200.
152. Farkas H. Hereditary Angioedema: Examining the Landscape of Therapies and Preclinical Therapeutic Targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(6):457-9. doi: 10.1080/14728222.2019.1608949.
153. Kuman Tunçel Ö, Gökmən NM, Demir E, Gülbahar O, Pırıldar. The Impact of Hereditary Angioedema on Quality of Life and Family Planning Decisions. *Int J Psychiatry Med*. 2019;54(6):377-94. doi: 10.1177/0091217419837068.
154. Liu S, Xu Y, Liu Y, Zhi Y. Hereditary Angioedema: A Chinese Perspective. *Eur J Dermatol*. 2019;29(1):14-20. doi: 10.1684/ejd.2018.3487.
155. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(3):901-11. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.004.
156. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):597-616. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.005.
157. Sirgy MJ, Michalos AC, Ferriss AL, Easterlin RA, Patrick D, Pavot W. The Quality-of-Life (QOL) Research Movement: Past, Present, and Future. *Social Indicators Research*. 2006;76(3):343-466. doi: 10.1007/s11205-005-2877-8.
158. Sirgy MJ, Reilly NP, Wu J, Efraty D. A Work-Life Identity Model of Well-Being: Towards a Research Agenda Linking Quality-of-Work-Life (QWL) Programs with Quality of Life (QOL). *Applied Research in Quality of Life*. 2008;3(3):181-202. doi: 10.1007/s11482-008-9054-6.
159. Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, Caminoa M, Gómez-Traseira C, Gayá F, et al. Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):464-73.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2015.12.010.
160. Nunes FL, Ferriani MPL, Moreno AS, Langer SS, Maia LSM, Ferraro MF, et al. Decreasing Attacks and Improving Quality of Life through a Systematic Management Program for Patients with Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(8):697-708. doi: 10.1159/000513896.
161. Squeglia V, Barbarino A, Bova M, Gravante C, Petraroli A, Spadaro G, et al. High Attack Frequency in Patients with Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency Is a Major Determinant in Switching to Home Therapy: A Real-Life Observational Study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):133. doi: 10.1186/s13023-016-0518-8.
162. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and Construct Validation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98. doi: 10.1111/all.12007.

163. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, et al. Impact of Lanadelumab on Health-Related Quality of Life in Patients with Hereditary Angioedema in the HELP Study. *Allergy*. 2021;76(4):1188-98. doi: 10.1111/all.14680.
164. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, Validation, and Initial Results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92. doi: 10.1111/all.12209.
165. Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I, et al. Development of the Angioedema Control Test-A Patient-Reported Outcome Measure That Assesses Disease Control in Patients with Recurrent Angioedema. *Allergy*. 2020;75(5):1165-77. doi: 10.1111/all.14144.
166. Aymé S, Kole A, Groft S. Empowerment of Patients: Lessons from the Rare Diseases Community. *Lancet*. 2008;371(9629):2048-51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60875-2.
167. Abranghe [site na Internet]. Disponível em: <https://www.abranghe.org.br>. Acessado em: 03/04/2022.
168. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acessado em: 03/04/2022.
169. Pharma Boardroom [site na Internet]. The Role of Patient Associations in Rare Disease Drug Development. Disponível em: <https://pharmaboardroom.com/articles/patient-associations-role-in-rare-disease-drug-development/>. Acessado em: 03/04/2022.

Conflito de interesses

Os autores Régis A. Campos, Faradiba S. Serpa, Maria Luisa O. Alonso, Heriberto J. Chong-Neto, Pedro Giavina-Bianchi, Anete S. Grumach, Eli Mansour, Eliana Toledo e Solange O.R. Valle referem ter recebido apoio financeiro e/ou honorários da Takeda e CSL Behring. A autora Anete S. Grumach realizou consultoria para a Catalyst, além de ser bolsista de produtividade CNPq. Os autores L. Karla Arruda, Marcelo V. Aun, Jane da Silva e Camila L. Veronez referem ter recebido apoio financeiro e/ou honorários da Takeda. Os autores Maine L. D. Bardou, Ana Flávia Bernardes, Fernanda L. Campinhos, Rosemeire N. Constantino-Silva, Sérgio D. Dortas-Junior, Mariana P. L. Ferriani, Joaemile P. de Figueiredo, Lais S. Gomes, Ekaterini Goudouris, Marina T. Henriques, Antônio A. Motta, Therezinha R. Moyses, Fernanda L. Nunes, Jorge A. Pinto, Ana Júlia R. Teixeira, Nelson A. Rosario-Filho, Norma de Paula M. Rubini, Almerinda Maria do Rêgo Silva e Dirceu Solé negam conflitos de interesse.

Correspondência:
Régis A. Campos
E-mail: regiscampos@ufba.br

Guia prático de urticária para grupos especiais de pacientes

Practical guide to urticaria for special patient groups

Larissa Silva Brandão¹, Janaina Michelle Lima Melo², Gabriela Andrade Dias³,
Eli Mansour⁴, Rozana de Fátima Gonçalves⁵, Carolina Tavares De-Alcântara⁶,
Fernanda Lugao Campinhos⁷, Daniela Farah Teixeira Raeder⁸, Leila Vieira Borges Trancoso-Neves⁹,
Régis de Albuquerque Campos¹⁰, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹¹, Rosana Câmara Agondi¹²,
Alfeu Tavares Franca¹³, Luis Felipe Chiaverini Ensina¹

RESUMO

A urticária crônica é uma condição que afeta mais de um milhão de brasileiros, com grande impacto na qualidade de vida. Mesmo com diretrizes bem difundidas para o seu diagnóstico e tratamento, seu manejo pode ser desafiador em pacientes pediátricos, idosos e gestantes. Para auxiliar o médico especialista nestes casos, o Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia elaborou esta revisão com as principais dúvidas e dificuldades referentes ao tema nestes grupos de pacientes.

Descritores: Urticária crônica, criança, idoso, gravidez, lactação.

ABSTRACT

Chronic urticaria is a condition that affects more than a million Brazilians with a significant impact on quality of life. Although there are well-established guidelines for diagnosis and treatment, the management of chronic urticaria may be challenging in pediatric, older, and pregnant patients. With the purpose of helping specialists manage these cases, the Urticaria Scientific Department of the Brazilian Association of Allergy and Immunology prepared this review with the most common doubts and difficulties about this topic in those patient groups.

Keywords: Chronic urticaria, child, aged, pregnant women, breast feeding.

Introdução

A urticária é uma condição caracterizada pela presença de urticas, angioedema, ou ambos, que pode ser classificada de acordo com o tempo de

duração em aguda, quando persiste por menos de 6 semanas, ou crônica, quando por mais de 6 semanas¹. Apesar de haver consenso para o diagnóstico

1. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica - São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Serviço de Alergia e Imunologia - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
3. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Alergia e Imunologia, Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.
5. Alergodiagnóstico - Belo Horizonte, MG, Brasil.
6. DermAlergo Clinic - Belém, PA, Brasil.
7. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Centro de Referência em Asma, Alergia e Imunologia - Vitória, ES, Brasil.
8. Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Unidade de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
9. Complexo Universitário Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, Ambulatório de Urticária - Salvador, BA, Brasil.
10. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina Interna, Apoio Diagnóstico e Pós-graduação em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.
11. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. HC-FMUSP, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
13. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Presidente Vitalício ASBAI - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 24/02/2022, aceito em: 06/03/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):197-213.

e tratamento^{1,2}, seu manejo pode ser desafiador até para o especialista, quando se trata de pacientes pertencentes a grupos menos estudados na literatura, como as crianças, idosos e gestantes.

Pensando nas dificuldades e principais dúvidas relacionadas à urticária nestes grupos “especiais”, o departamento científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) elaborou este guia de perguntas e respostas para auxiliar o médico especialista em sua prática clínica.

Crianças

1. Quais as principais causas de urticária aguda e crônica na infância?

A urticária aguda na infância é causada principalmente por infecções virais, mas também por reações de hipersensibilidade (relacionadas principalmente aos alimentos e medicamentos). Muitas vezes não é possível identificar se existe ou não um desencadeante específico para os sintomas, e parte destes casos evolui para a forma crônica espontânea. A urticária crônica espontânea não tem um desencadeante específico, e ocorre na maior parte das vezes por mecanismos de autorreatividade e/ou autoimunidade. As urticárias induzidas são aquelas desencadeadas por estímulos específicos como frio, calor, pressão, entre outros, e cujos mecanismos não estão totalmente esclarecidos.

A principal causa de urticária aguda na criança são as infecções virais, principalmente do trato respiratório superior^{2,3}. Os microrganismos isolados mais comumente envolvidos em quadros de urticária aguda são: vírus herpes simplex tipo 1 (HSV1), vírus Epstein-Bar (EBV), adenovírus, rinovírus, citomegalovírus, parvovírus B19, vírus sincicial respiratório, rotavírus, *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A e *Mycoplasma pneumoniae*⁴⁻⁶.

Em menor frequência, a urticária aguda pode ser causada por reações de hipersensibilidade a alimentos, drogas, veneno de insetos, látex e meios de contraste⁵⁻⁷. Entretanto, o diagnóstico etiológico deve ser corroborado por uma história clínica consistente com reação de hipersensibilidade, e confirmada por testes cutâneos, dosagem de IgE sérica específica e/ou teste de provação para evitar que o paciente seja rotulado erroneamente como alérgico. Muitas vezes a urticária aguda pode ocorrer de forma espontânea, quando não existe relação causa-efeito com agentes específicos^{2,3}.

Cerca de 20% das urticárias crônicas em crianças estão relacionadas a desencadeantes específicos – urticárias induzidas – sendo as mais frequentes as urticárias ao frio, colinérgica e dermografismo sintomático⁸⁻¹⁰.

Infecções virais, bacterianas e parasitárias foram reportadas como agravantes ou causadores de UC em crianças com uma frequência que varia de 0 a 37,8%⁸. Porém, a confirmação da relação causal dessas infecções nos pacientes com UC requer cautela, pois muitos casos remitem devido ao curso natural da UC e não têm relação com o tratamento da infecção^{3,8}.

2. Existe diferença na prevalência da urticária crônica em crianças quando comparada a adultos e entre os gêneros?

A prevalência da UC pode ser ligeiramente maior em crianças do que em adultos, mas sem preferência por gênero.

Atualmente poucos dados estão disponíveis acerca da epidemiologia da urticária crônica em crianças. Em metanálise recente, quando avaliada a prevalência pontual de UC em crianças de 0 a 19 anos, esse índice foi ligeiramente maior (0,73% a 1,97%) do que em adultos (0,8%). Porém, não houve diferença significante na prevalência entre meninos e meninas⁹. Na Europa, a prevalência na infância variou de 1,1% a 1,5%, sendo numericamente maior em faixas etárias mais velhas (7 a 17 anos) em comparação com os mais novos (0 a 6 anos)¹¹. Ainda não há dados de prevalência da urticária crônica em crianças na população brasileira.

3. Qual a idade de início da UCE em crianças? Pode acontecer no lactente?

A UCE pode acontecer em qualquer idade, mas a mediana de idade de início dos sintomas nos estudos com crianças variou entre 6 e 8 anos.

Com base em dados de prevalência internacional, a UCE é o tipo de UC mais comum em crianças (78%)³. Entretanto, informações sobre a idade de início da UCE nessa faixa etária ainda são escassos. A maioria dos estudos de prevalência em crianças incluiu lactentes, mas demonstraram que a prevalência de UC em crianças até 6 anos é menor quando comparada à de crianças mais velhas¹¹. No Canadá, a mediana de idade de início da doença em crianças foi aos 6 anos, mas na análise de subgrupo especí-

fico por faixa etária, a mediana foi de 1,5 ano entre os menores de 4 anos¹⁰. No Brasil, em uma análise retrospectiva de crianças com UC em seguimento, a mediana de idade de início dos sintomas foi de 8 anos¹².

4. Existe diferença na apresentação clínica da UCE em comparação aos adultos?

A apresentação clínica da UCE em crianças é semelhante à dos adultos, porém a frequência de angioedema é variável em diferentes populações.

De maneira geral, a apresentação clínica da UCE é semelhante à dos adultos, porém a frequência de angioedema em crianças parece ser menor em estudos internacionais, variando de 5% a 30%^{10,11,13}. Por outro lado, em crianças brasileiras acompanhadas em dois centros de referência em urticária, a presença de angioedema foi relatada como 59,2%¹².

5. Qual a patogênese da UCE na infância? É diferente dos adultos?

A teoria mais aceita atualmente é que a patogênese da UCE envolva mecanismos de autorreatividade, tanto nos adultos, como nas crianças.

O evento principal da patogênese de qualquer urticária é a degranulação dos mastócitos após estímulo por múltiplos desencadeantes, que resulta na liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios. Entretanto, na UCE não há um desencadeante externo que promova a degranulação dos mastócitos¹¹.

Existem poucos dados na literatura no que se refere aos mecanismos da urticária crônica espontânea (UCE) na infância. No entanto, é muito provável que a degranulação dos mastócitos ocorra por mecanismos autoimunes, assim como ocorre nos adultos¹¹.

A teoria mais aceita atualmente é que fatores sorrológicos desencadeiam a ativação dos mastócitos, como a presença de autoanticorpos IgG contra a IgE ou seu receptor, e IgE autorreativa contra diferentes抗ígenos, como a IL-24 e a peroxidase da tireoide^{14,15}.

O estímulo inicial para a produção desses autoanticorpos capazes de ativar os mastócitos de forma crônica ainda é motivo de estudos, mas quadros infecciosos e outras doenças autoimunes poderiam justificar a evolução da UCE. Infecções virais agudas têm sido propostas como um potencial fator patogênico, pois produzem autoanticorpos que eventualmente

podem ser altos, doença-específicos, patogênicos, e desencadear uma doença autoimune crônica^{10,16}.

Estudos em crianças com UCE relataram mecanismo autoimune em pelo menos metade dos casos¹⁷⁻¹⁹. Um estudo que comparou dados de adultos e crianças brasileiras com UCE não documentou diferença significativa na prevalência de autoimunidade entre os grupos, o que corrobora a hipótese de que a patogênese é semelhante nas diferentes faixas etárias²⁰. Além disso, a autoimunidade pode estar relacionada com uma resolução mais precoce e espontânea da urticaria crônica em crianças¹⁰.

6. Como deve ser feita a abordagem diagnóstica da UC na infância? É necessário a investigação complementar com IgE sérica específica ou teste de puntura (prick-test)?

A abordagem diagnóstica de urticária crônica na infância é semelhante à dos adultos. A investigação complementar com IgE sérica específica ou teste de puntura (prick-test) não é necessária e deve ser individualizada conforme a história clínica.

A anamnese detalhada é o primeiro passo da abordagem diagnóstica dos casos de urticária crônica, não importa a idade. Na história deve-se questionar a frequência e a duração das lesões (urticas são fugazes, duram menos de 24 horas no mesmo local e não deixam cicatrizes), a presença de angioedema associado ou isolado, história de atopia, outras comorbidades, e associação com sintomas sistêmicos, como febre, artralgia, astenia, mialgia, diarreia, queixas álgicas, entre outros. A história de lesões fixas, que duram mais de 24 horas, involuem com lesões residuais, ou são associadas a sintomas sistêmicos, deve sugerir outro diagnóstico, como a urticária vasculite e as síndromes autoinflamatórias^{2,21}.

Apesar de menos frequente, a associação com possíveis desencadeantes também devem ser questionadas, particularmente os hábitos alimentares e os medicamentos em uso. Porém, quando a história não sugere uma relação temporal entre a exposição a um alérgeno específico e o início da urticária, não é recomendada a realização de testes alérgicos para alimentos, inalantes, aditivos ou medicamentos. Da mesma forma, se a história sugere relação de causa-efeito, a investigação apropriada para o alérgeno suspeito deve ser realizada, seja com IgE sérica específica, teste cutâneo ou restrição do alérgeno com posterior teste de provocação⁸. É válido lembrar

que a restrição de qualquer alérgeno suspeito deveria resultar na resolução do quadro da urticária crônica. Se isso não ocorrer, a UCE deve ser considerada.

Nos quadros suspeitos de UC induzida, questionar em que circunstâncias a urticária aparece, ou qual estímulo específico induz o aparecimento das lesões. A suspeita de uma urticária induzida deve sempre ser confirmada com o teste específico. Se não for possível identificar um estímulo específico para o surgimento das lesões, considera-se o diagnóstico de UCE^{1,21}.

Independente da faixa etária, os exames recomendados na investigação da urticária crônica são hemograma, proteína C-reativa (PCR) ou velocidade de hemossedimentação (VHS), para descartar outras doenças, especialmente as infecciosas. O consenso atual também sugere solicitar na investigação o anticorpo anti-TPO e a IgE total, uma vez que seus resultados podem auxiliar no manejo dos quadros de UCE. O teste do soro autólogo pode ser realizado para a triagem de autoanticorpos em casos selecionados, conforme a história clínica¹.

A investigação de infecções, como *H. pylori*, parasitoses, vírus e outras bactérias deve ser individualizada conforme história ou testes laboratoriais sugestivos. A pesquisa de parasitas e protozoários é sugerida apenas em crianças que vivem em áreas endêmicas, como o Brasil, mas com sintomas gastrointestinais associados e contagem alta de eosinófilos no hemograma^{3,8}.

7. Qual tipo de urticária induzida é mais comum em crianças? Há diferença na técnica de realização dos testes de provação para UCInd nesta faixa etária?

O dermografismo sintomático é o tipo mais comum de UCInd em crianças, seguido pela urticária ao frio e pela urticária colinérgica. Os testes de provação são realizados de forma semelhantes aos dos adultos^{19,22,23}.

Em estudo recente na Turquia com 117 crianças com UCInd, o dermografismo sintomático foi o mais comum (65%), e teve melhor prognóstico quando comparado com outros subtipos de UCInd (40% de remissão em 5 anos). A urticária colinérgica foi o tipo com pior prognóstico, com dominância masculina e níveis basais de triptase sérica mais elevados²³. No estudo de Miles e cols., a urticária ao frio e a colinérgica foram os subtipos mais frequentes²². Outros subtipos de UCInd, como a solar, pressão-tardia e aquagênica, foram menos comuns nos estudos com população pediátrica^{19,22,23}. Os testes de provação são realizados da mesma forma que nos adultos e estão listados na Tabela 1.

8. Como abordar a criança com angioedema recorrente sem urticária?

O diagnóstico de angioedema é clínico e uma anamnese detalhada associada ao exame físico ajudarão no diagnóstico etiológico na maioria dos casos. Exames complementares devem ser individualizados conforme a história clínica.

Para uma adequada abordagem do angioedema recorrente é importante questionar na anamnese a idade de início, a localização, se uni ou bilateral, simetria, se existe associação com prurido e/ou urticária, a frequência, duração dos episódios, fatores desencadeantes (alimento, medicamento, picada de inseto, exercício, trauma, etc.), infecções recentes, antecedentes familiares de angioedema, assim como a resposta aos tratamentos prévios com anti-histamínicos e/ou corticosteroides. A partir dessas informações, é possível classificar o angioedema por endótipo e estabelecer a via principal de mecanismo patogênico²⁴:

- *via histaminérgica*: por ativação dos mastócitos com liberação de histamina, leucotrienos e prostaglandinas, e outros mediadores. Esta é a via mais comum entre as crianças. Neste grupo se enquadram os angioedemas alérgicos (por alimentos, picadas de insetos, medicamentos, látex, entre outros); e o angioedema induzido por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), cujo principal mecanismo de hipersensibilidade é a inibição da cicloxigenase;
- *via da bradicinina*: nesta via, se destaca tanto o angioedema por inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) quanto o angioedema hereditário e adquirido por deficiência do inibidor de C1. É importante pesquisar se há presença de história familiar de angioedema, início na infância/adolescência, dor abdominal recorrente, aparecimento de edema das vias aéreas superiores, ausência de resposta a anti-histamínico, corticosteroides ou adrenalina, presença de pródromos antes do aparecimento do edema e/ou ausência de urticárias;

– *causas diversas*: mais frequente em adultos do que em crianças. As causas mais comuns incluem infecções virais (Herpes Simplex, Coxsackie A e B, Hepatite B, Epstein-Barr), bacterianas (otite média aguda, sinusite aguda, amigdalite aguda e infecção urinária), e outras doenças mais raras na infância, como vasculites, tireoidites autoimunes

e o angioedema idiopático. Sempre considerar diagnósticos diferenciais como dermatites de contato, infecções de pele, linfedemas, doenças autoimunes e tireoidianas, parasitos, a síndrome de Melkersson-Rosenthal, e, no caso de edema intestinal, outras causas como infarto mesentérico, vasculite, e doença inflamatória intestinal²⁵.

Tabela 1

Testes de provação para urticária crônica induzida (UCInd)*

Tipo de UCInd	Local do teste	Teste	Tempo de leitura	Teste positivo
Dermografismo sintomático	Antebraço ou parte superior das costas	Aplicar força mecânica moderada na pele com objeto de ponta romba, dermografômetro ou FricTest®	10 minutos	Urtica e prurido
Urticária ao frio	Antebraço	Aplicar cubo de gelo em saco plástico ou TempTest® (4 °C) por 5 minutos	10 minutos após o teste	Urtica
Urticária ao calor	Antebraço	Fonte de calor ou TempTest® (44 °C) por 5 minutos	10 minutos após o teste	Urtica
Urticária de pressão tardia	Antebraço, parte superior das costas, coxas, ou ombro	Colocar um peso no ombro ou antebraço (7 kg com alça de 3 cm de largura) por 15 minutos (Técnica de Warin)	6 horas após o teste	Angioedema e eritema
Urticária solar	Nádegas	UVA 6 J/cm² e UVB 60 mJ/cm², ou luz visível (projetor)	10 minutos após o test	Urtica
Urticária ou angioedema vibratório	Antebraço	Misturador Vortex por 10 minutos a 1000 rpm	10 minutos após o teste	Angioedema ou urtica
Urticária colinérgica	Teste 1: Bicicleta ergométrica ou esteira	Realizar exercício em bicicleta ergométrica ou esteira por, 30 minutos com aumento de 3 batimentos a cada minuto	Imediatamente e 10 minutos após o fim do teste	Pequenas urticas pelo corpo e prurido
	Teste 2: Banho quente	Ou tomar banho à 42 °C com monitor de temperatura. Continuar banho após a temperatura corporal aumentar ≥ 1 °C acima da temperatura basal		

* Adaptado de Magerl et al.⁵¹

9. Quais ferramentas de avaliação de qualidade de vida, controle e gravidade da urticária podem ser utilizadas em crianças?

Poucas ferramentas são validadas para uso em crianças, com exceção do questionário de qualidade de vida, que tem um modelo específico para essa faixa etária (CDLQI – Escore de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil).

O UAS7 (*Urticaria Activity Score* ou Escore de atividade da urticária, em sete dias), é uma ferramenta prospectiva que avalia diariamente a atividade da urticária durante sete dias antes da consulta, baseado no número de lesões e na intensidade do prurido. Devido à necessidade de preenchimento diário pelo paciente, o UAS7 foi validado apenas para maiores de 18 anos. Eventualmente pode ser usado em crianças maiores, com preenchimento auxiliado por responsável; porém sua interpretação deve ser feita com critério²⁶.

O *Urticaria Control Test* ou Teste de Controle da Urticária (UCT) avalia retrospectivamente o controle da urticária nas últimas quatro semanas por meio de quatro perguntas respondidas pelo paciente no momento da consulta. Também não foi validado em crianças, mas no estudo original foram incluídos pacientes com menos de 20 anos e pode ser utilizado em adolescentes bem instruídos^{27,28}.

Similar ao UAS7, o Escore de Atividade do Angioedema (AAS) é uma ferramenta de avaliação prospectiva apenas para angioedema, composta de cinco perguntas, que devem ser respondidas diariamente por quatro semanas consecutivas antes da consulta. Entretanto, foi validado apenas em adultos, e sua aplicabilidade em crianças pode ser um pouco mais complicada²⁹.

Os questionários de qualidade de vida em urticária (CU-QoL) e angioedema (AE-QoL) avaliam fatores do cotidiano, e podem ser aplicados durante a consulta. Ambos foram validados apenas em pacientes adultos^{30,31}. Entretanto, o Escore de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil (CDLQI) e a Escala de Gravidade de Prurido em Crianças e Adolescentes (ISS-Ped) foram criados para avaliar a qualidade de vida de crianças entre 4 e 16 anos, e a gravidade do prurido em crianças de 2 a 18 anos, respectivamente. Apesar de não serem específicas, essas escalas podem auxiliar no seguimento de crianças com UC^{32,33}.

10. Quais diagnósticos diferenciais devem ser pensados na criança com quadros urticariformes?

Nas crianças, sempre lembrar da urticária vasculite e das doenças autoinflamatórias.

Na urticária vasculite se observam lesões fixas, que duram mais de 24 horas no mesmo local, com sensação de queimação, prurido discreto e hiperpigmentação residual. Pode ser classificada como primária (idiopática) ou secundária a medicamentos, infecções e doenças reumatológicas. É subclassificada em normo e hipocomplementêmica; esta última com sintomas sistêmicos e associação com doenças reumatológicas. A biópsia cutânea é necessária para o diagnóstico^{34,35}.

Já as doenças autoinflamatórias devem ser suspeitadas principalmente quando há sintomas sistêmicos inflamatórios associados a febre persistente ou recorrente^{3,34}. A urticária é uma característica presente nas três síndromes periódicas associadas às criopirinas (Criopirinopatias). As criopirinopatias representam um espectro de três doenças que compartilham várias características, mas diferem em gravidade (em ordem crescente): Síndrome Familiar Inflamatória Associada ao Frio (FCAS), Síndrome Muckle-Wells e a Desordem Inflamatória Neonatal Multissistêmica (NOMID) ou Síndrome CINCA (crônico-infantil-neurológica-cutânea-articular). Os casos são caracterizados por episódios recorrentes de urticária neutrofílica (frequentemente o primeiro sintoma), associados a artralgia, mialgia, cefaleia, febre e perda auditiva neurosensorial. Acometimento ocular, como conjuntivite, ceratite e uveíte, pode ser observado nos três subtipos. As exacerbações do quadro podem ser desencadeadas por frio, pequenos traumas ou estresse, e a duração dos ataques varia de aproximadamente 12 horas (na FCAS) até 1 a 3 dias (na Muckle-Wells e CINCA/NOMID). No espectro mais grave (a CINCA/NOMID), o quadro inicia no período neonatal, com rash urticariforme, febre, artropatia com dismorfias, acometimento do sistema neurológico (como atraso do desenvolvimento, convulsões, hidrocefalia, meningite asséptica e elevação da pressão intracraniana), evoluindo para cronicidade na adolescência e idade adulta^{34,36}.

Apesar de não terem a urticária como característica marcante, as próximas síndromes devem ser lembradas durante a infância. Na febre familiar do mediterrâneo, os pacientes apresentam tipicamente uma placa eritemato-edematosas do tipo erisipeloide,

bem delimitada, uni ou bilateral, na superfície anterior dos membros inferiores. Além disso, apresentam episódios de febre alta recorrente por 1 a 3 dias, astenia, monoartrite de grandes articulações, dor abdominal e serosites. Na deficiência de mevalonato-quinase (Síndrome de Hiper-IgD), os níveis de IgD são tipicamente, mas não necessariamente, elevados, e diversos tipos de lesões cutâneas podem ocorrer, inclusive urticária. Os episódios de febre costumam iniciar antes dos quatro anos de vida, além de dor abdominal, diarreia, vômitos, serosite, cefaleia, poliartralgia, hepatoesplenomegalia e cefaleia. Na Síndrome Periódica Associada ao Receptor de TNF (TRAPS), a lesão cutânea mais típica é definida como um “eritema doloroso” (placa eritematosa centrífuga e migratória associada com mialgia). Porém, em algumas ocasiões, as lesões se apresentam como placas urticiformes que frequentemente deixam uma equimose no local, além de febre recorrente, dor abdominal, envolvimento musculoesquelético e ocular³⁶.

11. Qual é a estratégia de tratamento da UC nas crianças? Existem diferenças na resposta ao tratamento em relação aos adultos?

Segundo o consenso internacional, para crianças é indicado o mesmo esquema terapêutico dos adultos.

O tratamento da UC em crianças deve ser sempre realizado com anti-histamínicos (anti-H1) não-sedantes de 2ª geração (2ªG), de eficácia e segurança comprovadas na população pediátrica (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, rupatadina e bilastina)²¹. Assim como nos adultos, é recomendado iniciar o tratamento com anti-H1 de 2ªG em dose padrão, reavaliar o quadro em 2 a 4 semanas e, se não houver controle dos sintomas, duplicar ou até quadruplicar a dose (1º passo). Nos casos refratários aos anti-H1 de 2ªG em doses quadruplicadas, está indicada a associação com Omalizumabe (2º passo), autorizado no Brasil a partir dos 12 anos de idade para UCE, ou Ciclosporina (3º passo)¹.

Crianças com UCE atendidas em um centro de referência e excelência (UCARE) em São Paulo, mostraram melhor controle da doença (64,5%) e menor taxa de não resposta aos anti-H1 de 2ªG (23%), quando comparadas com adultos²⁰. Além disso, dados de crianças com UCE de regiões diferentes do Brasil (Sudeste e Nordeste) mostraram que a maioria delas (88,4%) apresentou controle dos sintomas com anti-

H1 de 2ªG (45% com dose padrão, 25% com dose duplicada, e 16% com dose quadruplicada)¹².

Nos casos refratários aos anti-H1 de 2ªG, uma série de 10 casos de crianças brasileiras com UCE em uso de Omalizumabe mostrou que a média de tempo de tratamento foi de 18,8 meses. Com relação à resposta ao Omalizumabe, 70% estavam controlados, 10% tiveram resposta parcial e 20% não responderam ao tratamento. Nenhuma criança manifestou evento adverso³⁷.

12. Qual é o prognóstico da urticária crônica na infância?

A UCE na criança é uma doença autolimitada com prognóstico favorável na maioria dos casos, com resolução espontânea em média de 83% até 2 anos de doença.

Em estudo recente, foram analisadas 250 crianças com UCE, com duração média de sintomas de 12 a 15 meses, taxa de remissão de 83% em 2 anos, e sem relação de pior prognóstico com a associação de atopia¹³. Em outro estudo, a taxa de remissão foi de 72% em até 5 anos. O maior risco de não remissão foi relacionado à maior gravidade da UCE³⁸. Em contrapartida, no Canadá, a taxa de resolução por ano da UCE em crianças foi baixa (10%), semelhante aos adultos¹⁰.

Idosos

1. Existem diferenças na apresentação clínica da UCE em comparação com adultos abaixo de 60 anos?

Os idosos apresentam doença com duração mais curta, menor associação com urticária crônica induzida (UCInd), angioedema, atopia e exacerbação por anti-inflamatórios não hormonais, além de menor positividade no teste do soro autólogo (TSA).

Nos Estados Unidos, a prevalência estimada de UCE em pacientes acima de 60 anos é 0,23%³⁹. Porém, um estudo coreano demonstrou um segundo pico de prevalência entre 70 e 79 anos, possivelmente devido à presença de comorbidades relacionadas à UC em maior frequência nesta faixa etária⁴⁰.

A predominância de UCE no sexo feminino é controversa nos idosos^{2,4,5}. Além disso, a duração da doença, associação com urticária crônica induzida (UCInd), presença de angioedema e a exacerbação

por AINES parece ser menor do que nos adultos abaixo de 60 anos⁴¹⁻⁴³. Os idosos com UCE apresentam doenças alérgicas com menor frequência. Contudo, há maior prevalência de hipertensão, diabetes, tireoidite de Hashimoto, insuficiência renal crônica e câncer nessa faixa etária^{42,44}. Além disso, em estudo espanhol, foi observada menor positividade do teste do soro autólogo entre os idosos, provavelmente devido à imunossenescênciia, além de eosinopenia nos exames laboratoriais e IgE total baixa⁴⁴.

2. Quais são os principais diagnósticos diferenciais de UCE nos idosos?

Os principais diagnósticos diferenciais da UCE nos idosos são: urticária induzida por medicamentos, UCInd, urticária vasculite, síndrome de Schnitzler, dermatite urticariforme e penfigoide bolhoso.

Nos idosos, um dos diagnósticos diferenciais importantes é a urticária induzida por medicamentos, decorrente de o uso de múltiplos fármacos ser frequente nessa faixa etária. O curso recorrente, a relação temporal com o uso da medicação, e o controle da urticária com a retirada são informações que auxiliam no diagnóstico. No entanto, é necessária a confirmação por testes cutâneos ou de provação para que medicações importantes não sejam trocadas por outras mais complexas sem real necessidade^{21,45}.

A dermatite urticariforme caracteriza-se pela presença de pápulas eritematosas, urticariformes, muitas vezes eczematosas, pruriginosas com distribuição simétrica, geralmente no tronco, de longa duração, ocorrendo com maior frequência em pacientes idosos⁴⁶.

O penfigoide bolhoso é uma doença frequente em maiores de 60 anos, que evolui com surgimento de bolhas tensas de conteúdo seroso ou hemático, localizadas principalmente em região inguinal, axilas, abdome e membros⁴⁷. As bolhas tipicamente se desenvolvem dentro de uma placa eritematosa e endurada. Porém, alguns pacientes podem apresentar múltiplas placas eritematosas urticariformes, sem a presença de bolhas, e com algum grau de prurido. Nesse estágio inicial, as lesões frequentemente apresentam aparência serpiginosa, e cerca de 10-35% dos pacientes evoluem com úlceras orais antes do surgimento das lesões cutâneas. O diagnóstico de penfigoide bolhoso requer biópsia cutânea, que demonstra infiltrado superficial de linfócitos e histiócitos com enriquecimento de eosinófilos classicamente associado com as bolhas subepidérmicas. No estudo

com imunofluorescência direta se observa depósito de C3 e IgG em padrão linear na membrana basal epidérmica⁴⁸.

A síndrome de Schnitzler é uma doença autoinflamatória adquirida rara. Os critérios diagnósticos essenciais incluem exantema urticariforme e gammopatia monoclonal IgM ou IgG, associada a febre recorrente acima de 38 °C sem qualquer outra causa, remodelamento ósseo anormal com ou sem dor óssea, infiltrado de neutrófilos na derme na biópsia de pele, leucocitose e/ou proteína C-reativa elevada³⁵. A idade de pico da síndrome de Schnitzler é na sexta década de vida, mas deve ser suspeitada a partir dos 40 anos nos pacientes com os critérios diagnósticos citados^{49,50}.

A urticária vasculite e a UCInd são outros diagnósticos diferenciais já discutidos anteriormente^{35,51}.

A urticária crônica pode estar relacionada à malignidade, mas desaparece após a cura do câncer, e essa associação é extremamente rara (estimada de 1/1.500 ou menos). Dois mecanismos possíveis podem ligar o câncer à ativação de mastócitos e UCE. O primeiro consiste na produção e liberação de sinais derivados do tumor ou estroma (como prostaglandinas, leucotrienos, fator de crescimento endotelial vascular, etc.) que promovem o acúmulo e ativação dos mastócitos; e o segundo, a produção e liberação de抗ígenos derivados do tumor e detectados pela IgE no sangue. Na prática, o rastreio de rotina para doenças malignas não é recomendado. Entretanto, existem quatro características da UCE que podem sugerir associação com câncer: (1) resistência aos anti-histamínicos, (2) início antes do diagnóstico do câncer (geralmente 2-8 meses); (3) resolução após o tratamento do câncer; e (4) recorrência se recidiva do câncer⁵². Além disso, é mandatório avaliar, pela história clínica, se há sinais e sintomas que indiquem a investigação, como febre e perda repentina de peso²¹.

3. Como realizar a abordagem diagnóstica do paciente com angioedema recorrente sem urticária com início após os 60 anos?

A abordagem diagnóstica do angioedema é igual em todas as idades, com ênfase nos medicamentos de uso contínuo e recorrente; duração, localização do angioedema e resposta ao tratamento; sinais e sintomas associados; história familiar de angioedema; exames laboratoriais e testes de provação de acordo com a suspeita clínica (Tabela 2).

Tabela 2

Avaliação diagnóstica complementar do angioedema recorrente sem urticária

Tipo de angioedema	Exames e procedimentos diagnósticos
<i>Angioedema histaminérgico</i>	
– Mediado por IgE	– Teste cutâneo de leitura imediata e dosagem sérica de IgE específica para alimentos, medicamentos e veneno de insetos
– Angioedema crônico espontâneo	– Hemograma, VHS/PCR
– Angioedema por AINH	– Teste de provocação
<i>Angioedema por bradicinina</i>	
	– C4, inibidor de C1 quantitativo e funcional, C1q
	– Teste genético

O angioedema desencadeado por medicamentos é uma causa relevante nos idosos, seja pela via da bradicinina ou por liberação de histamina. Na forma histaminérgica, os AINEs podem desencadear angioedema causado por um ou mais medicamentos com estrutura química diferentes, além de exacerbar a UCE. Esse tipo de angioedema tem evolução mais rápida e apresenta boa resposta aos anti-histamínicos e corticosteroides⁴⁵.

Na forma mediada pela bradicinina, está o angioedema por IECA e outros medicamentos envolvidos no metabolismo da bradicinina, como os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), estatinas, sacubitril, estrogênios, anti-androgênios e gliptinas. Nesses casos, o angioedema tem duração mais lenta, cerca de 3 a 5 dias, e resposta inadequada aos anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina. O IECA deve ser interrompido em todos os pacientes com angioedema recorrente, mesmo se o angioedema começou vários anos após o início do tratamento. As localizações mais frequentes do angioedema por IECA são face, língua, orofaringe e laringe^{45,53}.

O angioedema adquirido com deficiência do inibidor de C1 também ocorre predominantemente em adultos e idosos, podendo ser secundário a doenças linfoproliferativas, neoplasias e colagenoses, ou por autoanticorpos contra o inibidor de C1. Não é comum

os quadros de angioedema hereditário (AEH) iniciarem após os 60 anos, mas a doença pode ter começo mais precoce e o diagnóstico ser tardio⁵⁴.

4. Quais são os efeitos adversos esperados no tratamento da UCE nos idosos? Existe algum cuidado especial nessa faixa etária?

Os anti-H1 de 2ªG têm bom perfil de segurança, sendo pouco ou não sedantes, mas podem causar sonolência e efeitos anticolinérgicos em alguns pacientes, principalmente naqueles com insuficiência hepática e renal. Os efeitos adversos mais relacionados ao omalizumabe são dor no local de aplicação e cefaleia. Já para a ciclosporina, são hipertensão e nefrotoxicidade. O uso de corticosteroides deve ser restrito a períodos curtos, pelos efeitos adversos potencialmente graves em idosos, como hipertensão, obesidade, osteoporose, catarata e glaucoma.

Nos idosos, o uso de múltiplos medicamentos, tanto para a UCE quanto para as outras comorbidades, aliados às modificações fisiológicas associadas ao envelhecimento, podem interferir na farmacocinética e farmacodinâmica das drogas, alterando a resposta, aumentando a interação entre os medicamentos e seus efeitos adversos⁵⁵.

Os anti-H1 de 2^aG são o tratamento de primeira linha da UCE devido ao seu perfil de eficácia e segurança. Não é recomendada a utilização de anti-H1 de primeira geração devido aos efeitos anticolinérgicos e sedativos secundários à penetração no sistema nervoso central. Além disso, podem ocorrer efeitos adversos indesejáveis para o idoso, como retenção urinária, arritmias, vasodilatação periférica, hipotensão postural, midríase, mudanças de estado mental e risco de queda¹¹.

Nos casos de controle inadequado da urticária com dose padrão de anti-H1 de 2^aG por 2 a 4 semanas, a dose deve ser aumentada para até quatro vezes a recomendada em bula²¹. Apesar disso, existem poucos ensaios clínicos de eficácia e segurança em idosos que apoiam esta recomendação. Os anti-H1 de 2^aG são habitualmente não sedantes, mas em doses aumentadas podem causar sedação, principalmente a cetirizina, a loratadina e a rupatadina. Geralmente, seus efeitos sobre o sistema nervoso central não são exacerbados após a ingestão de álcool ou outros medicamentos psicotrópicos, mas é recomendada cautela no uso¹¹.

Não foi observada evidência de maior risco de cardiototoxicidade, mesmo com doses aumentadas de anti-H1 de 2^aG. Entretanto, nos idosos deve-se atentar para as condições de maior risco, como aumento do intervalo QT, doenças cardiovasculares, hipocalémia, hipomagnesemia, uso de medicamentos que causem prolongamento do intervalo QT ou inibição do metabolismo dos anti-H1 de 2^aG⁵⁶.

Geralmente, não é necessário ajuste da dose dos anti-H1 de 2^aG em idosos, exceto quando a medicação passa por extenso metabolismo hepático em paciente com insuficiência hepática, ou o medicamento é excretado pela urina em pacientes com insuficiência renal (Tabela 3). A bilastina é o único anti-H1 de 2^aG que não sofre metabolismo hepático. Porém, a cetirizina, levocetirizina e fexofenadina também são seguras devido à pequena metabolização pelo fígado. A via enzimática da desloratadina não é bem estabelecida, mas não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. A loratadina, por sua vez, tem passagem relevante pelo fígado e interação potencial com todos os inibidores das enzimas CYP3A4 e CYP2D6. Por isso, deve-se ter cautela com o uso em pacientes com doença hepática ou que usam medicamentos inibidores das enzimas citadas. Ademais, a loratadina é segura nos idosos e não requer ajuste de dose nessa faixa etária⁵⁵.

Na UCE refratária à dose quadruplicada de anti-H1 de 2^aG, está indicado adicionar omalizumabe na dose de 300 mg por via subcutânea a cada quatro semanas. Os efeitos adversos mais comuns são: dor no local de aplicação, cefaleia e artralgia. Não foi observada diferença na ocorrência de efeitos colaterais e resposta ao tratamento com o anti-IgE entre adultos menores de 60 anos e idosos em estudos de eficácia e segurança^{57,58}.

Nos pacientes que não respondem em até seis meses de tratamento com omalizumabe, deve-se considerar adicionar ciclosporina ao anti-H1 de 2^a G em dose quadruplicada^{1,21}.

A eficácia da ciclosporina na UCE foi demonstrada em estudos controlados com placebo, porém existe um risco significativo da ocorrência de efeitos adversos. Seu uso deve ser cauteloso em idosos, pois podem apresentar função renal reduzida e múltiplas comorbidades. Contudo, geralmente é um medicamento seguro quando utilizado em doses de 3 mg/kg por dia. As contraindicações absolutas ao seu uso no idoso são hipertensão arterial de difícil controle, disfunção renal e linfoma de células T. As contraindicações relativas são: hipertensão arterial controlada, infecção ativa, uso concomitante de outros imunossupressores, enxaqueca e gota⁴⁶.

Antes do início do tratamento, recomenda-se a realização de hemograma, função hepática e renal, ácido úrico, eletrólitos, lipidograma, parasitológico de fezes, urina I, sorologia para hepatites B e C, anti-HIV, PPD e radiografia de tórax. Durante o uso de ciclosporina, os níveis de pressão arterial sistêmica, função renal, hepática e eletrólitos devem ser monitorados mensalmente, pois os principais eventos adversos são a hipertensão arterial e a nefrotoxicidade. Podem ocorrer interações medicamentosas, com medicamentos que podem aumentar (diltiazem, verapamil, macrolídeos, amiodarona, antifúngicos, fluoxetina, corticosteroide, furosemida e diuréticos), ou reduzir (fenobarbital, carbamazepina) os níveis de ciclosporina no plasma. As vacinas com vírus vivos devem ser evitadas⁴⁶.

Nas exacerbações não responsivas aos anti-H1 de 2^aG, um curso rápido de corticosteroide (5-10 dias) pode ser indicado. Contudo, o uso prolongado do corticosteroide sistêmico não é recomendado pelo risco de efeitos adversos potencialmente graves em idosos, como hipertensão, obesidade, osteoporose, catarata e glaucoma⁵⁹.

Tabela 3

Recomendações para o uso de anti-H1 de segunda geração nos idosos com insuficiência hepática e renal*

Medicamentos	Insuficiência renal (IR)	Insuficiência hepática (IH)	Comentários adicionais
Bilastina	Não é necessário ajuste de dose	Não é necessário ajuste de dose	O uso concomitante de medicamentos inibidores da glicoproteína P deve ser evitado na com IR moderado e grave. Não foi observada cardiototoxicidade mesmo com dose aumentada
Cetirizina	Necessário ajuste de dose de acordo com a função renal. Contraindicado na IR grave	Não é necessário ajuste de dose	Cautela em pacientes com epilepsia, com predisposição a retenção urinária e uso concomitante de álcool e medicamentos depressores do sistema nervoso central (SNC) Não foi observada cardiotoxicidade mesmo com dose aumentada
Desloratadina	Cautela na IR grave	Não é necessário ajuste de dose	Não foram observados efeitos adversos com o uso concomitante de álcool e medicamentos depressores do SNC Não foi observada cardiotoxicidade mesmo com dose aumentada
Ebastina	Não é necessário ajuste de dose	Cautela em pacientes com IH leve a moderada. Não exceder 10 mg/dia. Contraindicado na IH grave	Cautela em paciente com risco cardíaco como hipopotassemia, prolongamento intervalo QT, em tratamento com medicamentos que causem prolongamento de QT ou inibam a enzima hepática P450 3A4, como antifúngicos e macrolídeos
Fexofenadina	Não é necessário ajuste de dose	Atenção pois os dados são limitados	Não foi observada cardiotoxicidade mesmo com dose aumentada
Levocetirizina	Necessário ajuste de dose de acordo com a função renal. Contraindicado na IR grave	Não é necessário ajuste de dose	Não foi observada cardiotoxicidade mesmo com dose aumentada
Loratadina	Não é necessário ajuste de dose	Cautela na IH grave (reduzir dose inicial)	Não foi observada cardiotoxicidade mesmo com dose aumentada
Rupatadina	Contraindicado na IR	Contraindicado na IH	Interação com uso concomitante de cetoconazol e eritromicina Não foi observada cardiotoxicidade mesmo com dose aumentada

* Adaptado de Ventura et al.⁵⁵

Gestantes e lactantes

1. A urticária tende a melhorar ou piorar durante a gestação?

Acredita-se que a urticária pode melhorar durante a gestação, porém mais estudos são necessários.

A urticária não é uma doença da gravidez e, portanto, tem comportamento semelhante ao das pessoas não gestantes acometidas. Sabe-se que a urticária não é teratogênica, não afeta o desenvolvimento fetal e não altera o trabalho de parto⁶⁰. O principal gatilho das crises é o estresse, e são mais frequentes nos 1º e 3º trimestre da gestação. Um estudo multicêntrico internacional (PREG-CU) sugere haver uma melhora da urticária durante a gravidez. Neste estudo, 288 mulheres gestantes responderam por questionário sobre a evolução da urticária durante a gestação. Cerca de metade das gestantes afirmaram que houve melhora dos seus sintomas, 28,9% apontaram não ter havido alteração e 20% disseram que houve piora. Após o parto, 43,8% das pacientes permaneceram com sintomas iguais, houve uma piora em cerca de 37%, e melhora em menos de 20%⁶¹.

2. Os anti-H1 2^aG estão indicados para tratamento neste grupo? É seguro aumentar a dose?

Sim, alguns anti-H1 de 2^a geração são categoria B e podem ser indicados na gestação, porém o aumento da dose deve ser realizado com cautela.

Qualquer medicamento sistêmico deve ser prescrito com cuidado em grávidas, principalmente durante o primeiro trimestre. Não há relato de defeitos congênitos em mulheres que usaram anti-H1 de 2^aG durante a gestação. Apesar da segurança da medicação ainda não ser totalmente estabelecida em gestantes, os anti-H1 de 2^aG de categoria B são os mais indicados (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, bilastina). Em relação ao aumento da dosagem destes anti-H1, não há estudos de segurança e devem ser usados com cautela no período da gestação. Além disso, no caso da loratadina, deve-se lembrar que a droga é metabolizada no fígado e doses aumentadas não são indicadas (o que não se aplica à desloratadina)¹.

3. Existe algum efeito adverso dos anti-H1 2^aG na produção do leite materno?

Não, mas os anti-histamínicos podem ser excretados pelo leite. Portanto, apenas os de segunda geração estão indicados na lactante.

Os medicamentos atravessam o epitélio alveolar mamário e são excretados pelo leite materno. Os anti-H1 de 2^aG são os mais indicados para as mulheres que estão amamentando, devido às suas propriedades não sedantes. A maioria deles é classificada como “compatíveis” na Categoría de Lactação de Hale, ou seja, são medicamentos sem relato de efeitos adversos sobre o lactente em estudos controlados com mulheres que amamentam. São eles: cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina e loratadina⁶²⁻⁶⁴.

4. É seguro usar omalizumabe durante a gestação?

Sim. O omalizumabe não é embriotóxico, teratogênico, não causa anomalias para o feto, e parece ser uma alternativa segura e eficiente para a gestante.

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, amplamente usado como medicação complementar na asma grave e urticária crônica que não respondem à medicação usual. Vários estudos mostram que seu uso é seguro na gestação. Não é embriotóxico, nem teratogênico e não causa anomalias congênitas^{21,65}. Relatos de casos de mulheres que usaram omalizumabe antes e durante a gestação demonstraram que os bebês nasceram a termo e tiveram desenvolvimento normal^{66,67}. Além disso, já foi usado em macacas gestantes, em doses até 10 vezes a recomendada nos seres humanos, sem mostrar danos ou prejuízo ao feto⁶⁸. Embora não tenha sido aprovado para o tratamento de urticária na gravidez, parece ser uma alternativa segura e eficiente em pacientes refratárias ao tratamento convencional⁶⁷.

5. Existe diferença na resposta ao tratamento comparado com as pacientes não gestantes?

Não. A gestação não interfere na resposta ao tratamento da urticária. O fluxograma de tratamento da urticária é o mesmo recomendado em outros grupos de pacientes.

A maioria das diretrizes nacionais e internacionais recomenda o mesmo fluxograma de tratamento da urticária em gestantes e não gestantes. Porém, há escassez de publicações científicas que abordam o

manejo da urticária neste grupo, e a segurança das medicações não foi completamente estabelecida. De toda forma, é recomendado o uso da menor dose necessária para o controle completo da urticária e, semelhante a outros grupos, o objetivo do tratamento na gestação é atingir o total controle da doença^{11,21}. Os dados a respeito do comportamento da urticária durante a gestação também são escassos, mas a UC parece ter maior probabilidade de melhora do que piora durante a gestação⁶¹. Além disso, nenhum estudo mostrou, até o momento, que a UC na gestação é mais refratária ao tratamento²¹.

6. É seguro usar corticosteroides em gestantes/lactantes não responsivas ao tratamento com anti-histamínicos?

Se usados por curtos períodos de tempo, os corticosteroides são considerados seguros em gestantes e lactantes. Porém, estas medicações não são recomendadas para uso rotineiro na urticária em todos os pacientes, independentemente da gestação ou amamentação.

O uso dos corticosteroides sistêmicos, devido ao seu perfil de segurança, está restrito ao controle de exacerbações, não somente em gestantes, mas em todos os pacientes com urticária, e não deve ser prescrito para uso prolongado. Nestas situações, um curso curto de corticosteroides na dose usual anti-inflamatória pode ser usado, esporadicamente, para reduzir a duração e a atividade da doença. A suspensão gradual é desnecessária. Portanto, os corticosteroides não são alternativa terapêutica aos anti-histamínicos na urticária crônica^{69,70}.

Os corticosteroides são usados no controle de várias doenças durante a gestação, e o seu uso parece ser seguro, principalmente por curtos períodos. Apesar de improvável nestas situações, existe o risco de associação potencial com diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, insuficiência adrenal neonatal, e baixo peso ao nascimento. Assim, o benefício do seu uso deve ser maior que os potenciais riscos.

Pequenas quantidades de corticosteroides, como prednisona e prednisolona, são excretadas no leite. Apesar disso, é considerado seguro o uso de corticosteroide sistêmico durante a lactação; contudo recomenda-se atrasar a amamentação por algumas horas após a dose diária do corticosteroide para minimizar possíveis riscos^{11,60}.

7. Quais os principais diagnósticos diferenciais da UCE durante a gestação?

As pápulas e placas pruriginosas urticariformes da gestação (PPUG), a erupção atópica da gestação, o penfigoide gestacional, a colestase intra-hepática da gestação e a psoríase pustular da gestação são as dermatoses que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da urticária na gestação.

Os diagnósticos diferenciais da urticária devem ser considerados em todos os pacientes, inclusive na gestação^{21,34}.

A gestação é um período caracterizado por alterações dermatológicas, com algumas dermatoses específicas desta condição, bem como o prurido sem lesão. A urticária até pode ocorrer durante, mas não é específica da gestação. As dermatoses da gestação são raras e não existem testes adequados para o diagnóstico, dificultando o seu manejo. As principais manifestações cutâneas e o risco materno-fetal das dermatoses da gestação estão descritas nas Tabelas 4 e 5, respectivamente^{11,60,71,72}.

A dermatite autoimune à progesterona é uma doença rara, recorrente e que acomete mulheres em idade fértil. As manifestações cutâneas são polimórficas, variando desde lesões eczematosas, vesículo-papulares ou semelhantes ao eritema multiforme, podendo haver uma fase transitória urticariforme. Por isso, deve ser considerada no diagnóstico diferencial da urticária na gestação^{60,72}.

Sempre que houver dúvida diagnóstica, é interessante orientar as pacientes a fotografarem as lesões para ajudar a elucidar o quadro⁶⁰. Adicionalmente, em todo paciente diagnosticado com urticária e resposta inadequada a altas doses de anti-histamínicos deve-se aventar um possível diagnóstico diferencial^{11,21}.

Conclusão

Clinicamente, a urticária crônica se apresenta com quadro clínico bem definido, que permite sua identificação independente da faixa etária. Entretanto, alguns diagnósticos diferenciais devem ser lembrados em grupos específicos de pacientes, especialmente se há outros sintomas associados ou se as lesões não apresentam as características típicas. Apesar da carência de estudos robustos em determinados grupos de pacientes, o tratamento recomendado não difere do restante da população com urticária e

segue o mesmo fluxograma proposto no consenso internacional.

Conflito de interesses

Eli Mansour: *speaker*, apoio para eventos e assessoria científica da Novartis®, CSL Behring®, Takeda®

e Sanofi®. Regis Albuquerque Campos: *speaker*, participante do *advisory board* e de pesquisa clínica para Novartis®. Solange Oliveira Rodrigues Valle: *speaker*, consultoria e pesquisa para Novartis®. Luis Felipe Chiaverini Ensina: pesquisa clínica, *advisory board* e *speaker* para Novartis® e Sanofi®; *advisory board* e *speaker* para Abbvie®; *speaker* para Mantercorp®.

Tabela 4

Manifestações cutâneas das dermatoses específicas da gestação*

Dermatose gestacional	Manifestações cutâneas
Pápulas e placas pruriginosas urticariformes da gestação (PPUG)	Inicialmente lesões pequenas, urticariformes, papulares e fixas, com a coalescência progressiva se tornam placas. Adicionalmente, podem apresentar alterações e eczematosas, vesículas, ou lesões em alvo
Erupção atópica da gestação	Pode apresentar lesões eczematosas ou papulares. O tipo eczematoso afeta as áreas típicas da dermatite atópica como face, pescoço e áreas flexoras. No segundo tipo, as lesões papulares, com pápulas pequenas eritematosas, ocorrem nas extremidades e no tronco
Penfigoide gestacional	Na fase aguda, as erupções são pápulas, placas, vesículas e bolhas urticariformes e intensamente pruriginosas, no início no abdome e depois acometem as extremidades. Em estágios mais tardios, as vesículas e as bolhas predominam, poupando a face, mucosas, palmas e plantas
Colestase intra-hepática da gestação	Prurido cutâneo de início súbito, no segundo e terceiro trimestre, incluindo as palmas e plantas. Ausência de lesões primárias, e com a progressão pode ter alterações secundárias, variando de escoriações leves a prurigo nodular grave
Psoríase pustular da gestação	Placas simétricas eritematosas com pústulas estéreis nas margens das placas. Sintomas constitucionais associados frequentemente presentes e incluem mal-estar, febre, delírio, diarreia, vômitos e tetania

* Adaptado de Peroni et al.⁷² e Lehrhoff et al.⁷¹

Tabela 5

Dermatoses específicas da gestação e o risco materno e fetal associado*

Dermatose gestacional	Risco materno	Risco fetal
Pápulas e placas pruriginosas urticariformes da gestação (PPUG)	Não há	Não há
Erupção atópica da gestação	Não há	Não há
Penfigoide gestacional	Maior risco de doença de Graves a longo prazo	Parto prematuro, baixo peso ao nascimento
Colestase intra-hepática da gestação	Indução do trabalho de parto, cálculos de colesterol e colestáticos, esteatorreia, e hemorragia intraparto	Mecônio no líquido amniótico, parto prematuro, morte fetal intrauterina
Psoríase pustular da gestação	Sintomas constitucionais, hipocalcemia com tetania, convulsões	Morte fetal intrauterina, natimorto, morte neonatal

* Adaptado de Lehrhoff et al.⁷¹**Referências**

- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The International EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
- Ensina LF, Valle SOR, Campos RA, Agondi R, Criado P, Bedrikow RB, et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(4):382-92.
- Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1152-61.
- Cetinkaya PG, Soyer O, Esenboga S, Sahiner UM, Teksam O, Sekerel BE. Predictive factors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(5):484-90.
- Guo C, Saltoun C. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):437-40.
- Minasi D, Manti S, Chiera F, Licari A, Marseglia GL. Acute urticaria in the infant. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(S26):49-51.
- Sabroe RA. Acute Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):11-21.
- Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G, et al. Management of chronic urticaria in children: A clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):1-25.
- Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(2):423-32.
- Netchiporuk E, Saserville D, Moreau L, Habel Y, Rahme E, Ben-Shoshan M. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with Chronic Urticaria. *JAMA Dermatology*. 2017;153(12):1236-42.
- Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1866-74.
- Brandão L, Araujo C, Moura AC, Brusky D, Dela Bianca AC, Camelo-Nunes I, et al. Chronic urticaria in children: a real-life study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):AB25.
- Lachover-Roth I, Rabie A, Cohen-Engler A, Rosman Y, Meir-Shafrir K, Confino-Cohen R. Chronic urticaria in children – New insights from a large cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):999-1005.
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzter O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772-81.
- Schmetzter O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876-82.
- Barzilai O, Ram M, Shoefeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6):636-43.
- Sahiner UM, Civalek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: Etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):224-30.
- Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola C, Agostinis F, et al. Aetiological Factors Associated with Chronic Urticaria in Children: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(3):268-72.

19. Azkur D, Civelek E, Toyran M, Misirlioglu ED, Erkoçoglu M, Kaya A, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(6):450-7.
20. Ensina LF, Bastos PGA, de Lacerda AE, de Araujo CA, Camelo-Nunes I, Solé D. Comments on Balp et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(6):669-70.
21. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(7):1393-414.
22. Miles LM, Gabrielli S, Le M, Netchiporuk E, Baum S, Greenberger S, et al. Clinical Characteristics, Management, and Natural History of Chronic Inducible Urticaria in a Pediatric Cohort. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(8):757-64.
23. Bal F, Kahveci M, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. Chronic inducible urticaria subtypes in children: Clinical features and prognosis. *Genuneit J, editor. Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):146-52.
24. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M. Classification of angioedema by endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(6):1142-3.
25. Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric Angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(9):60.
26. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. The Urticaria Activity Score - Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1185-90.
27. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 May;133(5):1365-72, 1372.e1-6.
28. Valle SOR, Dortas-Junior SD, Dias GAC, Motta AA, do-Amaral CSF, Martins EAPR, et al. Ferramentas para avaliação e acompanhamento da urticária crônica. *Arq Asma, Alerg e Imunol.* 2018;2(2):209-24.
29. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy.* 2013;68(9):1185-92.
30. Baidarini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy.* 2005;60(8):1073-8.
31. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy.* 2012;67(10):1289-98.
32. Prati C, Comparin C, Catucci Boza J, Ferreira Cestari T. Validação para o português falado no Brasil do instrumento Escore da Qualidade de Vida na Dermatologia Infantil (CDLQI). *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2010;38(6):229-33.
33. Bruscky DMV, Melo ACCDB, Sarinho ESC. Cross-cultural adaptation and validation of the itching severity scale in children and adolescents with atopic dermatitis. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35(3):244-51.
34. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticular Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1162-70.
35. Zuberbier T, Maurer M. Urticular Vasculitis and Schnitzler Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):141-7.
36. Hernández-Ostiz S, Prieto-Torres L, Xirotagaros G, Noguera-Morel L, Hernández-Martín, Torrelo A. Autoinflammatory Diseases in Pediatric Dermatology-Part 1: Urticaria-like Syndromes, Pustular Syndromes, and Mucocutaneous Ulceration Syndromes. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(7):609-19.
37. Japiassu LG, Bastos PGA, Araújo CA, Camelo-Nunes I, Solé D, Ensina LF. Omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea em pacientes pediátricos: série de casos. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):78.
38. Cortellazzo Wiel L, Conversano E, Giangreco M, Fagotto L, Genovese MRL, Badina L, et al. Natural history and predictors of recovery in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):201-4.
39. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):152-6.
40. Kim BR, Yang S, Choi JW, Choi CW, Youn SW. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: A nationwide population-based study. *J Dermatol.* 2018;45(1):10-6.
41. Chuamanochan M, Kulthanak K, Tuchinda P, Chularojanamonti L, Nuchkull P. Clinical features of chronic urticaria in aging population. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2016;34(3):201-5.
42. Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly. *Int J Dermatol.* 2013;52(11):1387-91.
43. Ban G-Y, Kim M-Y, Yoo H-S, Nahm D-H, Ye Y-M, Shin Y-S, et al. Clinical features of elderly chronic urticaria. *Korean J Intern Med.* 2014;29(6):800.
44. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatology.* 2019;29(6):627-35.
45. Longhurst HJ, Gonçalo M, Godse K, Ensina LF. Managing Chronic Urticaria and Recurrent Angioedema Differently with Advancing Age. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2186-94.
46. Valle SOR, Motta AA, Amaral CS, Ensina LFC, Mallozi MC, Spengler MG, et al. What is new in chronic spontaneous urticaria? *Brazilian J Allergy Immunol.* 2016;4(1):9-25.
47. França AT, Valle SOR. Urticária e angioedema: diagnóstico e tratamento. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2014.
48. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2008;100(3):181-8.
49. Gellrich FF, Günther C. Schnitzler syndrome. *Hautarzt.* 2019 Jun 5. English. doi: 10.1007/s00105-019-4434-4.
50. Zuberbier HCT, Maurer M. Urticular Vasculitis and Schnitzler Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):141-7.
51. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA 2 LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780-802.
52. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Jensen-Jarolim E, Maurer M. Very rarely chronic urticaria can be caused by cancer and if so, resolves with its cure. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(9):1925-6.
53. Faisant C, Armengol G, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Villier C, Lévesque H, et al. Angioedema Triggered by Medication Blocking the Renin/Angiotensin System: Retrospective Study Using the French National Pharmacovigilance Database. *J Clin Immunol.* 2016;36(1):95-102.
54. 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 e Imunol.* 2017;1(1):23-48.
55. Ventura MT, Cassano N, Romita P, Vestita M, Foti C, Vena GA. Management of Chronic Spontaneous Urticaria in the Elderly. *Drugs Aging.* 2015;32(4):271-82.
56. Cataldi M, Maurer M, Taglialatela M, Church MK. Cardiac safety of second generation H1 antihistamines when updosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(12):1615-23.
57. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Canonica WG, Detoraki A, Baidarini I, et al. Omalizumab in elderly patients with chronic spontaneous urticaria: An Italian real-life experience. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018;120(3):318-23.

58. Martina E, Damiani G, Grieco T, Foti C, Pigatto PDM, Offidani A. It is never too late to treat chronic spontaneous urticaria with omalizumab: Real-life data from a multicenter observational study focusing on elderly patients. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14841.
59. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):599-614.
60. Lawlor F. Urticaria and Angioedema in Pregnancy and Lactation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):149-56.
61. Kocatürk E, Al Ahmad M, Krause K, Gimenez Arnau AM, Thomsen SF, Conlon N, et al. Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG CU UCARE study. *Allergy.* 2021;76(10):3133-44.
62. Hale TW. Medications and mother's milk. 15^a ed. Center IR, ed. Pharmasoft Publishing; 2012. p. 352-2519.
63. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):401-e1-401.e14.
64. Giugliani ERJ, Vieira GO, Elias CLLF, Closs CTK, Issler RM da S, Alves RMNR, et al. Uso de medicamentos e outras substâncias pela mulher durante a amamentação. *Soc Bras Pediatr Dep Cient Aleitamento Matern.* 2017;4:1-18.
65. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100546.
66. Losappio LM, Mirone C, Schroeder JW, Scibilia J, Balossi L, Pastorrello EA. Omalizumab Use in Chronic Spontaneous Urticaria during Pregnancy and a Four Years' Follow-Up: A Case Report. *Case Rep Dermatol.* 2020;12(3):174-7.
67. Ensina L, Cusato-Ensina A, Camelo-Nunes I, Solé D. Omalizumab as Third-Line Therapy for Urticaria During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(5):326-7.
68. Cuervo-Pardo L, Barcena-Blanch M, Radojicic C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48(4):145-6.
69. Melo JML, Borges LV, França AT, Dias GA, Ensina LFC, Agondi RC, et al. Guia prático do tratamento com omalizumabe para urticária crônica espontânea. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(3):289-99.
70. Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M, et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J Int.* 2021;30(2):64-75.
71. Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther.* 2013;26(4):274-84.
72. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticular lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):541-55.

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

Correspondência:
Larissa Silva Brandão
E-mail: larissbrando@gmail.com

Guia prático de urticária aguda

Practical guide to acute urticaria

Carolina Tavares de Alcântara¹, Daniela Farah Teixeira Raeder², Fernanda Lugao Campinhos³, Larissa Silva Brandão⁴, Régis de Albuquerque Campos⁵, Alfeu Tavares França⁶, Rozana de Fátima Gonçalves⁷, Eli Mansour⁸, Janaina Michelle Lima Melo⁹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹⁰, Gabriela Andrade Dias¹¹, Leila Vieira Borges Trancoso-Neves¹², Rosana Câmara Agondi¹³, Luis Felipe Chiaverini Ensina⁴

RESUMO

A urticária aguda é uma causa frequente de consulta com alergistas, caracterizada por urticas e/ou angioedema. Embora autolimitada e benigna, pode causar desconforto significativo e raramente representar uma doença sistêmica grave ou reação alérgica com risco de vida. Nesta revisão, elaborada pelo Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, foram abordadas as principais questões referentes ao tema para auxiliar o médico especialista e generalista.

Descritores: Urticária, angioedema, diagnóstico, terapêutica.

ABSTRACT

Acute urticaria is a frequent cause of consultations with allergists, being characterized by wheals and/or angioedema. Although self-limited and benign, it may cause significant discomfort and uncommonly represent a serious systemic disease or life-threatening allergic reaction. In this review prepared by the Urticaria Scientific Department of the Brazilian Association of Allergy and Immunology, the main questions about this topic are addressed to help specialists and general practitioners.

Keywords: Urticaria, angioedema, diagnosis, therapeutics.

Introdução

Define-se urticária como uma condição caracterizada pelo aparecimento de urticas, angioedema ou ambos. A urticária é classificada de acordo com o tempo decorrido desde o início das manifestações clínicas, sendo considerada aguda quando os si-

nais e sintomas persistem por menos do que seis semanas^{1,2}. Por sua alta prevalência – uma em cada cinco pessoas apresentam pelo menos um episódio em algum momento da vida – é fundamental que aspectos relacionados aos mecanismos, diagnóstico

1. DermAlergo Clinic - Belém, PA, Brasil.
2. Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Unidade de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
3. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Centro de Referência em Asma, Alergia e Imunologia - Vitória, ES, Brasil.
4. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
5. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico e Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.
6. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Presidente Vitalício ASBAI. Professor Livre Docente - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
7. Alergodiagnóstico - Belo Horizonte, MG, Brasil.
8. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Alergia e Imunologia, Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.
9. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Serviço de Alergia e Imunologia - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
10. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
11. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Ambulatório de Urticária - Salvador, BA, Brasil.
13. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 26/02/2022, aceito em: 06/03/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):214-24.

e tratamento das urticárias agudas sejam bem conhecidos por todos os profissionais que se deparam com estes pacientes². Este artigo tem como objetivo revisar questões importantes relacionadas às urticárias agudas, frequentemente presentes na prática clínica do especialista e do generalista.

Quais os principais desencadeantes das urticárias agudas?

Na Tabela 1 são destacadas as causas ou gatilhos comuns de urticária aguda, que devem ser identificados por uma história detalhada e eliminados, se possível³. Em 30% a 50% dos casos, não é possível identificar uma causa específica para a urticária aguda, sendo esta classificada como idiopática⁴. No entanto, este talvez não seja o termo mais adequado, uma vez que parte dos casos evolui para a forma crônica, cujo mecanismo autoimune é atualmente bem descrito^{5,6}.

A prevalência de diferentes etiologias varia entre diferentes grupos etários. Na infância é comum a associação da urticária aguda com alimentos e/ou medicamentos, levando frequentemente a restrições alimentares e suspensão das medicações. No entanto, em mais de 40% dos casos são infecções virais leves do trato respiratório superior as causas mais frequentes de urticária aguda em crianças³. Em alguns pacientes, é a combinação de infecções virais e a ingestão de medicamentos que desencadeia a urticária⁵.

No geral, em 9% a 27% dos casos, medicamentos como antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e inibidores da enzima de conversora de angiotensina (iECA) são amplamente relacionados aos casos de urticária aguda, sendo a principal causa em adultos. Na faixa etária pediátrica, os antibióticos e AINEs que costumam ser prescritos durante infecções, são frequentemente relatados, enquanto em idosos, especificamente os AINEs, são os medicamentos mais implicados na urticária⁷.

O papel dos medicamentos como causa de urticária aguda em crianças pode estar superestimado, uma vez que há dados na literatura evidenciando que, após uma investigação adequada, mais de 90% das crianças com história plausível de alergia a medicamentos foram capazes de tolerar o medicamento suspeito⁶.

A urticária aguda induzida por alimentos é principalmente mediada por imunoglobulina E (IgE) e, portanto, os sintomas ocorrem de alguns minutos a 2 horas após a ingestão, e menos de 7% de todos os casos de urticária em vários estudos, foram associados aos alérgenos alimentares⁶. Em uma variante, a urticária aguda pode se desenvolver apenas quando o exercício físico é realizado, geralmente 2 a 3 horas após o contato com o alimento causador⁷.

Em crianças pequenas, o alimento mais frequentemente responsável é o leite de vaca, seguido do ovo, amendoim, soja e trigo (dependendo da área geográfica estudada); enquanto em crianças mais

Tabela 1

Principais causas de urticária aguda

- Infecções: virais, bacterianas e parasitária
- Alimentos: leite de vaca, ovos, amendoim, soja, trigo, peixes, frutos do mar, nozes e frutas
- Medicamentos: AINEs, antibióticos e iECA
- Estímulos físicos
- Venenos de insetos himenópteros
- Idiopática

velhas e adultos, os alérgenos alimentares mais comuns são peixes, frutos do mar, nozes e frutas⁵.

Por ser autolimitada, uma investigação diagnóstica extensa não é necessária nas urticárias agudas em geral. Testes específicos (dosagem de IgE específica, teste cutâneo com alérgenos suspeitos e/ou teste de provação) devem ser realizados apenas se houver um potencial desencadeante fortemente sugerido pela história clínica do paciente².

Quais os possíveis mecanismos etiopatogênicos envolvidos na urticária aguda?

Em todos os pacientes com urticária a formação de urticas pruriginosas, assimétricas e transitórias, associadas ou não ao angioedema, ocorrem devido à desgranulação dos mastócitos da pele e aos efeitos da histamina e outros mediadores pró-inflamatórios liberados neste processo^{2,8,9}. Os mastócitos cutâneos estão localizados principalmente em torno dos vasos sanguíneos e nervos sensoriais da derme papilar superior, derme profunda e tecido subcutâneo¹⁰.

Diversos desencadeantes de urticária aguda como medicamentos, venenos de insetos, látex e alimentos podem ativar os mastócitos por mecanismo de hipersensibilidade tipo I (mediado por IgE). Entretanto, existe uma variedade de mecanismos que não envolvem a participação da IgE, mas que podem ativar os mastócitos causando urticária. Entre eles, incluem-se: receptores X2 acoplados à proteína G relacionados à Mas (MRGPRX2), receptores de peptídeo N-formil (RPF) e receptores de C3a e C5a¹¹. As principais moléculas que se ligam ao receptor MRGPRX2 e induzem a ativação de mastócitos são a substância P, peptídeo intestinal vasoativo e uma série de medicamentos (quinolonas como ciprofloxacino e levofloxacino; bloqueadores neuromusculares como atracúrio e rocurônio; icatibano, dentre outros)¹¹⁻¹⁵. Enquanto os ligantes para o RPF são N-formiloligopeptídeos gerados por bactérias, sendo o N-formil-metionil-leucil-fenilalanina o mais potente e mais conhecido^{11,16}.

Em resposta a uma série de fatores etiológicos, complexos imunes podem ser formados ativando o complemento com a geração de C3a e C5a (anafilatoxinas), que se ligam aos seus respectivos receptores (receptor C3a e C5a) presentes na membrana dos mastócitos ativando-os^{11,17}. Outros receptores, como os receptores do tipo Toll (TLRs - *Toll-like receptors*), que são capazes de reconhecer produ-

tos de uma gama de microrganismos, também são expressos em mastócitos e podem levar à ativação destas células, sem o envolvimento de mecanismos de hipersensibilidade do tipo I^{11,18}. Além disso, os peptídeos antimicrobianos derivados da pele, como beta-defensinas e catelicidinas, podem ativar os mastócitos liberando seus mediadores e induzir a síntese da citocina pruritogênica IL-31^{11,19}.

Assim, uma vez ativados, os mastócitos desgranulam e liberam grânulos citoplasmáticos, que contêm histamina, proteases e outros mediadores da inflamação que ativam os nervos sensoriais da pele levando ao prurido, ou mesmo à sensação de queimação e ardor na pele. Além disso, a histamina age nos vasos sanguíneos, promovendo vasodilação, que clinicamente se traduz por eritema e calor local, e induz o extravasamento do plasma, levando ao edema tecidual que dá origem às urticas e ao influxo de células do sistema imune como basófilos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T e outras células. Após a sua desgranulação, os mastócitos cutâneos produzem e secretam mediadores neoformados como as prostaglandinas, leucotrienos, fator de ativação plaquetária e diversas citocinas (IL3, IL4, IL5, IL13, TNF, MIP-1 α , GM-CSF, dentre outras). Todos esses mediadores, juntamente com as células imunes, irão contribuir para a resposta inflamatória induzida pela desgranulação, com consequente formação de novas urticas e/ou angioedema²⁰.

Quando restringir o uso de AINEs em pacientes com urticária aguda?

Urticária e angioedema são as principais manifestações clínicas associadas às reações de hipersensibilidade por drogas na América Latina, e os AINEs a classe mais frequentemente envolvida²¹. Dessa forma, sempre que estamos diante de um caso de urticária aguda, é muito importante avaliar se o paciente fez uso deste tipo de medicação nas 24 horas que antecederam o início dos sintomas².

As reações de hipersensibilidade aos AINEs podem ocorrer por mecanismos IgE-mediados, embora sejam menos frequentes. Nestes casos, os sintomas aparecem rapidamente (em até 2 horas) após a exposição a um AINE específico, e não devem ser reproduzidos ao se utilizar uma droga de outro grupo químico. A dipirona, um derivado pirazólico, é a droga mais relacionada com reações que envolvam um mecanismo IgE-específico. Assim, indivíduos com hipersensibilidade seletiva à dipirona não devem

apresentar sintomas ao utilizar drogas de outros grupos químicos, como o ibuprofeno (derivado do ácido arilpropiónico) ou diclofenaco (derivado do ácido heteroarilacético)^{22,23}.

Na maioria das vezes, no entanto, as reações ocorrem por mecanismos não-imunológicos e, portanto, inespecíficos, relacionados à inibição da enzima cicloxigenase (COX). Assim, quanto mais potente for a inibição da COX, maior o risco de reação, independente do grupo químico. As reações por este mecanismo podem ser um pouco mais tardias, ocorrendo em até 24 horas após o uso da medicação. Inibidores fracos da COX (paracetamol) ou seletivos/preferenciais da COX-2 (etoricoxibe e nimesulida, respectivamente), são geralmente tolerados pela maior parte destes pacientes^{22,23}. A identificação do mecanismo envolvido na reação é de fundamental importância para a prevenção de episódios futuros, mas a investigação só deve ser feita após a resolução completa da urticária, uma vez que os anti-histamínicos e eventualmente os corticosteroides utilizados no tratamento interferem diretamente no resultado dos testes.

Os AINEs além de causarem episódios de urticária, podem exacerbar uma urticária em curso, provavelmente por este mesmo mecanismo de inibição da COX. Até 30% dos pacientes com UCE podem apresentar piora dos sintomas com o uso de algum inibidor forte da COX, mas dados relacionados à piora em quadros de urticária aguda são limitados².

De maneira geral, pela dificuldade em se definir o mecanismo de uma reação de hipersensibilidade aos AINEs na vigência dos sintomas, e pela possibilidade de os mesmos atuarem como um fator de piora, recomenda-se que esta classe (especialmente os inibidores fortes da COX), sejam evitados durante o curso da urticária aguda. Em geral, o paracetamol na dose de 500 mg ou na dose equivalente para crianças, pode ser utilizado com segurança^{23,24}.

Quando indicar dieta sem aditivo alimentar para o paciente com urticária aguda?

As reações adversas aos aditivos alimentares como causa de urticária aguda, apesar de serem muito relatadas pelos pacientes ou familiares, são pouco frequentes. Estudos mostram que a prevalência estimada em adultos é de menos de 1%, enquanto nas crianças varia entre 1% a 2%. As manifestações clínicas destas reações variam entre os pacientes, podendo ocorrer quadros leves como rubor, rinorreia,

urticária/angioedema, até quadros mais graves e potencialmente fatais, como a anafilaxia²⁵.

O diagnóstico é sempre desafiador para o especialista e deve ser suspeitado na presença de história clínica fortemente sugestiva. Alguns dados clínicos são considerados importantes para a suspeita de reação a aditivos, dentre eles: reações adversas a vários alimentos não relacionados; reações adversas a um alimento preparado comercialmente, mas não em preparações caseiras; agravamento de uma doença pré-existente (por exemplo, dermatite atópica), sem explicação aparente²⁵.

Aditivos alimentares podem ser sintéticos ou naturais. Os sintéticos possuem baixo peso molecular, e por isso, na maioria das vezes não causam reações IgE mediada. Contudo, alguns aditivos naturais podem conter moléculas com peso molecular suficiente para induzir uma resposta mediada por IgE, como o vermelho carmim²⁵.

Como a maioria das reações aos aditivos alimentares não envolve mecanismo de hipersensibilidade tipo I, em poucos casos a dosagem da IgE específica poderá auxiliar na elucidação diagnóstica. Assim, indica-se excluir o alimento contendo o aditivo suspeito, para posteriormente realizar o teste de provação oral duplo-cego controlado por placebo, considerado o padrão ouro no diagnóstico²⁵.

Na impossibilidade de se realizar o teste de provação duplo-cego, poderá ser considerado um teste de provação aberto. Caso o teste de provação oral indicado seja positivo, a dieta de exclusão do alimento contendo o aditivo responsável pela reação deverá ser indicada²⁵.

Quando indicar dietas alimentares para o paciente com urticária aguda?

A urticária é considerada uma das manifestações mais comuns de alergia alimentar e, em geral, estima-se que cerca de 1,3% das urticárias agudas são provocadas por alimentos²⁶.

A abordagem terapêutica da urticária aguda envolve a correta identificação e eliminação das causas subjacentes, ou seja, evitar o fator desencadeante é fundamental para garantir o controle total dos sintomas, a segurança e a qualidade de vida do paciente. Para que um alimento seja retirado da dieta, é fundamental que se estabeleça um correto diagnóstico da relação entre a ingestão do alimento e o surgimento dos sintomas².

Quando a urticária/angioedema surge em minutos ou até 2 horas após a ingestão do alimento desencadeante, há uma forte suspeita da correlação clínica. Estudos demonstraram que 100% dos pacientes alérgicos ao leite de vaca desenvolveram sintomas dentro de 60 minutos após a exposição, enquanto 79% dos alérgicos ao ovo os sintomas ocorrem dentro de 90 minutos, e em 95% dos alérgicos a amendoim/nozes os sintomas surgiu dentro de 20 minutos após a ingestão²⁶.

As reações a alimentos podem envolver mecanismos imunológicos e não imunológicos, sendo o mecanismo IgE mediado o mais comum. Apesar da dosagem da IgE específica (*in vivo* ou *in vitro*) estabelecer a sensibilidade para alguns alimentos e auxiliar no diagnóstico, a única prova definitiva da natureza causal de um agente suspeito, tanto nas reações imunológicas quanto nas não imunológicas, é a remissão total dos sintomas após a eliminação do alimento suspeito e a recorrência dos sintomas após nova exposição, preferencialmente realizada por um teste duplo-cego controlado por placebo. Assim, uma vez comprovada esta relação, a exclusão do alimento deverá ser indicada^{2,26}.

Quais os principais agentes infecciosos relacionados às urticárias agudas?

Normalmente, os agentes infecciosos do trato respiratório superior são os mais descritos como desencadeantes de urticária aguda, mas infecções gastrointestinais e urinárias também foram sugeridas^{27,28}.

Em crianças, infecções causadas pelo herpes vírus (especialmente citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpes vírus tipo 6 e herpes vírus simplex 1 e 2), podem alternar forma latente e reativação, e são as mais associadas à urticária aguda ou urticária aguda recorrente. Outros vírus também associados à urticária aguda incluem o adenovírus, rotavírus, parvovírus B19 e o vírus sincicial respiratório. Nos adultos são os vírus das hepatites (A, B e C) os mais frequentemente encontrados²⁷.

A sazonalidade de várias infecções respiratórias agudas virais e urticária aguda coincidem, como o recente exemplo da infecção por COVID-19, em que a urticária aguda e a pirexia podem ser as primeiras manifestações da doença, reforçando a importância dessas infecções como uma causa potencial de urticária aguda^{3,27,28}.

Infecções bacterianas por *Streptococcus* spp, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* também devem ser lembradas por induzir urticária aguda. Parasitas também foram descritos. Os fungos não foram observados como causa da urticária aguda^{6,29}.

No entanto, o papel das infecções clinicamente silenciosas na urticária infantil é discutível. Essa questão requer estudos de caso-controle e acompanhamento da remissão da urticária em resposta à terapia direcionada à infecção. E a possibilidade de que uma combinação específica de vários gatilhos seja necessária para desencadear a urticária aguda pode ser uma explicação para o motivo pelo qual os sintomas podem nunca reaparecer^{27,28}.

Como diferenciar a UA de outras condições que cursam com lesões urticariformes e/ou angioedema?

Uma questão importante em relação aos pacientes com urticária é ter certeza de que a manifestação clínica é de fato urticária. Uma variedade de condições sistêmicas pode se manifestar com lesões cutâneas semelhantes à urticária, que podem ser transitórias ou persistentes e podem ser apenas uma parte de um processo inflamatório mais complexo envolvendo outros órgãos e sistemas, conforme listados na Tabela 2²⁸.

Elementos da história clínica que devem ser elucidados incluem início e duração do quadro, localização e gravidade dos sintomas, presença de sintomas associados, uso de medicamentos, alergias e infecções recentes. O exame físico deve incluir sinais vitais, identificação e caracterização das lesões atuais e sua extensão completa, teste de dermografismo e exame cardiopulmonar para ajudar a descartar anafilaxia e causas infecciosas⁷.

É fundamental descartar anafilaxia, pois o paciente precisa de tratamento e monitoramento cuidadoso imediatos. Urticária/angioedema associados a sinais e sintomas em outros sistemas que não a pele, como o pulmonar (sibilância, estridor), cardiovascular (hipertensão, taquicardia), gastrointestinal (dor abdominal, vômitos, diarreia) e sistema nervoso (tontura, perda de consciência), pode ocorrer em pacientes com anafilaxia².

As síndromes urticariformes são extremamente heterogêneas e incluem reações de picadas de artrópodes, dermatite de contato, eritema multiforme,

Tabela 2

Principais condições que podem se manifestar com lesões urticariformes e/ou angioedema

Doenças	Características clínicas
Anafilaxia	Sibilância, estridor, hipotensão, taquicardia, dor abdominal, vômitos, tontura, perda de consciência
Reação a picadas de artrópodes	Lesões urticariformes de longa duração, presença de ponto central; história de exposição a insetos
Dermatite de contato (irritativa ou alérgica)	Margens indistintas, lesões papulares, persistentes, componente epidérmico presente
Ptiríase rosea	Lesões que duram semanas, mancha de arauto, padrão de árvore de natal, muitas vezes sem prurido
Eritema multiforme	Lesões que duram vários dias, pápulas em forma de íris, aparência de alvo, podem ter febre
Reações morbiliformes a medicamentos	Lesão maculopapular, associado ao uso de medicamentos
Reação semelhante a doença do soro	Lesões urticariformes > 24h, sintomas sistêmicos (febre, artralgia, mialgia, artrite, linfadenopatia, glomerulonefrite, miocardite e neurite); após 1-2 semanas da exposição ao antígeno (soro heterólogo ou certas infecções ou drogas)
Síndrome de Sweet	Placas urticariformes > 24h, sintomas sistêmicos (febre, artralgia, mal-estar, cefaleia e mialgia); leucocitose
Mastocitose cutânea	Lesões maculopapulares acastanhadas, espessamento difuso, bolhas. Hiperpigmentação residual. Sinal de Darier positivo (maioria dos casos)
Angioedema hereditário	Edema súbito, duração mais prolongada (36-72h), envolvimento frequente do trato gastrointestinal. Ausência de associação com urticária e má resposta aos anti-H1
Dermatite urticariforme	Lesões de longa duração, pruriginosas, aspecto eczematoso, distribuição bilateral e simétrica no tronco ou extremidades proximais. Acometimento maior em idosos
Pápulas urticariformes da gravidez	Lesão papular urticariforme fixa, com coalescência progressiva em placas, em abdome e extremidades proximais. Terceiro trimestre de gestação ou após parto
Síndromes autoinflamatórias	
- Síndromes periódicas associadas à criopirina	Erupção urticariforme desde o nascimento, persistente e migratória; sintomas sistêmicos (febre, artralgia, artrite, mal-estar e conjuntivite). FCAS: curto prazo, após a exposição ao frio; MWS: episódios prolongados e gatilhos desconhecidos; NOMID/CINCA: início precoce. Associação com supercrescimento ósseo, retardo mental, malformação do nervo óptico e meningite asséptica crônica
- Síndrome de Schnitzler	Pápulas recorrentes, assintomáticas e levemente pruriginosas, sintomas sistêmicos (febre recorrente, artralgia e mialgia); aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos e gamopatia IgM monoclonal
Síndrome hipereosinofílica (Síndrome de Gleich)	Episódios recorrentes de angioedema e eosinofilia, associado com aumento de IgM sérica
Urticária vasculite	Lesões urticariformes > 24h, púrpura residual, doloroso, pruriginoso em 40%, sintomas sistêmicos (febre, artralgia, artrite e mal-estar); linfadenopatia e envolvimento renal e hepático

Anti-H1 = anti-histamínicos, FACS = síndrome autoinflamatória familiar ao frio, IgM = imunoglobulina M, MWS = síndrome de Muckle-Wells, NOMID/CINCA = doença inflamatória multissistêmica de início neonatal.

eritema multiforme, reação semelhante à doença do soro, síndrome de Sweet, ptiríase rósea, mastocitose cutânea, angioedema mediado por bradicinina, incluindo o angioedema hereditário (AEH), dermatite urticariforme e pápulas urticariformes pruriginosas da gravidez ou erupção polimórfica da gravidez^{5,30}.

A presença de sintomas como febre, astenia, artralgia, sinais neurológicos, respiratórios ou cardiovasculares, devem alertar os especialistas sobre a possibilidade de um quadro sistêmico, como síndromes autoinflamatórias (síndromes periódicas associadas à criopirina ou síndrome de Schnitzler), síndrome hipereosinofílica (síndrome de Gleich) e a vasculite urticariforme. Esta última, é provavelmente o diagnóstico diferencial mais importante da urticária^{2,5}.

Diferenciar urticária e síndromes urticariformes representa um desafio diagnóstico. Por essa razão, uma avaliação clínica abrangente muitas vezes associada a uma correlação clínico-patológica completa é essencial para o diagnóstico, pois a presença de lesões urticariformes típicas associadas a não resposta aos anti-histamínicos ou a sintomas sistêmicos e a biópsia de pele pode ser útil para confirmar o diagnóstico ou sugerir uma alternativa terapêutica⁷.

Existem fatores preditivos de gravidade para a UA?

São limitados os estudos sobre a existência de fatores indicativos de gravidade da urticária aguda, uma vez que já está bem estabelecido que as diretrizes atuais não recomendam a realização de testes diagnósticos ou extensa investigação etiológica em pacientes com urticária aguda, não havendo, até o momento, um consenso em relação aos fatores preditivos de gravidade para a urticária aguda². Segundo publicação da *World Allergy Organization* (WAO), em adultos, a duração mais longa da urticária é um risco importante para pior prognóstico³¹.

Por outro lado, em um estudo retrospectivo envolvendo crianças (< 18 anos) com urticária aguda em um serviço de emergência, evidenciou que a idade (pré-escolares e adolescentes), etiologia da urticária (medicamentos e várias infecções), clínica coexistente (sintomas gastrointestinais, pirexia e angioedema) e ausência de história alérgica pessoal foram significativamente associadas à gravidade da doença, mas não a uma duração mais longa³². Em outra publicação, também envolvendo crianças (< 18 anos), os autores

relacionam a presença de angioedema (isolado ou associado a urticária) como um sinal precoce de anafilaxia, portanto uma possível apresentação grave²⁸. Entretanto, tais publicações apresentam inúmeras limitações como classificação de gravidade, ausência de grupo controle, coleta de dados incompleta e pequeno grupo amostral, uma vez que a grande maioria dos casos não procura o pronto atendimento (por ser autolimitada, quadros leves), apenas quando há sinais e sintomas de gravidade²⁸.

Recentemente, o fator de transcrição *FoxP3* foi proposto como preditor de gravidade da urticária aguda em crianças, no qual níveis séricos baixos de *FoxP3* estariam relacionados com o aumento da probabilidade de desenvolver um quadro mais grave de urticária aguda. No entanto, estudos mais robustos se fazem necessários³³.

Quais são os exames subsidiários indicados na investigação da urticária aguda?

A urticária aguda é autolimitada e, em geral, não requer qualquer medida diagnóstica de rotina na sua investigação. Na maioria das vezes, está associada a infecções virais (principalmente em crianças), mas pode ocorrer espontaneamente sem qualquer relação com algum desencadeante específico^{1,20}.

Exceções ocorrem quando há suspeita de associação com alergia mediada por IgE, como a alguns tipos de alimentos e medicamentos, venenos de insetos e ao látex. Nestes casos, a realização de testes alérgicos cutâneos ou dosagem sérica de IgE específica devem ser considerados, com objetivo de elucidar o diagnóstico, e assim permitir que os pacientes evitem a reexposição ao alérgeno desencadeante da urticária. Testes de provocação podem ser necessários quando os testes para detecção da IgE específica são negativos, ou quando o mecanismo de hipersensibilidade não é mediado por IgE, como na hipersensibilidade não seletiva aos AINEs^{1,2,20}.

Qual deve ser a abordagem terapêutica inicial da urticária aguda?

O tratamento da urticária é um desafio, uma vez que requer a identificação das causas subjacentes, o que nem sempre é possível, mas representa a única chance de tratar o problema mais do que suprimir os sintomas. Inclui um conjunto de cuidados gerais

que consistem em remover ou evitar os fatores que induzem a urticária e/ou angioedema, exemplificados a seguir²:

- controle dos agentes etiológicos, por exemplo agentes físicos, mecânicos, psicogênicos e insetos;
- combate aos agentes infecciosos usando medicações específicas para o controle e tratamento das infecções;
- tratamento específico, com o devido acompanhamento do médico especialista, nos casos de urticária e angioedema associados a doenças sistêmicas como neoplasias, colagenoses, distúrbios endócrinos e outras;
- tratamento medicamentoso com anti-histamínicos (anti-H1) de segunda geração (medicamentos de eleição para o tratamento da urticária aguda).

Os anti-H1 de segunda geração (Tabela 3) são os medicamentos de escolha para tratar a urticária, pois são pouco lipossolúveis, e por isso não atravessam a barreira hematoencefálica, não ocasionando sonolência, impacto na aprendizagem/desempenho e nem os efeitos anticolinérgicos que acarretam boca e olhos secos, constipação, inibição da micção e possível provação de glaucoma de ângulo estreito. Além disso, têm meia vida mais longa, permitindo sua administração a intervalos de 12 ou 24 horas^{2,8}.

Os anti-histamínicos de primeira geração são os mais antigos e incluem: difenidramina, dexclorfeniramina, hidroxizina e outros. Esses agentes são lipofílicos e facilmente cruzam a barreira hematoencefálica, desse modo, eles se ligam a receptores H1 no sistema nervoso central, causando os efeitos colaterais sedativos que ocorrem em mais de 20% dos pacientes^{2,8}. Existem poucos dados examinando o uso de anti-histamínicos H2 para casos agudos de urticária, e a maioria com resultados controversos, sendo reservados para casos mais graves com sintomas persistentes, mesmo com o uso de anti-H1^{2,8}.

O objetivo principal do tratamento farmacológico da urticária aguda com ou sem angioedema é manter o paciente completamente livre de urticas ou do angioedema e aliviar o prurido com o mínimo de efeitos colaterais, visando o controle completo da urticária, considerando a qualidade de vida e segurança do paciente. Um percentual grande dos pacientes se beneficia e permanece sem sintomas com o uso de anti-H1 de segunda geração em doses habituais. Contudo, em alguns casos é necessário quadruplicar

a dose do anti-H1 de segunda geração para alcançar o efeito desejado e, deverá ser mantido por 4 a 6 semanas a fim de evitar recidivas da doença^{2,8}.

A escolha de um determinado anti-histamínico deverá ser sempre individualizada, baseada nas necessidades de cada paciente e na experiência clínica do médico. Não são recomendados o uso de diferentes anti-H1 ao mesmo tempo.

Gestantes e lactantes: em geral, o uso de qualquer tratamento sistêmico deve ser evitado em mulheres grávidas, especialmente no primeiro trimestre. Contudo, podem ser tratadas inicialmente com loratadina 10 mg/dia ou cetirizina 10 mg/dia, além da desloratadina, levocetirizina e bilastina. Anti-H1 de primeira geração, como dexclorfeniramina, também podem ser utilizados com segurança na gravidez. Mulheres que amamentam podem ser tratadas com cetirizina ou loratadina 10 mg/dia, uma vez que são pouco excretadas no leite materno, não causando sedação em crianças².

A urticária aguda deve ser tratada com medicamentos por via oral ou injetável?

Os medicamentos de primeira linha para tratamento da urticária aguda são os anti-H1 de segunda geração, que estão disponíveis apenas para administração oral. Os anti-histamínicos para uso injetável são de primeira geração, como a difenidramina e a prometazina, que devem ser evitados devido aos efeitos colaterais indesejáveis. Portanto, a urticária aguda deve ser tratada preferencialmente com medicamentos por via oral³⁴.

Quando utilizar corticosteroides no tratamento da urticária aguda?

O tratamento com corticosteroídes por um período curto (7 dias ou menos) pode ser considerado quando os sintomas da urticária aguda são graves, com angioedema proeminente ou se o quadro persistir por mais tempo e não for resolvido apesar do uso dos anti-H1 de segunda geração². Em adultos, a dose habitual da prednisona é de 30 a 60 mg por dia; em crianças, utiliza-se preferencialmente a prednisolona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia².

A terapia anti-histamínica deve ser continuada durante e após o curso de corticosteroídes, pois alguns pacientes experimentam uma exacerbção da urticária à medida que o corticoide vai sendo reduzido ou

descontinuado. Se os sintomas não recorrem ao longo dos dias após a interrupção do corticoide, os anti-H1 também podem ser descontinuados. Cursos repetidos de corticosteroides devem ser evitados, pois os riscos de efeitos adversos superam o benefício para a maioria dos pacientes². Efeitos colaterais associados ao uso dos corticosteroides como supressão adrenal, efeitos sobre o crescimento e mineralização óssea, são improváveis com seu uso por período menor que duas semanas, entretanto, os pacientes devem estar cientes sobre possíveis mudanças no humor, distúrbios gástricos e ganho de peso transitório⁸.

Conclui-se que a adição de um corticoide à terapia anti-histamínica para tratamento da urticária aguda não deve ser realizada de forma rotineira. Todavia, um ciclo curto via oral pode ser útil para reduzir a

duração e atividade da doença nas formas graves e com angioedema proeminente⁸.

Quando utilizar adrenalina no tratamento da urticária aguda?

O uso da adrenalina está indicado apenas nos casos em que a urticária for uma manifestação de um quadro anafilático. Segundo a WAO, anafilaxia é definida como uma reação de hipersensibilidade grave, sistêmica, generalizada, e potencialmente fatal associada a sinais e sintomas em outros órgãos além da pele, como o trato pulmonar (dispneia, sibilos e tosse), sistema gastrointestinal (vômitos e ou diarreia), sistema nervoso central (tontura e perda de consciência) ou cardíaco (mudanças na pressão arterial, frequência cardíaca ou choque)^{8,30}.

Tabela 3
Anti-histamínicos de segunda geração

Nome	Posologia	Via
Cetirizina	Adultos e crianças > 12 anos = 10 mg/dia Crianças > 6 anos = 5 mg a 10 mg/dia Crianças de 2 a 5 anos = 5 mg/dia Crianças de 6 meses a 2 anos = 2,5 mg/dia	Oral
Levocabastina	Adultos e crianças > 12 anos = 5 mg/dia Crianças 6 a 11 anos = 2,5 mg/dia	Oral
Loratadina	Adultos e crianças > 6 anos = 10 mg/dia Crianças de 2 a 5 anos = 5 mg/dia	Oral
Desloratadina	Adultos e crianças > 12 anos = 5 mg/dia Crianças de 6 a 11 anos = 2,5 mg/dia Crianças de 1 a 5 anos = 1,25 mg/dia Crianças de 6 meses a 1 ano = 1 mg/dia	Oral
Fexofenadina	Adultos e crianças > 12 anos = 180 mg/dia Crianças 2 a 11 anos = 30 mg 2x/dia Crianças de 6 meses a 2 anos = 15 mg 2x/dia	Oral
Ebastina	Adultos e crianças > 12 anos = 10 mg/dia	Oral
Bilastina	Adultos e crianças > 12 anos = 20 mg/dia Crianças 6 a 11 anos (peso corpóreo > 20 kg) = 10 mg/dia	Oral
Rupatadina	Adultos e crianças > 12 anos = 10 mg/dia	Oral

A adrenalina é a droga de escolha diante de um diagnóstico de anafilaxia e deve ser aplicada via intramuscular, preferencialmente no músculo vasto lateral da coxa em dose de 0,01 mg/kg (dose máxima de 0,3 mg em crianças e de 0,5 mg em adultos) na concentração de 1:1.000 (1 mg/mL). Pode ser repetida a cada 5-15 minutos^{8,26}.

Em suma, diante de um quadro de urticária e/ou angioedema em um paciente que possui acometimento de outros órgãos além da pele, a adrenalina é o medicamento de primeira escolha⁸.

Existem fatores preditivos para evolução para uma forma crônica de urticária?

A história natural de progressão da urticária aguda para urticária crônica ainda é pouco conhecida. Comert e cols. observaram que em 281 adultos com urticária aguda a duração dos episódios foi mais curta quando o desencadeante suspeito era um alimento ou infecção. Da mesma forma, pacientes com história de rinite, alergia alimentar e testes cutâneos positivos para pólen ou cão, também apresentaram episódios mais curtos de urticária aguda. Por outro lado, pacientes asmáticos apresentaram episódios mais prolongados. No entanto, a duração dos episódios não foi diretamente relacionada à evolução para quadros crônicos. Ainda neste estudo, 953 pacientes com urticária crônica também foram avaliados, e observou-se que hipersensibilidade aos AINEs e alergia alimentar eram fatores independentes associados à urticária crônica. Assim, os autores sugerem que história de hipersensibilidade aos AINEs e alergia alimentar devem ser observados com cuidado em pacientes com urticária aguda, uma vez que sua presença pode prever uma evolução para a forma crônica³⁵.

Na busca de biomarcadores laboratoriais preditivos de evolução para urticária crônica, 114 pacientes com urticária aguda (dos quais 36% evoluíram para a forma crônica) foram avaliados laboratorialmente e com o teste do soro autólogo (TSA) na primeira visita, e depois nas semanas 7, 12, 24 e 48, e comparados com controles saudáveis. Observou-se que o TSA positivo na primeira visita foi significativamente determinante para o diagnóstico de UCE na semana 7. Além disso, a positividade do TSA foi associada a basopenia e presença de anticorpos antitireoperoxidase. Assim, os autores concluem que estes três fatores foram associados à progressão da urticária aguda para crônica³⁶.

Em um estudo com pacientes pré-escolares, observou-se que apenas 7% daqueles com urticária aguda evoluem com sintomas por mais do que 6 semanas. Os fatores preditivos de cronicidade foram: urticária de etiologia desconhecida, sorologia negativa para herpes vírus e ausência de dermatite atópica³⁷.

De maneira geral, ainda não existem fatores preditivos bem definidos para a evolução para urticária crônica. Novos estudos multicêntricos e envolvendo amostras maiores são necessários para se definir com mais precisão quais são estes fatores, em cada população específica.

Conclusão

A urticária aguda é uma condição bastante comum na prática médica, especialmente do alergista, dermatologista e generalista. O diagnóstico é sempre desafiador, principalmente nos casos em que não há relação direta com um desencadeante específico, como alimentos, medicamentos ou infecções virais. Investigações extensas não são recomendadas e os exames devem ser direcionados apenas aos agentes suspeitos.

Por outro lado, o tratamento é simples e, na maior parte das vezes, eficaz, baseado no uso de anti-histamínicos de segunda geração. Casos mais graves, especialmente aqueles que se manifestam com angioedema, podem ser tratados com corticosteroides associados aos anti-histamínicos. A adrenalina deve ser restrita aos casos de urticária aguda associada ao acometimento de outros órgãos ou sistemas (anafilaxia).

O conhecimento das diretrizes atuais, assim como das principais questões práticas pertinentes ao tema, é fundamental para uma prática médica de excelência, visando sempre as melhores soluções para o paciente.

Conflito de interesses

Regis Albuquerque Campos: pesquisa clínica, *advisory board* e *speaker* para a Novartis®. Eli Mansour: *speaker*, apoio para eventos e assessoria científica para Novartis®, CSL Behring®, Takeda® e Sanofi®. Solange Oliveira Rodrigues Valle: pesquisa clínica, *advisory board* e *speaker* para a Novartis®. Luis Felipe Chiaverini Ensina: pesquisa clínica, *advisory board* e *speaker* para a Novartis® e Sanofi®;

advisory board e speaker para a Abbvie®; speaker para a Mantercorp®. Carolina Tavares de Alcântara, Daniela Farah Teixeira Raeder, Fernanda Lugao Campinhos, Larissa Silva Brandão, Alfeu Tavares França, Rozana de Fátima Gonçalves, Janaina Michelle Lima Melo, Gabriela Andrade Coelho Dias, Leila Vieira Borges Trancoso Neves e Rosana Câmara Agondi informam não possuir conflitos de interesse neste artigo.

Referências

- Ensina LF, Valle SOR, Campos RA, Agondi R, Criado P, Bedrikow RB, et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(4):382-92.
- Zuberbier T, Abdul Latif AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66. doi: 10.1111/all.15090.
- Minasi D, Manti S, Chiera F, Licari A, Marseglia GL. Acute urticaria in the infant. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl. 26):49-51.
- Losappio L, Heffler E, Bussolino C, Cannito CD, Carpentiere R, Raie A, et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):147-50.
- Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticular lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62 (4): 557-70.
- Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):500-8.
- Nettis E, Foti C, Ambrifi M, Baiardini I, Bianchi L, Borghi A, et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clin Mol Allergy.* 2020;6:18:8.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1270-7.
- Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev.* 2018;282(1):232-47.
- Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, Gibbs BF, Maurer M. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol.* 2018;39(2):151-62.
- Huston DP, Sabato V. Decoding the Enigma of Urticaria and Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):181-2.
- McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature.* 2015;519:237-41.
- Ali H. Mas-related G protein coupled receptor-X2: a potential new target for modulating mast cell-mediated allergic and inflammatory diseases. *J Immunobiol.* 2016;1:115.
- Azimi E, Reddy VB, Seadi Pereira PJ, Talbot S, Woolf CJ, Lerner EA. Substance P activates Mas-related G protein-coupled receptors to induce itch. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:447-53.
- Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy.* 2018;11:121-42.
- Migeotte I, Communi D, Parmentier M. Formyl peptide receptors: a promiscuous subfamily of G protein-coupled receptors controlling immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17:501-19.
- Davis MDP, Van Der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticular Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1162-70.
- Sandig H, Bulfone-Paus S. TRL signaling in mast cells: common and unique features. *Front Immunol.* 2012;3:1-29.
- Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol.* 2010;184:3526-34.
- Maurer M, Zuberbier T, Metz M. The Classification, Pathogenesis, Diagnostic Workup, and Management of Urticaria: An Update. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:117-33. doi: 10.1007/164_2021_506.
- Jares EJ, Sanchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):282-9.
- Sanchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *The Medical clinics of North America.* 2010;94(4):853-64.
- Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug – related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):245-51.
- Cunha FS, Mambriz APM, Araujo CA, Lacerda AE, Ensina LF, et al. Tolerância ao paracetamol em crianças com hipersensibilidade não seletiva aos anti-inflamatórios não esteroidais. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(2):163-7.
- Andreozzi L, Giannetti A, Cipriani F, Caffarelli C, Mastorilli C, Ricci G. Hypersensitivity reactions to food and drug additives: problem or myth? *Acta Biomed.* 2019;90(3-S):80-90.
- Pier J, Bingemann TA. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatr Rev.* 2020;41(6):283-92.
- Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(1):18-22.
- Techasatian L, Phungoen P, Chaiyarat J, Uppala R. Etiological and predictive factors of pediatric urticaria in an emergency context. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):92.
- Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):295-302.
- Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(11):717-24.
- Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al.; WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125-47.
- Liu TH, Lin YR, Yang KC, Tsai YG, Fu YC, Wu TK, et al. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1043-51.
- Maltsev SV, Sizyakina LP, Lebedenko AA. The role of transcription factor FoxP3 as a predictor of acute and chronic urticaria in children. *Medical Herald of the South of Russia.* 2021;12(3):50-4.
- Abella BS, Berger WE, Blaiss MS, Stiell IG, Herres JP, Moellman JJ, et al. Intravenous Cetirizine Versus Intravenous Diphenhydramine for the Treatment of Acute Urticaria: A Phase III Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Ann Emerg Med.* 2020;76(4):489-500.
- Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopath.* 2013;41(4):239-45.
- Magen E, Zueva E, Mishal J, Schlesinger M. The clinical and laboratory characteristics of acute spontaneous urticaria and its progression to chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(5):394-9.
- Cetinkaya PG, Soyer O, Esenboga S, Sahiner UM, Teksam O, Sekerel BE. Predictive factors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergol Immunopath.* 2019;47(5):484-90.

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

Correspondência:

Carolina Tavares de Alcântara
E-mail: carolina.alergia@gmail.com

Alergia alimentar não IgE mediada: proctocolite induzida por proteínas alimentares – Atualização

Non-IgE mediated food allergy: food protein-induced allergic proctocolitis – An update

José Luiz Magalhães Rios^{1,2,3}, Sandra Maria Epifânio Bastos Pinto^{1,4},
Liziane Nunes de Castilho Santos^{1,4}, Eliane Miranda da Silva^{1,5}, Natalia Rocha do Amaral Estanislau^{1,6},
Maria Fernanda Andrade Melo e Araujo Motta^{1,7}, Flavia de Carvalho Loyola^{1,2}

RESUMO

Nas últimas décadas observa-se aumento na prevalência mundial de alergia alimentar, que já acomete aproximadamente 6% das crianças, atribuído à interação entre fatores genéticos, ambientais e alterações na resposta imunológica e pode envolver reações mediadas por IgE, não mediadas e mistas. As formas não IgE mediadas decorrem de reação de hipersensibilidade tardia, mediada por linfócitos T e afetam prioritariamente o trato gastrointestinal, como a Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES), Síndrome da proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar (FPIAP), Síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar (FPE) e doença celíaca. As características destas reações podem ser diferenciadas por sua apresentação clínica, gravidade, idade de início e história natural. Entre as reações alérgicas aos alimentos não IgE mediadas, a proctocolite alérgica é a mais frequente. Geralmente ocorre no primeiro ano de vida e apresenta excelente prognóstico. Embora costume ter um curso benigno, traz grande preocupação aos cuidadores por frequentemente cursar com quadro de hematochezia exigindo diagnóstico diferencial adequado. O conhecimento e manejo da proctocolite alérgica é de suma importância para a prática médica em Alergia e Imunologia. Seu diagnóstico é baseado na história clínica seguindo-se dieta de exclusão, especialmente do leite de vaca, com subsequente provação oral, que geralmente pode ser realizada no domicílio. O diagnóstico preciso é importante, para se evitar dietas de exclusão desnecessárias. Nesta revisão foram utilizados artigos publicados nos últimos anos, com busca realizada através da base PubMed envolvendo revisões, diagnóstico e tratamento de alergias não IgE mediadas, com foco em proctocolite alérgica.

Descritores: Hipersensibilidade alimentar, diarreia infantil, hemorragia gastrointestinal, hipersensibilidade ao leite, aleitamento materno.

ABSTRACT

An increase in the worldwide prevalence of food allergies has been observed in the past decades, currently affecting 6% of children. This increase has been associated with the interaction between genetic, environmental, and immune response factors and can be observed in IgE, non-IgE, and mixed mediated reactions. Non-IgE mediated food allergies result from delayed-type hypersensitivity and mostly affect the gastrointestinal tract, such as food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP), food protein-induced enteropathy (FPE), and celiac disease. These reactions can be differentiated by their clinical presentation, severity, age at onset, and natural history. Among non-IgE-mediated allergic reactions to food, allergic proctocolitis is the most frequent. It usually develops in the first year of life and has excellent prognosis. Although it has a benign course, allergic proctocolitis is challenging for health care professionals because it often presents with hematochezia, requiring an accurate differential diagnosis. Knowledge and management of allergic proctocolitis is of paramount importance for medical practice in allergy and immunology. Its diagnosis is based on clinical history followed by elimination diet, especially cow's milk, with subsequent oral food challenge, which may usually be performed at home. Accurate diagnosis is important to avoid unnecessary elimination diets. For this review, PubMed database was searched for recently published literature reviews and studies on the diagnosis and treatment of non-IgE mediated allergies, with a focus on allergic proctocolitis.

Keywords: Food hypersensitivity, infantile diarrhea, gastrointestinal hemorrhage, milk hypersensitivity, breastfeeding.

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - Regional Rio de Janeiro (ASBAI-RJ), Comissão de Alergia Alimentar - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Faculdade de Medicina de Petrópolis - Centro Universitário Arthur Sá Earp Neto - UNIFASE, Alergia e Imunologia - Petrópolis, RJ, Brasil.

3. Hospital Central do Exército, Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira IFF/FIOCRUZ, Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

6. Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

7. Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 23/01/2022, aceito em: 01/03/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):225-38.

Introdução

As reações alérgicas aos alimentos têm sido tema de intensa discussão e pesquisa entre os especialistas. Nas duas últimas décadas observou-se uma elevação da prevalência, com dados variando entre diversos estudos, provavelmente devido a diferenças na metodologia dos mesmos, incluindo diferentes definições de alergia alimentar (AA) e hábitos alimentares das áreas geográficas estudadas¹. Sua ocorrência e expressão clínica dependem da interação entre fatores genéticos, ambientais e alterações na resposta imunológica. Acomete aproximadamente 6% das crianças, sendo mais comum em menores de 3 anos. Em adultos estima-se prevalência de 3,5%^{1,2}. A história familiar associada de atopia ainda é o maior indicativo de risco para seu aparecimento. Recente estudo no Brasil verificou que entre os 604 pacientes com relato de AA, 4% tiveram diagnóstico confirmado de alergia alimentar³. Outro estudo no Brasil mostrou incidência de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) de 2,2%, e prevalência de 5,4% em crianças com idade ≤ 24 meses⁴. O conhecimento e manejo desta condição se torna, portanto, de suma importância para a prática clínica em Alergia e Imunologia.

A alergia alimentar com manifestações gastrointestinais decorre da exposição contínua à proteína alimentar, que promove uma inflamação por mecanismos imunológicos distintos. Pode ter diferentes formas de apresentação, dependendo do mecanismo e do local predominantemente envolvido.

Classificação

As reações alérgicas aos alimentos são respostas imunológicas exacerbadas à ingestão de alimentos que ocorrem em um hospedeiro suscetível⁵. Essas reações podem ser classificadas, de acordo com o tipo de resposta imune aos抗ígenos ingeridos, em mediadas por imunoglobulina E (IgE), não mediadas por IgE, e mistas⁶ (Figura 1).

As reações mediadas por IgE normalmente se manifestam por sintomas ocorridos pouco tempo após a ingestão do alimento, normalmente envolvendo a pele (urticária, angioedema), trato respiratório (tosse, sibilância, congestão nasal), sistema cardiovascular (hipotensão), podendo ainda se apresentar como quadro de anafilaxia¹.

As reações mistas têm a participação do anticorpo IgE, linfócitos T e citocinas. Manifestam-se como gas-

tropatias eosinofílicas (esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, gastroenterite eosinofílica), dermatite atópica e asma⁷.

As reações alérgicas aos alimentos não mediadas por IgE ocorrem sem a participação da IgE específica e são decorrentes de uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia, mediada por linfócitos T^{5,8}. Se expressam por patologias que afetam diversos órgãos, como o trato gastrointestinal, como a Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (*Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome - FPIES*), a Síndrome da proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar (*Food Protein Induced Allergic Proctocolitis - FPIAP*), a Síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar (*Food Protein Induced Enteropathy - FPE*) e a doença celíaca. A pele pode ser acometida nos casos de dermatite de contato a alimentos e dermatite herpetiforme, além dos pulmões na Síndrome de Heiner ou hemossiderose pulmonar (Figura 2). A expressão dos sintomas e da gravidade depende do segmento do trato gastrointestinal afetado⁹. A doença celíaca e a anemia por deficiência de ferro induzida por alergia ao leite de vaca também são classificadas como reações não-IgE mediadas, mas não serão discutidas nesta revisão⁶.

Formas de apresentação das alergias não IgE mediadas

As principais manifestações gastrointestinais da alergia alimentar não IgE mediada têm expressões clínicas semelhantes e sobrepostas, mas que podem ser diferenciadas com base em suas características clínicas típicas, gravidade, idade de início e história natural¹⁰.

A Tabela 1 mostra um quadro comparativo entre as três principais formas de alergia alimentar não IgE mediadas: FPIES, FPIAP e FPE.

Síndrome da proctocolite induzida por proteína alimentar - FPIAP

A FPIAP, também denominada proctocolite alérgica, é uma forma de alergia alimentar não mediada por IgE, que surge nos primeiros seis meses de vida, sendo mais frequente entre a primeira e a quarta semanas após o nascimento¹³. Manifesta-se frequentemente com sangue e muco nas fezes em lactentes saudáveis. Mais raramente podem ocorrer vômito e diarreia. O início é geralmente insidioso, com um período latente prolongado após a introdução do

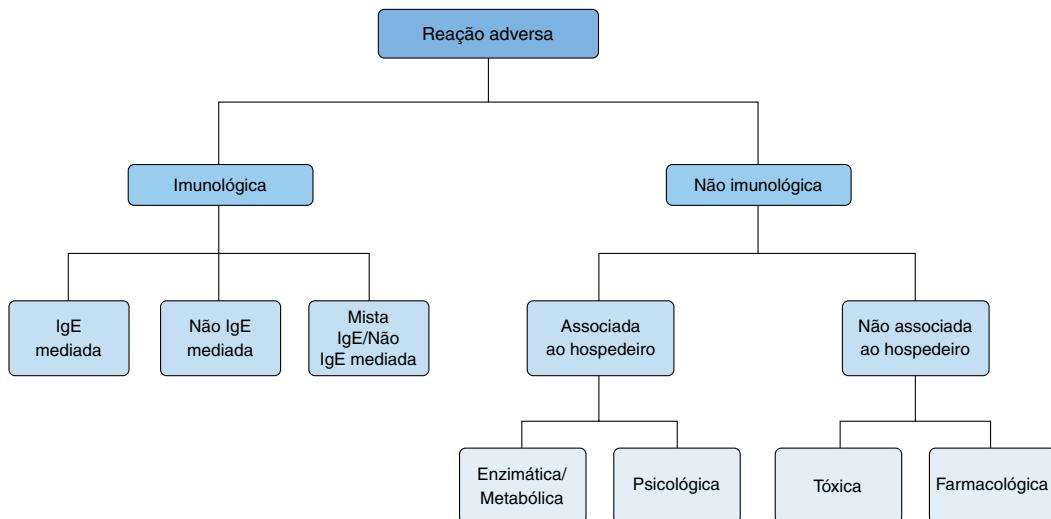


Figura 1
Classificação das reações adversas aos alimentos

alimento, embora raramente o início possa ser agudo, dentro de 12 horas após o primeiro contato¹⁴.

É uma condição benigna e transitória, que não interfere no crescimento da criança mesmo quando o

alimento causal permanece na dieta e o sangramento continua, embora possa evoluir com anemia¹⁴.

Em 60% dos casos de hematoquezia no lactente a causa é a proctocolite alérgica¹⁵. Ela pode acom-

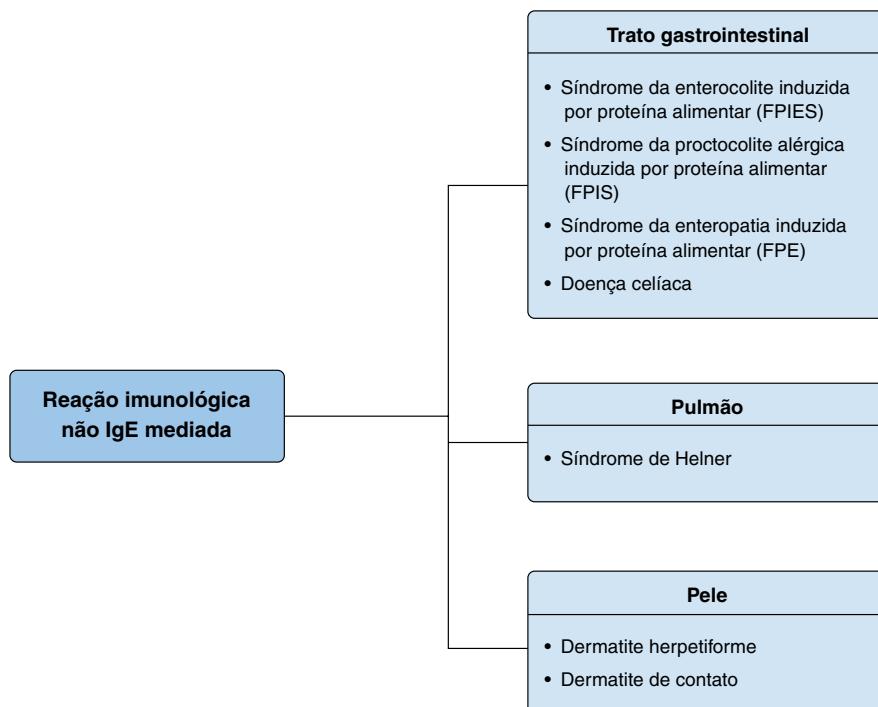


Figura 2
Reações adversas aos alimentos imunológicas não mediadas por IgE
Adaptado de Sampson HA⁸.

Tabela 1

Comparação das principais síndromes alérgicas gastrointestinais não IgE mediadas

Características	FPIES	FPIAP	FPE
Idade típica de início	Dias a 12 meses	Dias a 6 meses	2 a 24 meses
Sintomas			
Vômito	Proeminente	Não	Intermitente
Diarreia	Severa	Não	Moderada
Sangue nas fezes	Severa	Moderado	Raro
Edema	Agudo, grave	Não	Moderado
Choque	15-20%	Não	Não
Déficit pôndero-estatural	Moderado	Não	Moderado
Apresentação mais típica	Vômito tardio e repetitivo	Sangue nas fezes	Diarreia crônica
Principais alimentos envolvidos	Leite, soja, arroz	Leite, soja	Leite, soja, trigo, ovo
Múltipla sensibilização	> 50% leite / soja em algumas populações	40% leite / soja	Rara
Alimentação no início dos sintomas	Fórmula	> 50% amamentação exclusiva em alguns estudos	Fórmula
Idade de resolução	> 3 anos	1-2 anos	1-3 anos
<i>Prick test</i> com alimentos	Negativo*	Negativo	Negativo
IgE específica para alimentos	Negativo*	Negativo	Negativo
IgE total	Normal	Normal	Normal
Eosinofilia no sangue periférico	Não	Ocasional	Não
Biópsia			
Lesão vilosa	Não uniforme	Não	Criptas de tamanho variado
Colite	Proeminente	Focal	Não
Erosão da mucosa	Ocasional	Ocasional, linear	Não
Hiperplasia linfonodular	Não	Comum	Não
Eosinófilos	Proeminente	Proeminente	Poucos
Teste de provação com alimento	Vômito em 4 a 6h, diarreia em 5-8h	Sangramento retal em 6-72h	Vômito, diarreia ou ambos em 40-72h

FPIES = Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar, FPIAP = Síndrome da proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar, FPE = Síndrome da entropatia induzida por proteína alimentar.

* O teste de puntura positivo e/ou IgE específica podem estar presentes no diagnóstico inicial ou no acompanhamento (FPIES atípico).

Adaptado de Caubet et al.¹¹ e Leonard AS¹².

ter crianças em aleitamento materno. Na verdade, aproximadamente 60% dos casos de proctocolite ocorre em lactentes em aleitamento materno¹⁶. O leite de vaca (LV) é o principal alimento causal, embora vários alimentos, como soja, ovo, trigo e outros, possam ser excretados no leite materno após a ingestão pela mãe e consequentemente possam ser considerados como possíveis agentes. Lactentes alimentados com fórmulas contendo LV ou soja também podem apresentar proctocolite alérgica; inclusive as fórmulas extensamente hidrolisadas de LV, que podem levar ao aparecimento de sintomas em até 10% dos casos¹⁶.

Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar - FPIES

A FPIES ocorre predominantemente em lactentes entre 2 e 7 meses de idade, associada à introdução de fórmulas lácteas e alimentos sólidos¹¹. Raramente ocorre em crianças alimentadas exclusivamente ao seio materno, em crianças maiores e adultos¹⁷. Em 65 a 80% dos casos a FPIES é causada por um único alimento, principalmente LV ou soja. Outros agentes envolvidos incluem ovo e cereais, particularmente arroz e aveia¹⁸.

A expressão clínica da FPIES é influenciada pelo protocolo de introdução de alimentos sólidos no lactente, frequência e tipo de alérgeno alimentar introduzido na dieta, nas diferentes regiões geográficas¹⁸.

A FPIES é dividida em dois fenótipos: agudo e crônico. A forma aguda é a mais comum e em geral ocorre pela ingestão acidental, ou reexposição ao alimento causal após período de dieta de restrição. Manifesta-se por vômitos incoercíveis, letargia e palidez, que iniciam-se 1 a 4 horas após a ingestão do alimento implicado¹⁹. Em 15% dos casos pode evoluir para sintomas sistêmicos graves que incluem hipotermia, hipotensão, podendo evoluir para choque hipovolêmico²⁰. A diarreia pode ocorrer em 5 a 10 horas e frequentemente representa uma forma mais grave de FPIES. A forma aguda também é vista em crianças maiores ou adultos, quando o alimento causal não é um alimento básico e é consumido apenas ocasionalmente. Em adultos, geralmente está associada à ingestão de crustáceos¹². Crianças com FPIES desencadeada pelas proteínas do LV e de soja, habitualmente tornam-se tolerantes por volta dos 2 a 3 anos de idade, ao passo que as formas desencadeadas por alimentos sólidos costumam ter evolução mais prolongada^{11,18}.

A FPIES crônica é pouco frequente e se caracteriza pela persistência de sintomas, que apesar de serem menos intensos do que os da forma aguda, podem ser graves. Os sintomas mais relatados são êmese, diarreia (com ou sem sangue), letargia, desidratação, distensão abdominal e déficit de crescimento. Nestas situações deve-se buscar o diagnóstico diferencial com doenças inflamatórias intestinais^{12,19}.

Síndrome de enteropatia induzida por proteína alimentar - FPE

A FPE é caracterizada por diarreia crônica e dor abdominal recorrente, que podem evoluir com perda de peso e atraso no crescimento em até 20% dos casos. Fezes com sangue geralmente estão ausentes, mas sangue oculto pode estar presente em 5% dos pacientes²¹. Tem início entre 2 e 9 meses de idade, associada à introdução de fórmula de LV, e menos frequentemente da soja, ovo e trigo. A FPE é um distúrbio transitório com resolução em torno de 1 a 3 anos de idade. A exclusão do alimento causal, seguido de reintrodução após 4-8 semanas, auxilia no diagnóstico²².

Cólica do lactente

A cólica infantil pode ser considerada uma doença de ordem funcional em bebês de 1 a 4 meses, que se manifesta com dor abdominal tipo cólica, entre 4 e 6 semanas de vida e regredir por volta das 12 semanas²³. É uma condição autolimitada, caracterizada por períodos recorrentes e prolongados de choro incessante²⁴. Os paroxismos de choro ocorrem especialmente no final da tarde e início da noite, sem causa aparente. Recente revisão sistemática demonstrou taxa de prevalência variando de 2 a 73%, com mediana de 17,7%²⁵. Menos de 5% dos lactentes com cólica e choro excessivo têm uma causa subjacente²⁶.

A fisiopatologia da cólica infantil não é completamente compreendida, embora muitas hipóteses sejam propostas, como imaturidade intestinal, hiperatividade, controle autonômico instável, alterações na microbiota intestinal, fatores relacionados ao sistema nervoso central, ciclo do sono e psicossociais (por exemplo, a ansiedade dos pais, que pode ser agravada por inexperiência e falta de apoio)²⁷.

A presença da cólica infantil, em combinação com dermatite atópica, alteração das fezes, colite com sangramento retal, ou DRGE, pode estar relacionada à APLV em lactentes em aleitamento materno

exclusivo²⁸. A associação entre alergia alimentar e a cólica infantil ainda é controversa. Porém, há evidências que demonstram que as respostas alérgicas da mucosa podem alterar a motilidade intestinal e as vias nociceptivas, para causar hiperalgesia visceral^{28,29}. A microbiota intestinal estimula a maturação do sistema imunológico, a aquisição de tolerância e o desenvolvimento e a função do sistema nervoso entérico [RHEE]. Estudos sugerem que uma microbiota intestinal aberrante possa afetar a função motora intestinal, a produção de gases e, assim, gerar dor abdominal^{30,31}.

Na APLV o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e compostos neurotóxicos afetam o sistema nervoso entérico e causam disfunção peristáltica e alteração da percepção de estímulos fisiológicos, como distensão intestinal e peristaltismo, que passam a ser percebidos como eventos dolorosos³².

Não há ensaios clínicos robustos que demonstrem a eficácia da dieta de restrição aos抗ígenos alimentares em lactentes com cólica³³. Na presença de cólica mais grave, associada à presença de outros sintomas gastrointestinais e história pessoal de dermatite atópica, a dieta de exclusão terapêutica pode ser iniciada, de acordo com o tipo de alimentação^{11,28}. Em lactentes alimentados com fórmulas à base do leite de vaca, estas podem ser substituídas por fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas do leite de vaca por duas semanas. Em caso de melhora clínica, a dieta de restrição deve ser continuada. Porém, na ausência de benefício após duas semanas, as restrições alimentares devem ser suspensas²⁸. Em lactentes em amamentação, a eliminação do LV por duas a quatro semanas da dieta materna é recomendada²². Na presença de uma resposta clínica evidente, a dieta de restrição deve ser mantida¹⁰.

Refluxo gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico (RGE) é definido como a passagem retrógrada e involuntária do conteúdo gástrico para o esôfago²³. Em recém-nascidos a termo e pré-termo, o refluxo é usualmente um processo benigno, de natureza autolimitada e sem complicações. É considerado como parte da fisiologia e maturação gastrointestinal nessa fase da vida e, por isso, denominado de refluxo fisiológico. O pico de incidência do RGE fisiológico ocorre aos quatro meses de vida, e 95% dos lactentes já não regurgitam mais aos 12 a 14 meses de idade³⁴. Quando o RGE está associado a outros sintomas clínicos ou complicações, como

dificuldade de alimentação e deglutição, dificuldade em ganhar peso ou perda ponderal, deficiência de crescimento, anemia, hemorragia digestiva, manifestações respiratórias e otorrinolaringológicas, entre outras, passa a ser denominado de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)³⁴.

A prevalência de RGE e da DRGE varia de acordo com a população, o desenho do estudo (transversal ou longitudinal) e os critérios diagnósticos (sinais/sintomas ou questionário validado). Estima-se que na idade de pico do RGE, em torno de 2-4 meses, as taxas de prevalência variem entre 67% e 87%³⁵⁻³⁷ e que sejam 21% entre 6 e 7 meses de idade³⁶. Recente revisão sistemática demonstrou que em crianças de até 18 meses, os sintomas da DRGE estão presentes diariamente em 25% dos bebês, com redução na gradativa e desaparecimento quase completo dos sintomas aos 12 meses de idade³⁸. No Brasil, Costa A.J.F. e cols. observaram que a prevalência de DRGE em 2004, era de 11,15% (89/798; IC 95%: 9,10-13,48), sendo maior nos dois primeiros trimestres de vida: 14,62% no primeiro e 13,76% no segundo³⁹.

Diversas estruturas contribuem para a barreira antirrefluxo: o esfínter esofágico inferior (EEI), o ângulo de His, o ligamento freno-esofágico, o diafragma crural e a roseta gástrica. A imaturidade dos mecanismos de barreira antirrefluxo próprias do período neonatal contribuem para maior incidência de RGE⁴⁰. O mesmo está geralmente associado a relaxamentos transitórios do esfínter esofágico inferior (EEI), sendo influenciado por fatores genéticos, ambientais, anatômicos, hormonais e neurogênicos⁴¹. O principal mecanismo responsável para evitar o desenvolvimento da DRGE é a manutenção da função adequada da barreira antirrefluxo localizada na junção esofagogastrica⁴¹. Dentre os mecanismos responsáveis pela disfunção da junção esofagogastrica estão os relaxamentos transitórios do EEI, a redução do tônus do EEI e a distorção anatômica na junção esofagogastrica⁴⁰.

Os sintomas de RGE e DRGE ocorrem devido tanto ao volume, quanto ao conteúdo ácido do material refluído e, por algumas vezes, a distinção entre eles é difícil^{40,42}. Na DRGE, o contato mais prolongado do ácido gástrico com a mucosa do esôfago intensifica o fluxo sanguíneo local e promove liberação de prostaglandina E2, que aumenta a permeabilidade da mucosa ao ácido, perpetuando o processo inflamatório e a presença de sintomas e complicações, como apneia, agravamento de quadro pulmonar, irritabilidade, alteração do sono, intolerância/má aceitação

da dieta, estridor, desenvolvimento/ganho ponderal inadequados, postura anormal com arqueamento posterior, náuseas, hematêmese, aspiração de conteúdo gástrico para vias respiratórias⁴⁰.

A DRGE pode estar associada à APLV, contudo, essa associação ainda não foi estabelecida. Entretanto, recente revisão narrativa verificou uma associação de APLV com DRGE em 16-56% dos casos suspeitos de DRGE, com persistência dos sintomas gastrointestinais até que houvesse exclusão do LV, independente do aleitamento materno ou fórmula⁴³. Lactentes com APLV apresentam regurgitação e vômitos indistinguíveis daqueles associados ao RGE fisiológico ou DRGE, podendo a regurgitação ser a única manifestação. Esta similaridade de sintomas entre a APLV e RGE/DRGE dificulta na distinção da etiologia do quadro, principalmente na ausência de outros sinais de alergia, como dermatite atópica ou sangramento retal inexplicável nos primeiros meses de vida⁴⁰.

A ausência de um sintoma específico e/ou um exame considerado padrão ouro para o diagnóstico de DRGE e APLV não mediada por IgE, além da sobreposição com outras condições funcionais e orgânicas e a resolução espontânea dos sintomas no primeiro ano de vida, tornam o diagnóstico e a discriminação entre APLV, RGE e DRGE um desafio⁴⁴. Nos lactentes saudáveis com regurgitação ou naqueles que não respondem a dietas espessadas e terapia postural, a North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) e a European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) sugerem que nos lactentes em uso de fórmula de proteínas do LV, seja feita a substituição por fórmula extensamente hidrolisada, por 2 a 4 semanas; e para aqueles em amamentação, as mães devem ser orientadas a suspender a ingestão de proteína do LV pelo mesmo período. Se a melhora dos sintomas ocorrer após a eliminação do LV, a reintrodução do alérgeno é necessária para confirmação da alergia⁴⁰.

Constipação intestinal

A constipação é frequentemente associada à consistência endurecida das fezes, ao aumento no intervalo entre as evacuações e à ocorrência de dor durante as evacuações⁴⁵. É classificada como funcional na grande maioria dos casos e apenas em uma pequena proporção de pacientes pediátricos ocorre associada à alergia alimentar²².

Crianças que apresentam diminuição na frequência das evacuações nas primeiras semanas de vida ou após a introdução na dieta de produtos à base de LV devem ser investigadas para esta condição⁴⁶. Nestes casos, a constipação geralmente está associada à presença de fezes endurecidas, além de esforço excessivo e prolongado na evacuação⁴⁷.

A fisiopatologia da associação entre a alergia alimentar e a constipação intestinal ainda não foi totalmente esclarecida¹¹. Apesar dos resultados dos estudos serem conflitantes, a alergia alimentar deve ser considerada no diagnóstico diferencial de crianças que apresentam constipação persistente e são resistentes ao tratamento convencional⁴⁶.

O diagnóstico de constipação induzida por proteína alimentar em lactentes amamentados é baseado na melhora clínica durante a dieta de eliminação materna, seguida pela recorrência dos sintomas após a reintrodução do alimento suspeito²².

Proctocolite induzida por proteínas alimentares (FPIAP)

Epidemiologia

Entre as reações alérgicas aos alimentos não IgE mediadas, a proctocolite induzida por proteínas alimentares, mais conhecida como proctocolite alérgica, é a mais frequente, apesar de sua prevalência exata não ser bem estabelecida^{1,6}. Geralmente ocorre no primeiro ano de vida e apresenta resolução nos primeiros anos⁴⁸.

Embora costume ter um curso benigno, geralmente traz grande preocupação aos pais e responsáveis, e por isso merece uma atenção especial⁴⁹. Em um estudo prospectivo, Martin V. e cols. observaram uma incidência acumulada de 17% ao longo de 3 anos⁴⁸. Outros dados mostraram uma prevalência estimada variável, de 0,16% nos pacientes saudáveis a até 64% entre os pacientes com sangramento intestinal⁵⁰⁻⁵². Estas grandes variações se devem às diferentes metodologias aplicadas entre os estudos.

Em pacientes em aleitamento materno, a maioria das reações estão relacionados ao LV, ovo e soja na dieta materna; porém, trigo, milho, maçã, peixe, carne e gergelim também já foram descritos^{52,53}. Nos bebês alimentados com fórmula, leite e soja são os principais agentes causadores, porém fórmulas extensamente hidrolisadas foram descritas como causa de proctocolite em até 10% dos pacientes⁵⁴.

Apesar de ser uma reação não IgE mediada, estudos apontam que cerca de 40-50% dos pacientes com proctocolite alérgica apresentam atopia, e em mais de 60% dos bebês se observa história familiar positiva para alergia^{48,52,55}.

Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico da proctocolite alérgica não é totalmente esclarecido, mas trata-se de uma reação não IgE mediada^{6,22,56}.

Acredita-se que os principais fatores de risco relacionados possam ser a imaturidade do sistema imunológico inato e adaptativo, alteração da permeabilidade intestinal, susceptibilidade genética associada aos alimentos sensibilizantes e disbiose^{57,58}.

A sensibilização a antígenos alimentares parece desempenhar um papel chave na proctocolite alérgica, associada a uma falha no mecanismo de tolerância. Alguns estudos demonstraram a participação de várias células no mecanismo de tolerância oral^{56,59}. Pérez-Machado e cols., num estudo em crianças com alergia a múltiplos alimentos, demonstraram uma falha na produção de TGF-β pelas células reguladoras no intestino delgado⁶⁰. Uma das hipóteses para este déficit na produção de TGF-β pelas células regulatórias Th3 e para o comprometimento do mecanismo de tolerância oral, seria uma resposta ineficaz da imunidade inata à microbiota do intestino⁶¹.

Outros estudos sugerem que uma alteração na composição do microbioma intestinal possa influenciar na tolerância imune pelas células T regulatórias (T-reg) e na sua homeostase. Wang J. e cols. demonstraram que estes defeitos podem comprometer diferentes vias, incluindo células Treg efetoras, defeito na expressão de CTLA4 e ICOS e menor produção de IL-10 pelas células Treg intestinais⁵⁸.

Outra citocina chave no processo inflamatório intestinal seria o TNF-α. Estudos já demonstraram sua ação nas tight-junctions das células epiteliais intestinais, alterando assim a barreira intestinal e levando, consequentemente, ao aumento na permeabilidade^{62,63}.

Histologicamente, biópsias do reto e intestino grosso de pacientes com proctocolite evidenciaram uma inflamação eosinofílica em diversas camadas^{48,56}. Eosinófilos são células que envolvem tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, devido a sua capacidade de interagir com células apresentadoras de抗ígenos e linfócitos e de produzir diversos mediadores e cito-

cinas⁵⁶. Rycyck A. e cols. demonstraram um aumento nas fezes de EDN (*eosinophil-derived neurotoxin*), o que até poderia representar um biomarcador nesta patologia⁶⁴.

Apesar da proctocolite ser uma alergia não IgE mediada, alguns autores evidenciaram a sensibilização a IgE num grupo minoritário de pacientes^{65,66}.

Entretanto, são necessários maiores estudos para a melhor compreensão da patogênese e dos biomarcadores desta patologia, que permitiria melhor orientação terapêutica, avaliação quanto ao prognóstico e até mesmo quanto a diferentes tipos de fenótipos da proctocolite alérgica^{65,67}.

Diagnóstico

O diagnóstico da proctocolite alérgica, assim como das alergias alimentares não IgE mediadas é baseado nas informações características da história clínica. Trata-se de um lactente geralmente eutrófico com adequado desenvolvimento pôndero-estatural e em ótimo estado geral, apresentando fezes com raias de sangue com ou sem muco associado¹³. O diagnóstico precoce associado a intervenção nutricional adequada permitirá que o bebê mantenha sua taxa de crescimento.

Os sintomas aparecem, na maioria dos pacientes, de forma gradual e persistem até que se proceda a remoção do alimento implicado¹³. Caso o paciente apresente outros sintomas gastrointestinais ou alterações no crescimento, deve ser considerada a possibilidade de um diagnóstico alternativo¹³.

O exame físico é habitualmente normal, sem lesões como fissura anal, o que ocorre frequentemente nos casos de constipação.

Não existe na literatura definição de critérios específicos para o diagnóstico de proctocolite alérgica, porém alguns dados são úteis para a elaboração da suspeita clínica. São esses¹¹ (adaptado do EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology):

- sangramento discreto nas fezes, tipo hematoquezia, em lactente aparentemente saudável;
- resolução dos sintomas após eliminação do alérgeno/alimento implicado da dieta do bebê ou da mãe, quando em aleitamento materno exclusivo;
- recorrência dos sintomas após reintrodução do alimento implicado na dieta;
- exclusão de outras causas de hematoquezia.

A maioria dos pacientes que posteriormente reintroduzem os alimentos não apresentam sintomas novamente, demonstrando o curso favorável da proctocolite em relação à tolerância imunológica. Alguns estudos demonstram que até 20% dos bebês em aleitamento materno exclusivo tem resolução espontânea do sangramento sem mudanças na dieta materna, e que o prognóstico em longo prazo é excelente^{13,54,68}. Diante deste cenário, e somado à observação de que episódios de sangramento retal na infância são, na maioria, autolimitados, alguns autores recentemente propuseram observar e aguardar por até 4 semanas pela resolução espontânea, sem dieta de eliminação, em lactentes amamentados exclusivamente ao seio, com risco muito baixo de desenvolvimento de anemia⁵⁶.

No caso de um período de mais de um mês, sugere-se dieta de eliminação, e havendo resolução da hematoquezia, deve-se realizar o teste de provação oral (TPO). O teste de provação oral deve ser realizado após curto período de dieta de eliminação, em torno de 72-96 horas, para confirmação do diagnóstico^{11,56}. Não há necessidade, entretanto, que seja realizado de forma supervisionada em ambiente hospitalar. Se o TPO for positivo, sugere-se retomar a dieta de eliminação por 3 meses^{11,56}.

Exames não invasivos

Exames laboratoriais, como análise de sangue e fezes, incluindo análise de elementos anormais nas fezes (EAF), exame parasitológico de fezes (EPF), dosagem de alfa 1 antitripsina fecal, pesquisa de sangue oculto, ou hemoglobina humana nas fezes, não devem ser utilizados de rotina para confirmação diagnóstica de proctocolite alérgica¹³.

O hemograma geralmente é normal, podendo alguns pacientes apresentar anemia ferropriva¹³. Eosinofilia periférica pode estar presente em até 43% dos casos⁵⁶. Outros marcadores inflamatórios, como elevação de PCR e trombocitose, normalmente estão ausentes⁵⁶.

Os níveis de calprotectina fecal normalmente encontram-se elevados, quando comparados a controles saudáveis, indicando inflamação da mucosa intestinal. Entretanto, seu uso em menores de 1 ano de idade apresenta restrições, devido à ausência de valores normais validados. Esse exame também não tem indicação de ser solicitado rotineiramente para o diagnóstico de proctocolite alérgica, por não haver correlação positiva entre os níveis da calprotectina

fecal e testes de provação positivos, em pacientes com proctocolite⁵⁶.

A coprocultura e pesquisa de coccídeos e vírus podem ser utilizadas para pesquisa de infecção subjacente⁵⁶.

O uso de testes alérgicos, como *prick test*, *patch test* e dosagem de IgE sérica total apresentam validade limitada para o diagnóstico. A dosagem de IgE sérica específica pode ser considerada em pacientes em aleitamento materno que apresentem sintomas de alergia IgE mediada associados, ou naqueles que apresentem comorbidades como dermatite atópica, bem como antes da reintrodução do alimento implicado após longo período de restrição⁵⁶.

A avaliação ultrassonográfica pode revelar aumento de vascularização e espessamento da parede intestinal, principalmente do cólon descendente e sigmoide, sugerindo o diagnóstico. Entretanto estes achados não são específicos de proctocolite alérgica, e a inflamação no reto e sigmoide pode não ser visualizada.

Exames invasivos

Eventualmente a etiologia do sangramento retal pode ser de origem distinta, sendo importante para o diagnóstico diferencial excluir outras patologias através da realização de exames invasivos, como endoscopia, retossigmoidoscopia ou colonoscopia⁵⁶.

A avaliação endoscópica não é necessária para o diagnóstico da proctocolite alérgica. O exame pode revelar congestão da mucosa intestinal, áreas com presença de petequias, eritema focal, perda do padrão vascular, ulceração, nodularidade difusa ou, eventualmente, se apresentar com aspecto normal⁵⁶.

As alterações histológicas são caracterizadas por infiltração eosinofílica na mucosa intestinal e lâmina própria, além de hiperplasia linfoides⁵⁶. A arquitetura da mucosa normalmente está preservada e o infiltrado eosinofílico se concentra tipicamente no reto, especialmente no epitélio e na camada muscular da mucosa. Por se tratar de uma doença de distribuição não uniforme, podem ser necessárias múltiplas biópsias.

Diagnóstico diferencial de sangue nas fezes

O sangramento digestivo pode se manifestar de diversas formas. O sangramento digestivo alto é aquele que ocorre em qualquer local do trato gastrointestinal

proximal até o ligamento de Treitz, o que inclui esôfago, estômago e duodeno. Já o sangramento digestivo baixo ocorre nos intestinos delgado (jejuno e íleo) e grosso⁶⁹.

O mesmo também pode ser classificado de acordo as características das fezes: hematoquezia corresponde à passagem de sangue vivo pelo reto e geralmente representa sangramento digestivo baixo, apesar de poder ocorrer em sangramento digestivo alto. A melena geralmente decorre de sangramento digestivo alto e é caracterizada por fezes negras. O sangramento gastrintestinal oculto é aquele que não é visível a olho nu, e pode causar sintomas como anemia por deficiência de ferro, palidez ou fadiga⁶⁹.

A etiologia do sangramento gastrintestinal em crianças varia com a faixa etária, conforme pode-se observar na Tabela 2.

Além das doenças listadas na Tabela 2, existem causas mais raras, como malignidades, síndrome da úlcera retal solitária, tiflite, hérnia encarcerada ou trombose mesentérica⁶⁹.

A avaliação do paciente com sangramento nas fezes deve começar pela anamnese, destacando-se os seguintes pontos: duração e quantidade de sangue, aspecto das fezes e se o sangue parece estar misturado nas fezes ou apenas ao redor delas. Características como estado geral, dor abdominal, febre, perda de peso, história de hemorragias prévias, uso de medicamentos como anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e outros medicamentos, além de doenças de base, como hepatopatias ou malignidade, devem ser pesquisadas. O uso de AINEs pode causar ulcerações em todo o TGI, incluindo intestino delgado e cólon⁶⁹. Além disso, alguns alimentos e medicamentos, como suplementos de ferro, gelatina e chocolate, podem alterar a coloração das fezes, mimetizando melena ou hematoquezia⁷⁰.

Hematoquezia aguda em uma criança toxêmica com dor abdominal sugere isquemia intestinal como complicaçāo de intussuscepção, volvo, hérnia encarcerada ou trombose mesentérica. Em crianças menores de 2 anos a intussuscepção deve ser a prin-

Tabela 2
Etiologia do sangramento gastrintestinal em crianças

Recém-nascidos	Lactentes	Pré-escolares	Escolares e adolescentes
Fissuras anorretais	Fissuras anorretais	Fissuras anorretais	Fissuras anorretais
Colite alérgica	Colite alérgica	Colite infecciosa	Colite infecciosa
Sangue materno deglutido	Colite infecciosa	Intussuscepção	Púrpura de Henoch-Schonlein
Enterocolite necrotizante	Intussuscepção	Divertículo de Meckel	Divertículo de Meckel
Volvo	Divertículo de Meckel	Síndrome hemolítico-urêmica	Hemorroide
Doença de Hirschprung (megacolon tóxico)	Doença de Hirschprung (megacolon tóxico)	Púrpura de Henoch-Schonlein	Doença inflamatória intestinal
Coagulopatias	Hiperplasia linfonodular	Pólipos juvenis	Pólipos juvenis
Malformações vasculares	Cisto de duplicação gastrintestinal		
Úlcera gástrica e duodenal	Coagulopatias		
Colite eosinofílica transitória neonatal	Doença inflamatória intestinal de manifestação precoce		
Cisto de duplicação gastrintestinal			

cipal suspeita, podendo estar associada a divertículo de Meckel, pólipos, hiperplasia nodular linfoides, corpo estranho, linfoma, entre outros⁶⁹.

Sintomas de colite, como diarreia sanguinolenta, tenesmo, evacuações noturnas e dor abdominal podem surgir em colites infecciosas ou alérgicas, além de enterocolite necrotizante e doença de Hirschprung com enterocolite⁶⁹.

Como a maioria das colites infecciosas são autolimitadas e tem resolução espontânea em duas semanas, pacientes com diarreia sanguinolenta por mais de duas semanas devem ser investigados para doença inflamatória intestinal⁶⁹.

Nem sempre a colite se apresenta com diarreia. Muitas vezes há sangue misturado com fezes normais. Em menores de 6 meses este achado sugere proctocolite eosinofílica ou hiperplasia nodular linfoides. Em lactentes entre 6 meses e 2 anos também pode sugerir pólipos juvenis⁶⁹.

Quando o sangue não está misturado às fezes é provável que haja doença perianal, como fissura anal ou proctite⁶⁹. Além disso, quando o sangue é visto principalmente no papel higiênico ou no vaso sanitário após término da evacuação, tal hipótese também é mais provável. Se ao exame físico houver fissura e eritema perianal, deve-se considerar o diagnóstico de celulite por estreptococo beta-hemolítico⁶⁹.

Ao exame físico, deve-se inicialmente avaliar o estado hemodinâmico do paciente e pesquisar peritonite, sinais de hipertensão portal, além de massas abdominais.

Abordagem terapêutica

Assim como na maioria das alergias alimentares, o tratamento da proctocolite alérgica consiste na eliminação de antígenos desencadeantes com dieta de exclusão do alimento suspeito. As proteínas do LV são os alérgenos mais envolvidos⁷¹. Entretanto, ocasionalmente a eliminação conjunta de dois alimentos pode ser exigida, seguindo-se, nesse caso, exclusão de soja e ovo.

Para lactentes amamentados exclusivamente ao seio materno, a eliminação do alimento da dieta da mãe resulta em resolução dos sintomas na maioria dos casos, raramente sendo necessário o uso de fórmulas para cessar o sangramento intestinal¹³. A exclusão do alimento da dieta materna deve sempre ser acompanhada por nutricionista para avaliar o aporte de nutrientes adequado para a mãe e bebê,

além de verificar a necessidade de suplementação¹¹. O aleitamento materno sempre deve ser incentivado, não havendo indicação para suspender a oferta de leite materno⁵⁶.

Para bebês que desenvolvem sintomas quando alimentados com fórmula infantil, 80% respondem à substituição por fórmula extensamente hidrolisada (FEH) e poucos casos necessitam de fórmula de aminoácidos (FAA)^{11,13,16}. Fórmulas à base de proteína da soja geralmente não são recomendadas visto que a correatividade entre as proteínas do leite de vaca e da soja ocorre em 10% a 30% dos pacientes com proctocolite¹.

A remoção dos alimentos causadores de proctocolite alérgica, por exclusão na dieta materna ou no lactente alimentado por fórmula, resulta em rápida melhora dos sintomas. Na maioria dos casos, dentro de 72 horas após as mudanças na dieta observa-se resolução da hematoquezia, embora o sangramento nas fezes possa se manter por até 1 a 2 semanas para os pacientes mais sintomáticos^{11,16}.

Se após 2 semanas do início da dieta de exclusão o lactente ainda estiver sintomático, é importante verificar e adequar a exclusão do antígeno na dieta materna e, em seguida, verificar outros possíveis alimentos a serem eliminados da dieta, sugerindo-se a exclusão da soja e posteriormente do ovo^{56,71}. Se mais de uma proteína alimentar for restringida da dieta da mãe que amamenta, novamente ressalta-se a importância da supervisão de um nutricionista para garantir aporte nutricional e para evitar a perda excessiva de peso materno^{1,56}.

O uso de probióticos para o tratamento da proctocolite alérgica ainda carece de estudos mais elaborados para sua indicação. Um ensaio clínico randomizado não mostrou nenhum benefício em relação ao uso de um probiótico, além da dieta materna, em pacientes com proctocolite¹⁶. Outro estudo com evidências muito limitadas sugere que o probiótico com *Lactobacillus Rhamnosus GG* possa promover a recuperação ou aquisição de tolerância⁵⁶.

O diagnóstico precoce e preciso de proctocolite alérgica é importante a fim de se evitar dietas de exclusão desnecessárias que possam ter efeitos prejudiciais à saúde. O suporte nutricional se faz imprescindível para evitar deficiência nutricional materna ou nos bebês com proctocolite alérgica. A avaliação da dieta por nutricionista objetiva proporcionar substituições alimentares que garantam aporte adequado de vitaminas e minerais, incluindo principalmente

cálcio, vitamina D, zinco e selênio. A suplementação desses nutrientes nem sempre é obrigatória se há uma adequação da alimentação¹.

Prognóstico e reintrodução alimentar

A história natural da proctocolite alérgica é benigna e a maioria das crianças afetadas supera essa condição ainda no 1º ano de vida. A proctocolite alérgica raramente persiste entre o 1º e 2º ano de vida²².

Uma coorte prospectiva, acompanhando 185 crianças com proctocolite para avaliar os possíveis fatores associados ao desenvolvimento da tolerância mostrou que 99,4% dos pacientes adquiriu tolerância com a idade mediana de 11 meses (10 a 13 meses). No entanto, num grupo de 57 crianças, 33% somente conseguiram ingerir o alimento causador entre os 12 e os 19 meses. Os principais fatores relacionados a essa aquisição de “tolerância tardia” foram: retardo na introdução da alimentação complementar, concomitância de dermatite atópica, atopia familiar e a ingestão de fórmula infantil láctea (pelo menos 1 vez)⁶⁷.

No estudo de Martin V. M. e cols., acompanhando 153 pacientes com diagnóstico de proctocolite alérgica, foi observado que a idade média para reintrodução bem-sucedida do alimento causador era em torno dos 11 meses. Nesse estudo, 15% dos pacientes não fizeram nenhuma restrição dietética e, apesar da exposição continuada ao alimento, desenvolveram tolerância aos alimentos envolvidos ao longo da infância, no entanto, alguns destes em idade mais tardia⁴⁸.

Apesar do caráter benigno e resolução completa, um estudo sugere que a proctocolite poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento de desordens gastrointestinais funcionais (DGIF), numa fase mais tardia da infância. A DGIF caracteriza-se por distúrbio da motilidade intestinal e hipersensibilidade visceral (síndrome do intestino irritável). O maior tempo de duração da hematoquezia seria o principal fator associado à presença desses sintomas já aos quatro anos de idade⁷².

Embora classicamente não-IgE mediada, alguns casos de proctocolite podem apresentar-se com IgE específica para o alimento causal, ou virem a desenvolver sintomas IgE-mediados ao longo da evolução, especialmente as crianças que apresentam dermatite atópica concomitante. Por esse motivo, embora não seja recomendado dosar a IgE específica para o alimento na maioria dos casos de proctocolite, a EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical*

Immunology) recomenda que, nas crianças com dermatite atópica associada, seja feita a dosagem de IgE específica antes da reintrodução do alimento causal, após longos períodos de exclusão²².

Com base nesse aspecto, estudo recente de Cetinkayanet P. G. e cols. sugere que poderiam existir três fenótipos de proctocolite, de acordo com a presença ou o desenvolvimento de IgE específica ao alimento suspeito. Há um fenótipo sem sensibilização IgE para o alimento em questão, um segundo fenótipo com sensibilização IgE, porém sem presença de sintomas IgE mediados, outro com IgE específica positiva e evolução para a forma clínica IgE mediada. Os autores observaram que os indivíduos com o fenótipo de “transição para a forma IgE mediada” alcançariam a tolerância mais tarde que as outras duas formas. Esses achados, porém, precisam ser confirmados por mais estudos⁶⁵.

Por ser benigna e autolimitada, a reintrodução alimentar do alimento suspeito pode ser conduzida no domicílio, gradativamente, sob orientação do médico, quando este considerar que a criança, provavelmente, já tenha alcançado a tolerância, que costuma ocorrer até os 11-12 meses de idade para a maioria dos pacientes^{1,22,48}.

Se o diagnóstico não foi tão preciso e a presença de sangue nas fezes tiver sido de leve intensidade, a reintrodução alimentar pode ser tentada mais precocemente, dado o caráter transitório da doença¹. Alguns autores sugerem ainda que a introdução alimentar precoce de outros alimentos, a partir dos 4 meses e meio, poderia acelerar o desenvolvimento da tolerância ao leite em crianças com proctocolite alérgica⁴⁸.

Referências

1. Labrosse R, Graham F, Caubet J-C. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. Nutrients. 2020 Jul 14;12(7):2086.
2. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014;69(8):992-1007.
3. Gonçalves LCP, Guimarães TCP, Silva RM, Cheik MFA, de Ramos Nápolis AC, Barbosa E Silva G, et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. Allergol Immunopathol (Madr). 2016;44(6):497-503.
4. Vieira MC, Moraes MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. BMC Pediatr. 2010;10:25.
5. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. Immunity. 2017;47(1):32-50.

6. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2018;2(1):7-38.
7. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Indirli GC, et al. Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. Nutrients. 2021;13(1):226.
8. Sampson HA. Food allergy: Past, present and future. Allergol Int. 2016;65(4):363-9.
9. Moore LE, Stewart PH, deShazo RD. Food Allergy: What We Know Now. The American Journal of the Medical Sciences. 2017;353(4):353-66.
10. Abrams EM, Hildebrand KJ, Chan ES. Non-IgE-mediated food allergy: Evaluation and management. Paediatr Child Health. 2021;26(3):173-81.
11. Caubet JC-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(1):6-17.
12. Leonard SA. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions. Curr Allergy Asthma Rep. 2017;17(12):84.
13. Mehr S, Brown-Whitehorn T. What do allergists in practice need to know about non-IgE-mediated food allergies. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122(6):589-97.
14. Lozinsky AC, Morais MB de. Eosinophilic colitis in infants. J Pediatr (Rio J). 2014;90(1):16-21.
15. Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18(4):360-7.
16. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(5):1114-24.
17. Bingemann TA, Sood P, Järvinen KM. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. Immunol Allergy Clin North Am. 2018 Feb;38(1):141-52.
18. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1(4):343-9.
19. Nowak-Wegrzyn A, Jarocka-Cyrtta E, Moschione Castro A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(1):1-18.
20. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4):1111-1126.e4.
21. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5):1016-1025.e43.
22. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI Position Paper. Allergy. 2020;75(1):14-32.
23. Zeevenhooven J, Koppen IJN, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2017;20(1):1-13.
24. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, StJames Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00182-7.
25. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Cokura F, et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(5):531-7.
26. Freedman SB, Al-Harthi N, Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. Pediatrics. 2009;123(3):841-8.
27. Dubois NE, Gregory KE. Characterizing the Intestinal Microbiome in Infantile Colic: Findings Based on an Integrative Review of the Literature. Biol Res Nurs. 2016;18(3):307-15.
28. Nocerino R, Pezzella V, Cosenza L, Amoroso A, Di Scala C, Amato F, et al. The controversial role of food allergy in infantile colic: evidence and clinical management. Nutrients. 2015;7(3):2015-25.
29. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;6(5):306-14.
30. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Calabrese R, Palumeri E, Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. Acta Paediatr. 2009;98(10):1582-8.
31. Savino F, Ceratto S, De Marco A, Cordero di Montezemolo L. Looking for new treatments of Infantile Colic. Ital J Pediatr. 2014;40:53.
32. Murch S. Allergy and intestinal dysmotility – evidence of genuine causal linkage? Curr Opin Gastroenterol. 2006;22(6):664-8.
33. Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, Lingua C, Moja L, Banks SS, et al. Dietary modifications for infantile colic. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10:CD011029.
34. Forbes D. Mewling and puking: infantile gastroesophageal reflux in the 21st century. J Paediatr Child Health. 2013;49(4):259-63.
35. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(4):498-547.
36. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154(2):150-4.
37. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin RE, Miles H, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. Pediatrics. 2002 Jun;109(6):1061-7.
38. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Etten-Jamaludin F, Benninga M, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(6):811-7.
39. Costa AJF, Silva GAP, Gouveia PAC, Pereira Filho EM. [Prevalence of pathologic gastroesophageal reflux in regurgitant infants]. J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):291-5.
40. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(3):516-54.
41. Vandenplas Y, Hauser B. An updated review on gastroesophageal reflux in pediatrics. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(12):1511-21.
42. Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. Pediatrics. 2018;142(1):e20181061.
43. Salvatore S, Agosti M, Baldassarre ME, D'Auria E, Pensabene L, Nosetti L, et al. Cow's Milk Allergy or Gastroesophageal Reflux Disease-Can We Solve the Dilemma in Infants? Nutrients. 2021;13(2):297.

44. D'Auria E, Salvatore S, Acunzo M, Peroni D, Pendezza E, Di Proio E, et al. Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips. *Nutrients*. 2021 Aug 12;13(8):2762.
45. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005;146(3):359-63.
46. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258-74.
47. Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(5):383-91.
48. Martin VM, Virkud YV, Seay H, Hickey A, Ndahayo R, Rosow R, et al. Prospective Assessment of Pediatrician-Diagnosed Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis by Gross or Occult Blood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1692-1699.e1.
49. Ben-Shoshan M. Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis: Over- or Underdiagnosed? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1700-1.
50. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal Bleeding in Infancy: Clinical, Allergological, and Microbiological Examination. *Pediatrics*. 2006;117(4):e760-8.
51. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):16-22.
52. Barni S, Giovannini M, Mori F. Epidemiology of non-IgE-mediated food allergies: what can we learn from that? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(2):188-94.
53. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, Erdur CB, Karkiner CU, Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. *Allergologia et Immunopathologia*. 2017;45(3):212-9.
54. Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):172-84.
55. Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, D'Alfonso Y, Marcheggiano A, Federici T, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:82.
56. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, Montesano M, Mauro A, Villa MP, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100471.
57. Tsabouri S, Nicolaou N, Dourous K, Papadopoulou A, Priftis KN. Food Protein Induced Proctocolitis: A Benign Condition with an Obscure Immunologic Mechanism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2017;17(1):32-7.
58. Wang J, Zheng S, Yang X, Huazeng B, Cheng Q. Influences of non-IgE-mediated cow's milk protein allergy-associated gut microbial dysbiosis on regulatory T cell-mediated intestinal immune tolerance and homeostasis. *Microb Pathog*. 2021;158:105020.
59. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(1):3-12.
60. Pérez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R, Walker-Smith JA, et al. Reduced transforming growth factor- β 1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *European Journal of Immunology*. 2003;33(8):2307-15.
61. van Wijk F, Nierkens S, de Jong W, Wehrens EJM, Boon L, van Kooten P, et al. The CD28/CTLA-4-B7 Signaling Pathway Is Involved in Both Allergic Sensitization and Tolerance Induction to Orally Administered Peanut Proteins. *J Immunol*. 2007;178(11):6894-900.
62. Ozen A, Gulcan EM, Ercan Saricoban H, Ozkan F, Cengizler R. Food Protein-Induced Non-Immunoglobulin E-Mediated Allergic Colitis in Infants and Older Children: What Cytokines Are Involved? *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(1):61-8.
63. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to TH2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(2):590-592.e6.
64. Rycyk A, Cudowska B, Lebensztejn DM. Eosinophil-Derived Neurotoxin, Tumor Necrosis Factor Alpha, and Calprotectin as Non-Invasive Biomarkers of Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis in Infants. *J Clin Med*. 2020;9(10):E3147.
65. Cetinkaya PG, Ocak M, Sahiner UM, Sekerel BE, Soyer O. Food protein-induced allergic proctocolitis may have distinct phenotypes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(1):75-82.
66. Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Erdem SB, Capanoglu M, Civelek E, Guc BU, et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein-induced Allergic Proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):574-9.
67. Cetinkaya PG, Kahveci M, Karaatmaca B, Esenboga S, Sahiner UM, Sekerel BE, et al. Predictors for late tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(1):e11-8.
68. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(8):766-70.
69. Boyle JT. Gastrointestinal bleeding in infants and children. *Pediatr Rev*. 2008;29(2):39-52.
70. Silber G. Lower gastrointestinal bleeding. *Pediatr Rev*. 1990;12(3):85-93.
71. Antonella C. Non-IgE Mediated Food Allergy. *Current Pediatric Reviews*. 2020;16(2):95-105.
72. Di Nardo G, Cremon C, Frediani S, Lucarelli S, Villa MP, Stanghellini V, et al. Allergic Proctocolitis Is a Risk Factor for Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr*. 2018;195:128-133.e1.

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

Correspondência:

José Luiz Magalhães Rios

E-mail: jlrios.alergia@gmail.com

Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura

Tuberculosis immunology: a narrative literature review

Ana Cristina Favre Paes Barreto Alves¹, Alex Isidoro Ferreira Prado², Lukary Takenami³

RESUMO

A resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro contra o *Mycobacterium tuberculosis* é considerada de natureza complexa e multifacetada. Esta interação bacilo-hospedeiro resulta, na maioria das vezes, em uma infecção latente assintomática, podendo ou não evoluir para a forma ativa da tuberculose (TB). O presente estudo objetivou atualizar e sumarizar o conhecimento científico acerca dos mecanismos imunológicos associados à infecção e sua progressão para a TB ativa. Trata-se de uma revisão narrativa, realizada a partir do levantamento bibliográfico de artigos científicos indexados nas bases de dados PubMed/MEDLINE e SciELO, nos últimos 20 anos. Nas últimas décadas, a caracterização de linfócitos T $\gamma\delta$, MAIT, iNKT e outras células T CD1 restritas proporcionaram um maior entendimento do papel da imunidade inata na infecção pelo bacilo. A migração de linfócitos T CD4+ produtores de IFN- γ , TNF- α e de outras moléculas solúveis, promove o recrutamento e formação do granuloma, estrutura que beneficia tanto o hospedeiro quanto o bacilo. Eventualmente, um desequilíbrio nesta complexa rede de interação, resulta em uma resposta inflamatória exacerbada que contribui para o desenvolvimento de um granuloma necrótico. Por fim, a exaustão da resposta imune local frente à contínua exposição ao bacilo, associada ao perfil anti-inflamatório dos linfócitos Th2 e linfócitos Treg, favorecem a inativação funcional e, consequentemente, o desenvolvimento da doença ativa. A resposta imunológica é crucial para o desenvolvimento da infecção por *M. tuberculosis*. Portanto, estudos que possibilitem uma maior compreensão sobre a interação bacilo-hospedeiro podem viabilizar o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, estratégias terapêuticas e, sobretudo, avanços no desenvolvimento de imunobiológicos.

Descritores: Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, imunidade, granuloma.

ABSTRACT

The immune response developed by the host against *Mycobacterium tuberculosis* is considered a complex and multifaceted nature. This host-bacillus interaction, which in most cases results in an asymptomatic latent infection that may or may not evolve to the development of active pulmonary tuberculosis (TB). The present study aimed to update and summarize the current scientific knowledge regarding the immunological mechanisms associated with infection and the development of active disease. This is a narrative review, based on scientific articles indexed in the PubMed/MEDLINE and SciELO databases over the last 20 years. In recent decades, the characterization of T $\gamma\delta$ lymphocytes, MAIT, iNKT and CD1-restricted T cells has provided a better understanding of the role of innate immunity in bacilli infection. The migration of T CD4+ lymphocytes that produce IFN- γ , TNF- α and other soluble molecules, promotes the recruitment and formation of the granuloma, a structure that benefits both the host and the bacillus. Eventually, an imbalance in this complex interaction network results in an exacerbated inflammatory response that contributes to the development of a necrotic granuloma. Finally, exhaustion of the local immune response due to continuous exposure to the bacillus, associated with the anti-inflammatory profile of Th2 lymphocytes and Treg lymphocytes, favor functional inactivation and, consequently, the development of active disease. The immune response is crucial for the development of *M. tuberculosis* infection. Therefore, studies that enable a greater understanding of the host-bacillus interaction may enable the development of new diagnostic methods, therapeutic strategies and, above all, advances in the development of immunobiologics.

Keywords: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, immunity, granuloma.

1. Universidade Federal do Vale do São Francisco, Graduação em Medicina - Paulo Afonso, BA, Brasil.
2. Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (HCFMUSP). Centro de Doenças Raras e da Imunidade do Hospital 9 de Julho - São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade Federal do Vale do São Francisco, Laboratório de Estudos Aplicados à Saúde - Paulo Afonso, BA, Brasil.

Submetido em: 14/01/2022, aceito em: 24/04/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):239-50.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença crônica infec-tocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* que acomete, preferencialmente, o pulmão. Sequências conhecidas do genoma da micobactéria já foram identificadas em múmias egípcias, comprovando a existência da doença em civilizações antigas¹. Ainda que a TB represente uma doença milenar, na atualidade, continua a ser um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, sobretudo após a realocação de recursos humanos e financeiros do controle da TB para o enfrentamento da crise sanitária causada pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19)².

A TB acometeu, em 2020, em torno de 9,9 milhões de indivíduos no mundo e foi responsável por pouco mais de 1,5 milhões de óbitos, o que representa uma variação de 7,5% a mais em comparação aos óbitos registrados em 2019, ano anterior à pandemia da COVID-19^{2,3}. Ainda no ano de 2020, o Brasil registrou aproximadamente 67,2 mil casos de TB e 4,5 mil óbitos⁴, sendo considerado o país com o maior número de casos absolutos nas Américas e um dos 30 países com a maior carga da doença³. Tais dados reforçam a necessidade de reestruturar as políticas públicas de modo a permitir um planejamento estratégico mais efetivo no enfrentamento à TB em meio à pandemia da COVID-19.

A história natural da doença está intimamente relacionada aos determinantes biopsicossociais, imunogenética do hospedeiro e virulência do bacilo^{5,6}. Fatores que promovem uma intensa e complexa relação bacilo-hospedeiro e que podem culminar no desenvolvimento de três desfechos clínicos: (1) *clearance* e controle da infecção na porta de entrada por meio de uma resposta imune inata eficaz, mesmo antes de iniciar a resposta imune adaptativa; (2) estabelecimento de uma infecção latente por *M. tuberculosis* (ILT), ou (3) desenvolvimento da doença ativa. Na ILT o *M. tuberculosis* encontra-se em estado de latência (dormência), nos lobos pulmonares, dentro de uma estrutura tecidual denominada granuloma. Nestes casos, o hospedeiro controla, mas não elimina o bacilo, permanecendo assintomático e representando potenciais reservatórios de *M. tuberculosis*^{1,3}. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, um quarto da população mundial está infectada e em risco de desenvolver a doença ativa por meio da reativação desses bacilos dormentes³.

Diante dessa perspectiva, diversas questões emergem dessa discussão com o intuito de esclarecer os fenômenos envolvidos na imunologia da TB. Que eventos iniciais permitem o controle da infecção? Por que algumas pessoas são infectadas e outras não, mesmo quando expostas igualmente ao bacilo? O bacilo é capaz de modular a resposta do hospedeiro? Quais fatores contribuem para o estabelecimento da ILT e progressão para a doença ativa? Assim, considerando a necessidade de fomentar a educação continuada dos profissionais da saúde com estratégias de detecção precoce da doença e, para melhoria das políticas públicas relacionadas à prevenção e tratamento, o objetivo do estudo foi sumarizar o conhecimento científico atual à luz dos mecanismos imunológicos já descritos com relação à infecção e ao desenvolvimento da TB ativa, enfatizando a interação bacilo-hospedeiro.

Metodologia

Realizou-se uma revisão narrativa, de caráter descritivo com abordagem qualitativa, com o objetivo de conhecer o “estado da arte” dos aspectos imunológicos da TB, mas sem a necessidade de estabelecer uma metodologia replicável em nível de reprodução de dados. Embora esse tipo de revisão não utilize métodos explícitos e sistemáticos, apresenta um papel fundamental na educação continuada e atualização do conhecimento sobre a temática proposta⁷.

Foram recuperados artigos científicos indexados nas bases de dados na *National Library of Medicine/Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed/MEDLINE) e no *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), durante o mês de outubro e novembro de 2021, usando os seguintes descriptores em ciências da saúde (DeCS): “tuberculosis”, “*Mycobacterium tuberculosis infection*”, “immunity”, “immune response” e “granuloma” combinados por meio do operador booleano AND. Posteriormente, mediante necessidade de complementação teórica, fontes de literatura cinzenta e a busca manual em listas de referências dos artigos selecionados, foram também consultadas.

Como critério de inclusão, utilizou-se artigos publicados no idioma inglês ou português, disponíveis na íntegra, que abordassem a temática proposta em formato de artigos originais e/ou revisões, tendo como período de referência os últimos 20 anos. Os critérios de exclusão adotados foram: teses, monografias, dissertações e/ou cartas ao editor. Por fim, os

artigos foram revisados criticamente e selecionados conforme o seu grau de relevância em relação ao objeto de estudo desta revisão. Em seguida os dados foram sistematizados nas seguintes categorias: “*Da exposição à infecção*”, “*Contribuições da imunidade inata: novos e velhos paradigmas*”, “*Modulação da imunidade adquirida e formação do granuloma – uma defesa do hospedeiro?*”, “*O que esperar da imunidade humorai?*” e, por fim, “*Desenvolvimento da doença ativa: mecanismos regulatórios e o dano tecidual*”.

Resultados e discussão

Da exposição à infecção

A transmissão do *M. tuberculosis* ocorre de pessoa para pessoa principalmente por meio de gotículas contaminadas, conhecidas como “gotículas de Flügge”, as quais são eliminadas pelo nariz ou pela boca quando um paciente bacilífero fala, espirra ou tosse. Essas gotículas rapidamente se secam e transformam-se em partículas menores, que permanecem suspensas no ambiente por horas, podendo ser facilmente inaladas por um hospedeiro suscetível. Por sua vez, estas micropartículas, também conhecidas como “núcleo Wells”, contêm um a dois bacilos que são capazes de alcançar os segmentos distantes da árvore brônquica, principalmente os lobos inferiores dos pulmões, onde se multiplicam e provocam a chamada TB primária ou primoinfecção⁸⁻¹⁰.

Embora a transmissão do bacilo seja, classicamente, associada à produção de aerossóis infecciosos após a tosse, um estudo recente demonstrou que a “respiração das marés” elimina mais bacilos por partícula do que a própria tosse¹¹. De modo semelhante, foi possível identificar a presença do *M. tuberculosis* por meio da técnica reação em cadeia da polimerase em aerossóis liberados por pacientes que não relataram tosse¹². Em conjunto, os resultados sugerem que a transmissão sem tosse é possível na TB pulmonar e que, portanto, outros sinais e sintomas devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada.

Uma vez exposto ao bacilo, o curso da infecção é variável e diretamente associado às condições ambientais (ventilação e iluminação), imunogenética do hospedeiro, enfermidades coexistentes, estando nutricional, virulência da cepa infectante, entre outros^{5,13}. Nesse contexto, é plausível considerar que nem todas as micropartículas que atingem os

alvéolos pulmonares resultam em uma infecção sustentada. As múltiplas estratégias da resposta imune inata poderiam atuar no *clearance* de uma infecção incipiente por *M. tuberculosis*. Ademais, há evidências de que tais mecanismos podem ser aprimorados através da exposição repetida ou por um estímulo não relacionado (proteção-cruzada)^{14,15}, fenômeno conhecido como “imunidade treinada” e que poderia explicar o *clearance* inicial e a ausência de infecção mesmo após à exposição ao bacilo.

A primeira linha de defesa do hospedeiro compreende os tecidos linfoideos associados à superfície mucosa do trato respiratório. As células epiteliais da mucosa desempenham um papel crucial na proteção contra o *M. tuberculosis*, pois produzem muitos tipos de substâncias antimicrobianas e atuam como barreiras físicas que limitam a entrada do bacilo no espaço alveolar. Eventualmente, em um segundo momento, macrófagos alveolares exercem um papel importante no reconhecimento, fagocitose e liberação de citocinas pró-inflamatórias que resultam na eliminação do *M. tuberculosis*^{14,16,17}.

Embora não haja evidências científicas suficientes, a eficácia destes mecanismos poderia estar associada ao motivo pelo qual alguns indivíduos são expostos ao bacilo, mas não apresentam nenhuma evidência de sensibilização imunológica pela prova tuberculínica (PT) e/ou pelos ensaios de liberação de interferon-gama, do inglês *interferon-gamma release assays* (IGRAs)¹⁵ (Figura 1A). Ainda que novos estudos sejam necessários para melhor caracterizar as peculiaridades do hospedeiro associados à resistência ao *M. tuberculosis*, não há modelos de estudos capazes de discernir o *clearance* inicial da não exposição, já que um resultado de PT ou IGRA negativo pode refletir qualquer uma das situações.

Contribuições da imunidade inata: novos e velhos paradigmas

Em 10 a 30% dos casos, a imunidade contra o *M. tuberculosis* é insuficiente na esterilização completa do bacilo e, portanto, requer do hospedeiro o desenvolvimento de uma resposta inflamatória crônica granulomatosa (Figura 1B). Assim, no estágio inicial da infecção, macrófagos alveolares, do tipo M1, em referência à via de ativação clássica, fagocitam o bacilo por meio de receptores de reconhecimento padrão (PRR) que se ligam a estruturas evolutivamente conservadas e denominadas padrões moleculares associados a patógenos (PAMP)^{16,18}.

Os PRR mais estudados na infecção por *M. tuberculosis* correspondem aos receptores do tipo Toll, do inglês *toll-like receptors* (TLR). O bacilo é inicialmente reconhecido pelo TLR4, TLR9 e pelos heterodímeros TLR2/1 e TLR2/6, que interagem com a proteína adaptadora fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88) e o domínio do receptor toll-interleucina 1 (TIR) contendo a proteína adaptadora (TIRAP), capazes de ativar macrófagos e células dendríticas (DC). Além disso, os TLR desempenham um papel integral na ativação das vias de sinalização de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios, conduzido pela ativação de fatores de transcrição como o fator nuclear kappa B (NF- κ B)^{10,16,19,20}. A observação de polimorfismo dos genes TLR tem sido associada à suscetibilidade à TB²¹, demonstrando que estes receptores desempenham um papel na regulação da expressão de citocinas inflamatórias produzidas por estas células fagocíticas.

Embora os TLR representem os principais receptores no reconhecimento inicial do *M. tuberculosis*, outros receptores do tipo-domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo (NLR), lectinas tipo-C, receptores *scavenger*, entre outros, estão envolvidos no reconhecimento de diferentes ligantes micobacterianos. Ademais, além da fagocitose, os receptores são responsáveis pela ativação de outros mecanismos celulares, como a autofagia, apoptose e piroptose/montagem do inflamassoma, contribuindo com a modulação da resposta imune inata durante a infecção do *M. tuberculosis*^{14,20,22,23}.

Estes mecanismos iniciais de fagocitose permitem a eliminação do bacilo, por meio da ação de enzimas lisossômicas e formação de radicais livres, no interior dos fagolisossomos. No entanto, cepas virulentas de *M. tuberculosis* conseguem, por vezes, escapar da defesa do hospedeiro e persistirem viáveis dentro dos lisossomos dos macrófagos e/ou das DC. Isso ocorre por causa dos mecanismos de escape que, embora sejam pouco conhecidos, estão relacionados à: (1) inibição da produção de citocinas como IL-12 e IFN- γ pelo alvo antigenético secretado primariamente de 6kDa, do inglês *early secreted antigenic target-6-kDa* (ESAT-6); (2) inibição da fusão do fagossomo-lisossomo e, eventualmente, escape do *M. tuberculosis* dos fagossomos de macrófagos e/ou DC para o citoplasma; (3) inibição da apoptose de macrófagos infectados por meio do aumento da produção de IL-10 e redução na secreção de TNF- α ^{16,24,25}.

O estudo dos chamados erros inatos da imunidade (EII) reforça o que se conhece sobre a importância

das citocinas descritas acima. Pacientes com a chamada suscetibilidade mendeliana à micobacterioses, do inglês *mendelian susceptibility to mycobacterial disease* (MSMD), possuem defeitos nas vias regulatórias do eixo IL-12/IFN- γ e seus receptores, culminando na predisposição infecciosa à patógenos intracelulares. O defeito mais comum é o IL-12Rb1, que acomete em média 60% dos pacientes com diagnóstico de MSMD²⁶.

Os bacilos que sobrevivem às defesas fagocíticas primárias do hospedeiro são capazes de se multiplicar exponencialmente no interior destes macrófagos e/ou de DC, induzindo a produção de uma variedade de quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL10) e citocinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12, IL-23, IL-17, IFN- γ) capazes de recrutar e ativar distintas populações de leucócitos para o sítio infeccioso²⁷.

A CXCL8 (IL-8) é antiapoptótica e pró-angiogênica e, em tecidos infectados com *M. tuberculosis*, pode ter efeitos imunológicos adicionais na quimiotaxia. Isto é, está associada à formação do granuloma tuberculooso, uma vez que esta quimiocina atua por meio da quimiotaxia no recrutamento de neutrófilos e morte do bacilo por macrófagos²⁸. De modo semelhante, a CCL2 ou proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), CCL3 ou proteína inflamatória de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α), a CCL5 ou células T expressa e secretada normalmente (RANTES), e a CXCL10 ou proteína 10 induzida por interferon-gama (IP-10), são também quimiocinas que desempenham um papel importante na quimiotaxia, ativação de monócitos e linfócitos T e, consequentemente, formação de granuloma^{10,14,16,29}. Estudos de expressão gênica têm demonstrado que após infecção pelo bacilo, monócitos regulam positivamente a transcrição destas quimiocinas²⁹, sugerindo um papel potencial na prospecção de biomarcadores para a infecção.

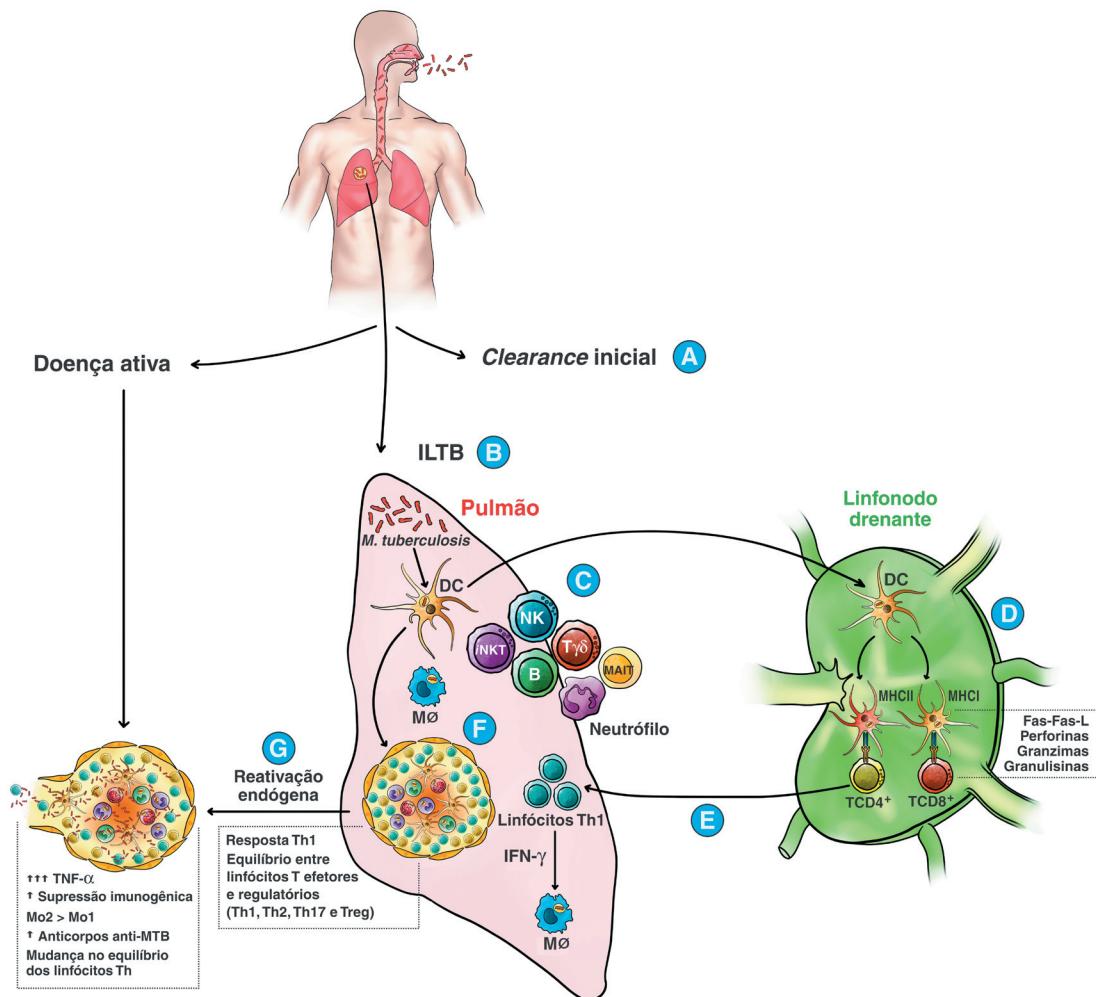
A IL-1 β , conjuntamente com o TNF- α , são citocinas que durante o processo inflamatório aumentam a expressão das moléculas de adesão endotelial, promovendo a agregação de outras células inflamatórias ao endotélio ativado. Ademais, ativam macrófagos e/ou DC, ajudando-os a controlar a replicação micobacteriana e inibem diretamente o crescimento intracelular do *M. tuberculosis*^{10,14,30}. A subunidade IL-12p80 aumenta a produção de IFN- γ em células *natural killer* (NK) e a expansão de linfócitos T CD4 $^+$ *helper 1* (Th1) antígeno-específicos, além de manter a ativação e proliferação de linfócitos, o que induz uma resposta celular predominantemente pró-inflamatória^{10,25}. A IL-6 também é uma citocina pró-inflamatória que

atua regulando negativamente as vias p38 e JNK envolvidas no processo de autofagia e contribui para a geração de linfócitos T CD4⁺ helper 17 (Th17) em condições inflamatórias, regulando e promovendo o equilíbrio entre Th17 e linfócitos T reguladores CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Treg)^{10,14,31}.

Existem especulações interessantes acerca de pacientes portadores de síndromes autoinflamatórias como a Febre familiar do Mediterrâneo (FFM) que corroboram com a importância das citocinas inflamatórias na patogênese da TB. Estudos realizados por alguns grupos da Turquia aventam a hipótese de que

uma vantagem evolutiva nestes pacientes os tornaria menos suscetível ao desenvolvimento da infecção pelo bacilo. Isso seria justificado, pelo menos em parte, pelo processo inflamatório crônico exagerado com liberação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β e que provavelmente seria responsável por destruir patógenos intracelulares por um processo conhecido como piroptose pela ativação das vias do inflamassoma³².

Além destas citocinas e quimiocinas, destacam-se também as células NK através de sua capacidade citolítica. Embora as NK pertençam à imunidade inata,



B = linfócitos B, DC = células dendríticas, ILTB = infecção latente da tuberculose, iNKT = células T *natural killer* invariantes, MAIT = células T invariantes de mucosa, MHCI = complexo principal de histocompatibilidade classe I, MHCI = complexo principal de histocompatibilidade classe II, MØ = macrófagos, NK = *natural killer*, T = linfócitos T.

Figura 1

Representação esquemática dos aspectos imunológicos associados à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e seus desfechos

seus mecanismos são semelhantes aos utilizados pelos linfócitos T CD8⁺, também denominados de linfócitos T citotóxicos (CTL). Contudo, ao contrário dos linfócitos T CD8⁺, não apresentam o receptor de linfócitos T (TCRαβ) convencional para o reconhecimento de抗ígenos associados à molécula de histocompatibilidade principal (MHC) classe I, consequentemente, não são restritos ao MHC^{16,20}. Adicionalmente, as células NK têm sido relacionadas a uma importante fonte de IFN-γ e podem também promover a proliferação de linfócitos T $\gamma\delta$, produzindo TNF-α, GM-CSF e IL-12^{20,33}.

Novas linhas de evidência sugerem que linfócitos T não convencionais, como os associados às células T invariantes de mucosa (MAIT), linfócitos T $\gamma\delta$, células T *natural killer* invariantes (iNKT) e outras células T CD1 restritas, também estão envolvidas na defesa do hospedeiro contra o bacilo^{14,20,30} (Figura 1C). Ao contrário das células NK, o mecanismo efetor das iNKT e das outras células T CD1 restritas é dependente da via de reconhecimento de抗ígenos lipídicos e glicolipídicos apresentados pela molécula CD1d e CD1a/CD1b/ ou CD1c, respectivamente. Assim, o *M. tuberculosis* pode ser reconhecido tanto pelas iNKT, quanto pelas células T CD1 restritas³⁴. Uma vez que a parede celular do bacilo é rica e possui uma grande variedade de lipídios, é possível hipotetizar que estas células são imprescindíveis no controle do bacilo, pois respondem rapidamente à micobactéria no estágio inicial da infecção.

As células MAIT expressam predominantemente o correceptor CD8 (CD8⁺) e também respondem de forma rápida e efetiva ao *M. tuberculosis*, antes mesmo que a resposta clássica de linfócitos T se estabeleça¹⁴. Um outro subgrupo de linfócitos que também possui um TCR distinto dos clássicos receptores presentes nos linfócitos T, são os linfócitos T $\gamma\delta$, capazes de reconhecer pequenos抗ígenos de fosfato orgânico e alquilamidas. Ademais, apresentam-se como principal fonte de IL-17 no pulmão durante a infecção por *M. tuberculosis*³⁰. Em conjunto, embora os estudos indiquem que estas células T não convencionais (MAIT, linfócitos T $\gamma\delta$, iNKT e outras células T CD1 restritas), possam ter um papel promissor na patogênese da TB, a exata função e/ou mecanismos de ativação destas pelo hospedeiro durante o processo infeccioso ainda não foram totalmente esclarecidos e requer estudos mais detalhados. Por outro lado, estas células apresentam um possível potencial terapêutico a ser explorado, conforme o seu papel na imunomodulação da TB.

Uma outra estratégia da imunidade inata evidenciada na TB refere-se à capacidade dos neutrófilos ativados por *M. tuberculosis* formarem redes extracelulares complexas compostas por DNA e várias outras proteínas citosólicas e granulares biologicamente ativas. Esse mecanismo, do inglês *neutrophil extracellular traps* (NETs), auxilia o hospedeiro na defesa inata contra o bacilo e desempenha um importante papel na interação entre neutrófilos e macrófagos na fase inicial da infecção por *M. tuberculosis*. No entanto, sua formação é dependente de fatores como fagocitose, produção de espécies reativas de oxigênio e secreção significativa de citocinas como TNF-α, IL-6, IL-1β e IL-1035. Em conjunto, a identificação e descobertas destes “novos” subconjuntos de células e/ou dos mecanismos efetores do hospedeiro têm suscitado o interesse e novas perspectivas no estudo da imunidade inata nos últimos 10 anos, até então menos explorada que a imunidade adquirida.

Modulação da imunidade adquirida e formação do granuloma – uma defesa do hospedeiro?

Uma vez que a resposta imune inata não é suficientemente capaz de destruir o *M. tuberculosis*, outras células, como monócitos e linfócitos, são direcionadas ao sítio de infecção para o desenvolvimento de uma resposta mais efetiva e formação do granuloma. Peptídeos oriundos da proteólise do *M. tuberculosis*, presentes nas vesículas apoptóticas dos macrófagos M1 e DC, ditas células apresentadoras de抗ígenos profissionais (APC), se ligam à molécula de MHC classe II, formando o complexo peptídeo-MHC II na superfície da APC e migram em direção ao linfonodo regional drenante onde apresentam aos linfócitos T naïve, também conhecidos como linfócitos T *helper* tipo 0 (Th0) (Figura 1D)¹⁹.

O reconhecimento do complexo peptídeo-MHC II associado aos sinais coestimulatórios dados pelas APC induz a expressão de fatores de transcrição, como o T-bet e o RORgt, que promovem a expansão clonal e diferenciação em linfócitos efetores Th1 e Th17, respectivamente. Assim, os linfócitos T CD4⁺, sobretudo as subpopulações Th1 e Th17, representam as principais populações efetoras que migram para o sítio primário da infecção, ampliando a resposta imune e mediando a proteção durante a infecção por *M. tuberculosis*^{14,16,31}.

A resposta imune mediada por linfócitos Th1 *M. tuberculosis*-específico está associada à produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1β, IL-2,

IL-12, TNF- α e, principalmente, IFN- γ (Figura 1E). Por sua vez, linfócitos Th17 produzem IL-17 que possui um papel inicial na secreção de IFN- γ , o qual estimula o recrutamento de linfócitos Th1^{14,16,31}. Ademais, em modelo animal, respostas de linfócitos Th17 precedem uma forte resposta Th1 nos pulmões, sugerindo que estas células são importantes no recrutamento de linfócitos Th1 para o sítio infeccioso e posterior formação do granuloma²⁷.

O IFN- γ é classicamente descrito na literatura como a citocina chave no controle da infecção. Contudo, estudos em modelo animal e humano indicam que a produção desta citocina isolada não é suficiente para conferir proteção ao hospedeiro^{10,19,30,36}. A citocina é bem conhecida pela sua capacidade de ativar macrófagos, estimular a fagocitose, a maturação do fagossomo, a produção de intermediários reativos de oxigênio e nitrogênio, e a apresentação de抗ígenos, buscando eliminar ou restringir a multiplicação micobacteriana intracelular³¹. Não apenas linfócitos T CD4 $^{+}$ do perfil Th1, mas também linfócitos T CD8 $^{+}$ e células NK produzem IFN- γ em resposta à IL-12 produzida pelas APC¹⁴.

A resposta mediada por linfócitos T CD8 $^{+}$ é normalmente de menor magnitude do que as dos linfócitos T CD4 $^{+}$. A ativação das CTL ocorre via peptídeo-MHC I por meio do mecanismo de apresentação cruzada pelas DC após absorção de vesículas apoptóticas, oriundas de macrófagos e neutrófilos infectados e contendo抗ígenos do bacilo. A atuação destas células pode ocorrer por três vias diferentes: (1) exocitose de grânulos citotóxicos contendo perforinas, granulisinas e granzimas que causam a lise e apoptose de macrófagos e DC infectadas; (2) interação das proteínas de superfície FasL e Fas que resultam na morte da célula-alvo infectada com *M. tuberculosis*, e (3) produção de IFN- γ e TNF- α por estas células, ampliando os efeitos microbicidas^{8,16,30,36}.

No tecido, a interação célula-célula ajuda a conter/isolar a infecção por meio da formação de uma barreira imune e física conhecida como granuloma, resultado da estimulação crônica de células/citocinas (hipersensibilidade tardia) e da incapacidade do sistema imune destruir o bacilo. A arquitetura do granuloma caracteriza-se por massas de tecido cronicamente inflamados, formado por bacilos vivos ou mortos, circundados por macrófagos e células epiteliares que tornam-se gigantes e multinucleadas, envoltos por um halo de linfócitos T CD4 $^{+}$ e T CD8 $^{+}$, plasmócitos e fibroblastos (Figura 1F)³⁷. Ademais, destaca-se o papel das citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas na

formação e estabilidade do granuloma, em especial o TNF- α .

Já é sabido que o TNF- α possui um papel crítico em relação à resposta do hospedeiro à infecção, pois influencia a migração de leucócitos até o foco infeccioso, promovendo a formação do granuloma capaz de conter a multiplicação e prevenir a disseminação do bacilo. Embora outras citocinas e quimiocinas influenciem o recrutamento de leucócitos, o TNF- α parece ter um papel preponderante na manutenção da integridade estrutural do granuloma. Esses achados foram posteriormente validados pela observação da reativação endógena em pacientes ILTB que fizeram uso de inibidores de TNF- α no tratamento de doenças imunomedidas, como a artrite reumatoide, doença de Crohn, e EII com desregulação imune, como a deficiência de adenosina deaminase tipo 2 (DADA2)³⁸⁻⁴⁰.

De modo semelhante, pessoas que vivem com HIV (PVHIV) com contagem de linfócitos T CD4 $^{+}$ inferior a 350 células/mm 3 apresentam igual importância, pois o risco de reativação da TB entre aqueles com ILTB é consideravelmente alto. O HIV possui tropismo por linfócitos T CD4 $^{+}$, portanto, a intensa replicação viral compromete a imunidade celular e a estrutura organizacional do granuloma no hospedeiro. Esse cenário de coinfecção TB/HIV não só impacta na reativação e desenvolvimento da doença ativa entre aqueles com ILTB, como também aumenta a taxa de mortalidade e letalidade da TB, características que fomentam a testagem oportunista para HIV em pacientes TB e vice-versa^{8,14,30}. Além disso, vale ressaltar que polimorfismos no gene CARD8 – responsável por controle da inflamação e das vias apoptóticas – em PVHIV aumentam exponencialmente a chance de infecção ativa por descontrole do inflamassoma e morte celular exagerada⁴¹. Portanto, a capacidade do sistema imunológico do hospedeiro em conter o bacilo envolve uma rede complexa de genes e diferentes subpopulações de linfócitos, citocinas, entre outros mediadores inflamatórios, responsáveis pela formação e manutenção do granuloma, sobretudo, os linfócitos T CD4 $^{+}$ e o TNF- α .

Embora a formação do granuloma seja tradicionalmente considerada necessária para limitar a infecção, os mecanismos que regulam a dinâmica, o comportamento e a manutenção das células só foram compreendidos com os últimos avanços no uso de microscopia intravital, a qual têm permitido uma análise mais acurada e detalhada sobre a formação do granuloma. Novas descobertas sugerem

que a micobactéria beneficia-se com a formação da estrutura tecidual. Utilizando o modelo experimental *zebrafish*, Davis e Ramakrishnan⁴² demonstraram que na infecção pelo *M. marinum* (e presumivelmente, *M. tuberculosis*), os macrófagos são altamente móveis e que o granuloma inicial beneficia o bacilo, pois permite o recrutamento de macrófagos não infectados para o local de infecção, fornecendo um ambiente constante de células renováveis e suscetíveis à entrada do bacilo. Mais recentemente, avanços no que tange a criação de modelos de granuloma *in vitro*, também têm proporcionado o uso desta técnica no estudo da biologia do granuloma⁴³. Ainda que incipiente, o modelo experimental para estudo é factível e deverá ser utilizado sob a perspectiva de uma abordagem translacional correlacionando a experimentação *in vivo* com os estudos clínicos.

Com o passar dos anos, esse complexo torna-se estável, com áreas de fibrose ou até de calcificação (cicatrização) e, embora haja controle da infecção, os bacilos podem permanecer viáveis no interior dessas lesões por muitos anos (tuberculose primária). Nestes casos, observa-se também a produção do fator transformador de crescimento beta (TGF-β), o qual participa ativamente na indução da fibrose³⁷. A formação do granuloma é, portanto, conhecida como nódulo primário ou nódulo de Ghon, geralmente localizado nos lobos médio e inferior dos pulmões, ocorrendo na maioria das vezes em crianças. Por sua vez, a sua associação com um nódulo linfático é comumente visualizada através de radiografia de tórax e é denominada complexo de Ghon, essas características resultam na condição de ILTB que representa um equilíbrio “bem-sucedido” na interação bacilo-hospedeiro, com bloqueio da multiplicação bacilar e da expansão da lesão^{8,37,44}.

Posto isso, a ILTB é definida, unicamente, por meio de evidências de sensibilização imunológica. Na PT, células efetoras e de memória, previamente sensibilizadas, migram até o local de inoculação do derivado proteico purificado (PPD) e desenvolvem uma forte resposta de hipersensibilidade tardia, com formação de endurecimento cutâneo igual ou superior a 5 mm. Contudo, a reação cutânea só é visível após 48 a 72h da aplicação, via intradérmica, do PPD. Por sua vez, nas versões mais recentes de IGRA, o sangue total do hospedeiro e, consequentemente, as células previamente expostas ao *M. tuberculosis*, são cultivadas com um pool de antígenos (ESAT.6, CPF-10 e TB7.7) por um período de 24h. Por consequência, induzem a produção de IFN-γ, citocina que é

mensurada por meio de um ensaio imunoenzimático e que se apresenta com níveis iguais ou superiores a 0,35 UI/mL. Em ambos os casos, a sensibilização imunológica é observada, aproximadamente, duas a três semanas após a exposição a uma fonte bacilífera, momento a partir do qual os resultados dos testes serão positivos⁴⁵. Embora os testes apresentem elevada sensibilidade e especificidade para identificar a exposição ao *M. tuberculosis*, nenhum deles distingue a infecção latente da ativa.

O que esperar da imunidade humoral?

Embora a imunidade contra TB seja primariamente mediada por uma resposta celular, o papel da resposta humoral por meio da participação de linfócitos B produtores de anticorpos anti-*M. tuberculosis* ainda não está claro^{16,19,36}. Inúmeros estudos têm demonstrado elevados níveis séricos de anticorpos em resposta a estruturas presentes no *M. tuberculosis* em indivíduos com a forma latente e, mais frequentemente, em pacientes com a doença ativa, de modo que títulos mais elevados de anticorpos se correlacionam com a doença ativa e/ou gravidade da doença^{46,47}. Não obstante, pacientes com a doença ativa e com elevados níveis de produção de anticorpos anti-*M. tuberculosis* apresentam ausência da resposta imune celular específica (anergia) ao PPD^{48,49}, assim como ocorre nas formas clínicas mais avançadas da hanseníase.

Sabe-se que os anticorpos, ao revestir o *M. tuberculosis*, podem promover (1) o processo de opsonização por meio de células fagocíticas que possuem receptores para as porções Fc dos anticorpos, (2) a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) por meio de células NK que também reconhecem a porção Fc dos anticorpos, (3) ativação do sistema complemento, (4) regulação imunológica na inflamação, e (5) eliminação e neutralização de bacilos no meio extracelular⁵⁰. Contudo, como é o caso de muitas bactérias intracelulares, o *M. tuberculosis* é capaz de evadir os efeitos antimicobacterianos mediados pelos anticorpos uma vez que conseguem sobreviver no interior dos macrófagos alveolares e/ou DC.

Apesar de pouco se falar sobre a função do linfócito B na TB, alguns estudos avaliaram as subpopulações destas células revelando resultados interessantes. A presença de linfócitos B atípicos (CD21⁻CD27⁻ ou CD27⁺IgD⁻), além de linfócitos ativados (CD27⁺IgD⁻) estavam aumentados em

comparação com controle saudáveis. No entanto, apresentaram uma reduzida proliferação associada a uma produção deficiente de citocinas e anticorpos. Estas funções se normalizaram após o tratamento adequado com antituberculostáticos. Outros estudos corroboraram com o achado acima mostrando que a micobactéria suprime ou esgota as funções efetoras dos linfócitos B. Por sua vez, linfócitos de memória ($CD19^+IgM^+/CD27^{++}$), plasmoblastos ($CD19^+IgM^+/-CD138^+CD27^+$), plasmoblastos de memória ($CD19^+IgM^+/CD138^+CD27^{++}$), bem como linfócitos de zona marginal circulante ($CD19^+CD27^-CD23^-$) estavam significativamente aumentados nos pacientes com diagnóstico de TB em comparação com aqueles já tratados, apresentando-se como um potencial biomarcador de resposta ao tratamento⁵¹.

Outro subtipo importante e recém descrito na literatura de linfócito B, referem-se aos linfócitos B regulatórios ($CD19^+CD1d^+CD5^+$), os quais estariam aumentados na TB ativa com cavitação e nas formas mais graves da doença. Curiosamente, um outro fenótipo celular de linfócitos B regulatórios, também conhecidos como linfócitos B killer ($CD19^+CD5^+IgM^+FasL^+$) estão aumentados nos pacientes com a doença ativa, mas com níveis muito maiores na ILTB com normalização após tratamento e nova elevação após estímulo *in vitro* com BCG⁵¹, resultados que sugerem um potencial papel protetor na infecção contra a micobactéria, com necessidade de mais estudos confirmatórios.

Não obstante, um estudo publicado por Lu e cols.⁵⁰ mostrou que indivíduos com a forma latente e ativa da doença apresentam anticorpos anti-*M. tuberculosis* distintos. Dessa forma, indivíduos com ILTB exibem um perfil funcional único, uma ligação seletiva à isoforma FcγRIII e um distinto padrão de glicosilação, características que parecem contribuir para o controle da infecção. Diante desses achados é possível considerar que (1) quantidades elevadas de anticorpos anti-*M. tuberculosis* não necessariamente são capazes de fornecer uma resposta satisfatória, e (2) a imunidade contra o bacilo em indivíduos com ILTB parece estar associada a um perfil de anticorpos funcionais, independente da sua quantidade, e com a geração de linfócitos B regulatórios nestes indivíduos. Embora a importância dos anticorpos seja atualmente incerta e possa diferir de hospedeiro para hospedeiro, o fato de que os anticorpos têm a capacidade de modular e potencializar a imunidade do hospedeiro (opsonização, ativação do sistema

complemento, inflamação, etc.) sugere que este braço do sistema imune adaptativo pode contribuir para o resultado da infecção por *M. tuberculosis* e, portanto, não deve ser ignorado.

Desenvolvimento da doença ativa: mecanismos regulatórios e o dano tecidual

Eventualmente, cerca de 5-10% dos indivíduos infectados, isto é, com ILTB, desenvolve a doença ativa nos dois primeiros anos^{3,18}. Esta reativação endógena ocorre, principalmente, em pacientes com algum grau de imunossupressão – condição que pode levar ao rompimento do granuloma e à disseminação de bacilos viáveis (Figura 1G). Os principais fatores de risco e populações vulneráveis estabelecidos na literatura são tabagismo, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, diabetes mellitus, crianças desnutridas, idosos, PVHIV, outras doenças crônicas e exposição a micobactérias ambientais^{3,52}. Nestes casos, além do desenvolvimento da doença pulmonar ativa, os pacientes apresentam maior probabilidade de progressão para formas graves e disseminadas, sendo este último resultado da disseminação do bacilo, por meio da via hematogênica, linfohematogênica, contiguidade ou intracanalicular, para outros órgãos e tecidos como os rins, pele, sistema geniturinário, sistema nervoso central, ossos, entre outros^{14,53}.

Considerando a influência multifatorial no resultado da infecção por *M. tuberculosis*, as generalizações na imunopatologia da TB ativa aqui apresentadas podem ser limitadas. Em indivíduos imunocompetentes e em crianças, a ausência de uma resposta imune celular efetiva facilita a multiplicação do bacilo e promove o desenvolvimento da doença. Já em adultos imunocompetentes, a exacerbão da imunidade celular é responsável pelo dano tecidual e disseminação do bacilo, conforme pode ser visto em PVHIV quando apresentam a chamada Síndrome inflamatória de reconstituição imune. Uma vez que os mecanismos de desenvolvimento da doença são heterogêneos, este trabalho se propõe a focar nos casos de desenvolvimento da TB pulmonar ativa em indivíduos imunocompetentes.

Posto isso, na maioria das vezes, a reativação ocorre na fase adulta e resulta em um desequilíbrio da complexa rede de interação bacilo-hospedeiro, que suscita neste último um processo necrótico na área central do granuloma, conhecido como necrose caseosa. As lesões necróticas são semelhantes a um queijo, pois possuem aspecto homogêneo, branco,

rico em proteínas e gorduras devido ao metabolismo bacilar³⁷, e, ao atingirem os vasos sanguíneos, levam à ocorrência de expectoração com hemoptoicos, achados que caracterizam as cavitações (cavernas) brônquicas da TB secundária (pós-primária) e que simbolizam o sintoma clássico da TB pulmonar: tosse produtiva acompanhada de escarro hemoptoico. Nestes casos, a formação de cavidades pode medir de alguns centímetros, sobretudo nos segmentos pulmonares apicais posteriores, até áreas extensas. A TB, dita secundária, é, portanto, consequência da reativação de um foco primário ou, na maioria dos casos, por meio de um novo contato com pacientes bacilíferos (reinfecção exógena)⁴⁴.

Embora a resposta inflamatória mediada por linfócitos Th1 seja a principal responsável pela proteção contra a infecção por *M. tuberculosis*, é também capaz de provocar a exacerbão de uma resposta inflamatória danosa ao hospedeiro, e que resulta no desenvolvimento da doença ativa e no processo de formação de cavidades. Nesse contexto, fatores derivados do hospedeiro, como o excesso de TNF- α , a degranulação das células fagocíticas com a liberação de proteinases, nucleases e lipases, favorecem a liquefação do cáseo com a formação de cavidades nos centros dos granulomas e, portanto a perda da arquitetura do tecido pulmonar²⁷. Além disso, pacientes com TB apresentam uma produção excessiva de citocinas como IL-1, IL-2 e IFN- γ , associados a um aumento da síntese hepática e dos níveis séricos de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação e proteína amiloide A sérica, caracterizando um clássico estado hiperinflamatório⁵⁴. Diferindo desses resultados, pacientes com TB hospitalizados apresentam uma diminuição da resposta Th1, muito provavelmente devido à exaustão da resposta imune local e/ou sistêmica. Dessa forma, linfócitos T antígeno-específicos reduzem a capacidade de proliferar e produzir mediadores inflamatórios. Alguns estudos ainda têm demonstrado que os níveis de IFN- γ são menores em pacientes TB quando comparado com os indivíduos com ILTB⁵⁵. Por sua vez, Bertholet e cols.⁵⁶ e Peresi e cols.⁵⁴ também mostraram que ao longo do tratamento há um aumento nos níveis de IFN- γ , sugerindo uma possível restauração da resposta imune específica. Essas observações são apoiadas por casos de TB pulmonar em que pacientes imunocomprometidos, mas com a doença avançada, mostram-se anérgicos à PT⁴⁸. Diante dos resultados, é plausível considerar que não se trata

de dados divergentes, mas de diferentes estágios da doença em que a resposta inflamatória exacerbada, muito provavelmente, precede a exaustão do sistema imune.

Curiosamente, um estudo realizado por Berry e cols.⁵⁷ mostrou que transcritos de genes induzidos por IFN tipo I, mais frequentemente associado às infecções virais, são capazes de discriminar TB pulmonar ativa de indivíduos saudáveis, pacientes com outras doenças respiratórias crônicas e a maioria dos indivíduos com ILTB. Desde então, inúmeros estudos têm demonstrado que níveis elevados de IFN tipo I resultam em uma carga bacilar aumentada e exacerbão da doença em modelos experimentais da TB^{53,58-60}.

Por outro lado, a hipersensibilidade celular estimula no hospedeiro mecanismos importantes capazes de regular e prevenir os efeitos nocivos da inflamação, os quais podem invariavelmente reduzir a imunidade protetora e contribuir com a supressão celular. Linfócitos T CD4+ *helper* 2 (Th2) e/ou linfócitos Treg secretam citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-10 e TGF- β , e interagem diretamente com outras células por meio de moléculas inibitórias como CTLA-4 e PD-1, que estão presentes na superfície celular³⁰.

Mais recentemente, estudos têm demonstrado que, durante o desenvolvimento da doença ativa, observa-se a diferenciação e polarização de macrófagos M1 para o perfil M2, que está diretamente relacionada à evasão do *M. tuberculosis*¹⁴. Normalmente, os macrófagos M1 são os principais efetores da resposta do hospedeiro contra a micobactéria e produzem citocinas imunoestimulantes. Em contraste, os macrófagos com fenótipo M2, ativados alternativamente, possuem baixa capacidade de promover apresentação de抗ígenos e são induzidos por IL-4, IL-13, IL-10 e TGF- β , citocinas que suprimem a resposta de linfócitos Th1²⁰. Logo, pode-se concluir que o fenótipo M1 é pró-inflamatório e atua no controle inicial da infecção por *M. tuberculosis*, enquanto o M2 pode ser induzido através do microambiente anti-inflamatório promovido pelos linfócitos Th2 e por Treg na doença ativa. Por fim, a qualidade da resposta imunológica associada ao diagnóstico precoce e tratamento adequado podem promover a regressão da lesão com cicatrização e fibrose. Do contrário, quanto maior morosidade no manejo terapêutico, maior será o processo destrutivo, inviabilizando a reparação tecidual no parênquima afetado⁴⁴.

Conclusão

A resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro afeta diretamente o curso da infecção por *M. tuberculosis*. Apesar dos consideráveis avanços na área, a compreensão da resistência natural ao bacilo ainda é incerta. Da mesma forma, a contribuição das diferentes subpopulações dos linfócitos B e dos anticorpos ainda precisa ser elucidada. Por outro lado, a infecção assintomática latente é um modelo associado ao desenvolvimento de uma resposta imune inata e adquirida em que participam inúmeros mediadores solúveis (citocinas e quimiocinas), células (macrófagos, neutrófilos, NK) e diversas subpopulações de linfócitos convencionais (T CD4⁺ perfil Th1, linfócitos Th17, linfócitos T CD8⁺) e não convencionais (linfócitos T $\gamma\delta$, MAIT, iNKT e outras células T CD1 restritas).

Esta complexa interação bacilo-hospedeiro permite a formação do granuloma, estrutura tecidual capaz de conter a multiplicação e disseminação do bacilo, levando frequentemente à cicatrização. Por vezes, condições imunológicas desfavoráveis, que promovam um ambiente de inflamação exacerbada e/ou supressão de células e mediadores solúveis que orquestram o granuloma, contribuem para o desenvolvimento da imunopatologia. Não obstante, na tentativa de prevenir o dano tecidual, linfócitos T CD4⁺ perfil Th2, linfócitos Treg e macrófagos do tipo M2, também favorecem a progressão da TB pulmonar, por meio da produção de citocinas que suprimem a resposta imune inflamatória necessária para a formação e manutenção do granuloma.

Ainda que diferentes mediadores solúveis e células desempenhem um papel primordial para o hospedeiro na defesa e na contenção da infecção por *M. tuberculosis*, ainda não está claro quais são mais efetivos na prevenção da TB, pois existem diferentes vias envolvidas no desencadeamento de uma resposta imunológica protetora bem-sucedida. Assim, novos estudos são necessários, visto que o conhecimento acerca da imunologia da TB é de grande importância para o desenvolvimento de novos correlatos de infecção e/ou doença, que sejam utilizados para construção de novos métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas, sobretudo na atual era dos imunobiológicos.

Referências

1. Donoghue HD. Insights gained from ancient biomolecules into past and present tuberculosis – a personal perspective. Int J Infect Dis. 2017;56:176-80.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2020 [Internet]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069> . Acessado em: 12/01/2022.
3. WHO. Global Tuberculosis Report 2021 [Internet]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387> . Acessado em: 12/01/2022.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial Tuberculose [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03#:~:text=Em%202020%2C%20o%20Brasil%20registrou,%20por%20100%20mil%20habitantes. Acessado em: 12/01/2022.
5. Coelho Filho JC, Takenami I, Arruda S. Revisiting the Rich's formula: an update about granulomas in human tuberculosis. Braz J Infect Dis. 2013;17:234-8.
6. Pedrazzoli D, Boccia D, Dodd PJ, Lönnroth K, Dowdy DW, Siroka A, et al. Modelling the social and structural determinants of tuberculosis: opportunities and challenges. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(9):957-64.
7. Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. Acta paul enferm. 2007;20:v-vi.
8. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al.; C. Lange; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-73.
9. Nardell EA. Wells Revisited: Infectious Particles vs. Quanta of *Mycobacterium tuberculosis* Infection – Don't Get Them Confused. Mycobact Dis. 2016;06(05).
10. Zuñiga J, Torres-García D, Santos-Mendoza T, Rodriguez-Reyna TS, Granados J, Yunis EJ. Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis. Clin Dev Immunol. 2012;2012:193923.
11. Dinkele R, Gessner S, McKerry A, Leonard B, Seldon R, Koch AS, et al. Capture and visualization of live *Mycobacterium tuberculosis* bacilli from tuberculosis patient bioaerosols. PLoS Pathog. 2021;17(2):e1009262.
12. Patterson B, Wood R. Is cough really necessary for TB transmission? Tuberculosis (Edinb). 2019;117:31-5.
13. Dubé JY, Fava VM, Schurr E, Behr MA. Underwhelming or Misunderstood? Genetic Variability of Pattern Recognition Receptors in Immune Responses and Resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. Front Immunol. 2021;12:714808.
14. Ferluga J, Yasmin H, Al-Ahdal MN, Bhakta S, Kishore U. Natural and trained innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. Immunobiology. 2020;225(3):151951.
15. Verrall AJ, Netea MG, Alisjahbana B, Hill PC, van Crevel R. Early clearance of *Mycobacterium tuberculosis*: a new frontier in prevention. Immunology. 2014;141(4):506-13.
16. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review. Front Pediatr. 2019;7:350.
17. Li W, Deng G, Li M, Liu X, Wang Y. Roles of Mucosal Immunity against *Mycobacterium tuberculosis* Infection. Tuberc Res Treat. 2012;2012:791728.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil [Internet]; 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acessado em: 12/01/2022.
19. Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2009;27:393-422.
20. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. Cell Mol Immunol. 2017;14(12):963-75.
21. Zhou Y, Zhang M. Associations between genetic polymorphisms of TLRs and susceptibility to tuberculosis: A meta-analysis. Innate Immun. 2020;26(2):75-83.
22. Killick KE, Ní Cheallaigh C, O'Farrelly C, Hokamp K, MacHugh DE, Harris J. Receptor-mediated recognition of mycobacterial pathogens. Cell Microbiol. 2013;15(9):1484-95.

23. Lerner TR, Borel S, Gutierrez MG. The innate immune response in human tuberculosis. *Cell Microbiol.* 2015;17(9):1277-85.
24. Jamwal SV, Mehrotra P, Singh A, Siddiqui Z, Basu A, Rao KVS. Mycobacterial escape from macrophage phagosomes to the cytoplasm represents an alternate adaptation mechanism. *Sci Rep.* 2016;6:23089.
25. Moutinho ILD. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. *Rev méd Minas Gerais.* 2011;21(1):42-8.
26. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):993-1000.
27. Flynn JL, Chan J, Lin PL. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucosal Immunol.* 2011;4(3):271-8.
28. O’Kane CM, Boyle JJ, Horncastle DE, Elkington PT, Friedland JS. Monocyte-Dependent Fibroblast CXCL8 Secretion Occurs in Tuberculosis and Limits Survival of Mycobacteria within Macrophages. *J Immunol.* 2007;178(6):3767-76.
29. Méndez-Samperio P. Expression and regulation of chemokines in mycobacterial infection. *J Infect.* 2008;57(5):374-84.
30. Nunes-Alves C, Booty MG, Carpenter SM, Jayaraman P, Rothchild AC, Behar SM. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(4):289-99.
31. Lyadova IV, Panteleev AV. Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:854507.
32. Ozen S, Balci B, Ozkara S, Ozcan A, Yilmaz E, Besbas N, et al. Is there a heterozygote advantage for familial Mediterranean fever carriers against tuberculosis infections: speculations remain? *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(4 Suppl 26):S57-8.
33. Allen M, Bailey C, Cahatol I, Dodge L, Yim J, Kassissa C, et al. Mechanisms of Control of *Mycobacterium tuberculosis* by NK Cells: Role of Glutathione. *Front Immunol.* 2015;6:508. doi: 10.3389/fimmu.2015.00508.
34. Paquin-Proulx D, Costa PR, Terrassani Silveira CG, Marmorato MP, Cerqueira NB, Sutton MS, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection Is Associated With a Higher Frequency of Mucosal-Associated Invariant T and Invariant Natural Killer T Cells. *Front Immunol.* 2018;9:1394.
35. Braian C, Hogaia V, Stendahl O. *Mycobacterium tuberculosis* - induced neutrophil extracellular traps activate human macrophages. *J Innate Immun.* 2013;5(6):591-602.
36. Walz G, Ronacher K, Hanekom W, Scriba TJ, Zumla A. Immunological biomarkers of tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(5):343-54.
37. Santos AFS dos, Lima AF de. Tuberculose pulmonar e a formação do granuloma: uma revisão de literatura. *Ciências Biológicas e da Saúde UNIT.* 2017;4(2):111-24.
38. Anton C, Machado FD, Ramirez JM, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, et al. Infecção latente por tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20190023.
39. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol.* 2010;161(1):1-9.
40. Sharma A, Naidu G, Sharma V, Jha S, Dhooria A, Dhir V, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 in Adults and Children: Experience From India. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(2):276-85.
41. Pontillo A, Carvalho MS, Kamada AJ, Moura R, Schindler HC, Duarte AJ, et al. Susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-positive patients is associated with CARD8 genetic variant. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(2):147-51.
42. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell.* 2009;136(1):37-49.
43. Elkington P, Lerm M, Kapoor N, Mahon R, Pienaar E, Huh D, et al. In Vitro Granuloma Models of Tuberculosis: Potential and Challenges. *J Infect Dis.* 2019;219(12):1858-66.
44. Silva DR, Rabahi MF, Sant’Anna CC, Silva-Junior JLRD, Capone D, Bombarda S, et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. *J Bras Pneumol.* 2021;47(2):e20210054.
45. Machado A Jr, Emodi K, Takenami I, Finkmoore BC, Barbosa T, Carvalho J, et al. Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(4):446-53.
46. Jacobs AJ, Mongkolsapaya J, Screaton GR, McShane H, Wilkinson RJ. Antibodies and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2016;101:102-13.
47. Takenami I, de Oliveira CC, Petrilli JD, Machado A, Riley LW, Arruda S. Serum antiphospholipid antibody levels as biomarkers for diagnosis of pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(9):1063-70.
48. Encinales L, Zuñiga J, Granados-Montiel J, Yunis M, Granados J, Almeciga I, et al. Humoral immunity in tuberculin skin test anergy and its role in high-risk persons exposed to active tuberculosis. *Mol Immunol.* 2010;47(5):1066-73.
49. Scriba TJ, Coussens AK, Fletcher HA. Human Immunology of Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1).
50. Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, Ghebremichael M, Yu WH, Grace PS, et al. A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. *Cell.* 2016;167(2):433-443.e14.
51. Rijnink WF, Ottenhoff THM, Joosten SA. B-Cells and Antibodies as Contributors to Effector Immune Responses in Tuberculosis. *Front Immunol.* 2021;12:640168.
52. Young DB, Perkins MD, Duncan K, Barry CE. Confronting the scientific obstacles to global control of tuberculosis. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1255-65.
53. O’Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CJ, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:475-527.
54. Peresi E, Silva SMUR, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Citocinas e proteínas de fase aguda do soro como marcadores de regressão da resposta inflamatória ao tratamento da tuberculose pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2008;34:942-9.
55. Hozumi H, Tsujimura K, Yamamura Y, Seto S, Uchijima M, Nagata T, et al. Immunogenicity of dormancy-related antigens in individuals infected with *Mycobacterium tuberculosis* in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(6):818-24.
56. Bertholet S, Horne DJ, Laughlin EM, Savlov M, Tucakovic I, Coler RN, et al. Effect of chemotherapy on whole-blood cytokine responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens in a small cohort of patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(8):1378-86.
57. Berry MP, Graham CM, McNab FW, Xu Z, Bloch SA, Oni T, et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature.* 2010;466(7309):973-7.
58. Dorhoi A, Yeremeev V, Nouailles G, Weiner J 3rd, Jörg S, Heinemann E, et al. Type I IFN signaling triggers immunopathology in tuberculosis-susceptible mice by modulating lung phagocyte dynamics. *Eur J Immunol.* 2014;44(8):2380-93.
59. McNab FW, Ewbank J, Howes A, Moreira-Teixeira L, Martirosyan A, Ghilardi N, et al. Type I IFN induces IL-10 production in an IL-27-independent manner and blocks responsiveness to IFN- γ for production of IL-12 and bacterial killing in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages. *J Immunol.* 2014;193(7):3600-12.
60. Ottenhoff TH, Dass RH, Yang N, Zhang MM, Wong HE, Sahiratmadja E, et al. Genome-wide expression profiling identifies type 1 interferon response pathways in active tuberculosis. *PLoS One.* 2012;7(9):e45839.

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

Correspondência:

Iukary Takenami

E-mail: iukary.takenami@univasf.edu.br

Vacinação e exercício: imunologia em ação em tempos de pandemia

Vaccination and exercise: immunology in action in pandemic times

Sérgio Duarte Dortas-Junior¹, Guilherme Gomes Azizi¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹

RESUMO

A COVID-19 é a enfermidade causada pelo SARS-CoV-2, descrita em 2019, em Wuhan. Desde então, causou a morte de milhões de pessoas. A doença caracteriza-se entre sintomas gripais e gastrointestinais, podendo evoluir com gravidade. A importância de compreender como melhorar a eficácia da vacinação levou à investigação de fatores que podem influenciar a resposta imune. A prática de exercícios foi identificada como um fator que pode melhorar a função imunológica e, portanto, ser um potencial adjuvante para respostas imunes. O treinamento crônico, ou altos níveis de atividade física durante um período prolongado (mês/anos) e, separadamente, o exercício agudo – a realização de uma única sessão de exercício (minutos/horas), são dois segmentos relacionados à resposta imunológica ao exercício físico. O exercício agudo é conhecido por gerar efeitos de curto prazo sobre o sistema imune, mas parecem existir efeitos contrastantes entre sessões de exercícios moderados e exercícios prolongados. Na ausência de uma medicação profilática ou tratamento efetivo, a existência de vacinas e associação com a prática de exercícios, particularmente em populações em risco de disfunção imunológica, como idosos, deve ser estimulada. Assim, nesta revisão os autores buscam dissertar e hipotetizar sobre os efeitos do exercício nas respostas à vacinação. Enfim, a prática de exercícios se apresenta como adjuvante dos efeitos imunológicos sobre a vacinação, todavia, com o andamento da vacinação global para SARS-CoV-2, serão necessários estudos com acompanhamento regular para que possamos avaliar a correlação entre a atividade física e a resposta imunológica a estes imunizantes.

Descritores: Imunologia, exercício físico, vacinação.

A COVID-19, enfermidade causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, foi inicialmente descrita no final de 2019, em Wuhan (China). Desde então, o vírus se espalhou por todo o mundo, causando a infecção e

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2, which was first described in Wuhan in 2019. Since then, it has caused the death of millions of people. COVID-19 is characterized by flu-like and gastrointestinal symptoms and may become severe. The importance of understanding how to improve vaccination effectiveness has led to the investigation of factors that may influence immune response. Exercise has been associated with improved immune function and, therefore, may be a potential adjuvant to vaccine-induced immune responses. Chronic training (high levels of physical activity over a prolonged period [months/years]) or acute exercise alone (engaging in a single exercise session [minutes/hours]) are two segments related to the immune response to physical exercise. Acute exercise is known to have short-term effects on the immune system, but there seems to be contrasting effects between moderate exercise sessions and prolonged exercise. In the absence of prophylactic medication or effective treatment, vaccination plus exercise, particularly in populations at risk for immune dysfunction such as older adults, should be encouraged. Thus, in this review, we aimed to discuss and hypothesize the effects of exercise on vaccination responses. Exercise is presented as an adjuvant to improve the immunological effects of vaccination; however, as the COVID-19 vaccination advances worldwide, studies with regular monitoring will be necessary to evaluate the correlation between physical activity and the immune response to these vaccines.

Keywords: Immunology, exercise, vaccination.

morte de milhões de pessoas¹⁻³. A doença se apresenta por sintomas gripais (febre, calafrios, tosse; 83% dos pacientes), pneumonia (31% dos pacientes), síndrome respiratória aguda grave (17% dos pacien-

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

Submetido em: 06/06/2021, aceito em: 18/02/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):251-5.

tes), náusea/vômitos (1% dos pacientes), e diarreia (aproximadamente 2% dos pacientes)⁴⁻⁶.

Uma série de drogas está sendo explorada para tratar a doença, entretanto as melhores evidências científicas concluem que nenhuma medicação tem eficácia na prevenção ou no “tratamento precoce” para a COVID-19 até o presente momento⁷. Deste modo, a comunidade científica e a indústria de biotecnologia têm trabalhado incansavelmente para desenvolver vacinas para prevenir infecções por SARS-CoV-2. Uma vacina ideal para SARS-CoV-2, para combater a pandemia, deve ter os seguintes recursos: (1) promover respostas imunes protetoras de longa duração; (2) possibilidade de administração a todos, independentemente de comorbidade ou idade, estado imunológico, gravidez/estado de amamentação; (3) incapaz de potencializar a facilitação dependente de anticorpos (ADE) ou a imunopatologia/inflamação pulmonar; (4) ser termoestável, a fim de permitir o transporte e armazenamento nos países em desenvolvimento com instalações de refrigeração insatisfatórias; (5) ser altamente imunogênica na população em geral, incluindo a população com anticorpos decorrente de infecção prévia⁸.

Nos últimos tempos, a importância de compreender como melhorar a eficácia da vacinação levou à investigação de fatores que podem influenciar a resposta imune. Existem várias características demográficas e comportamentais bem estabelecidas que são conhecidas por estarem associadas às respostas reduzidas à vacinação. A primeira delas é a faixa etária, que leva à imunossenescência; seguida de outras condições clínicas como desnutrição, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, doenças reumatológicas, determinadas doenças oncológicas e osteoporose⁹⁻¹². Além disso, outros fatores comportamentais, como estresse crônico, depressão, consumo excessivo de álcool, restrição alimentar ou perda excessiva de peso e tabagismo são conhecidos por diminuir a eficácia da resposta imune às vacinações e/ou alterar a suscetibilidade a infecções¹³.

A prática de exercícios foi identificada como um fator que pode melhorar a função imunológica em algumas situações e, portanto, servir como um potencial adjuvante para respostas imunes¹⁴. Na verdade, o interesse nas mudanças na função imunológica induzidas por exercícios pode ser visto em dois segmentos: exercício ou treinamento crônico, ou altos níveis de atividade física durante um período prolongado (mês/anos) e, separadamente,

exercício agudo: a realização de uma única sessão de exercício (minutos/horas)¹⁴.

O exercício agudo é conhecido por ter muitos efeitos de curto prazo sobre o sistema imune, mas parecem existir efeitos contrastantes entre sessões de exercícios moderados e sessões de exercícios prolongados/intensos^{14,15}. Uma única sessão de exercício é referida aqui como “exercício agudo”, mas a intensidade e a duração podem apresentar diferentes efeitos sobre o sistema imune. Exercícios intensos prolongados, como completar uma maratona, parece ter como resultado a supressão temporária do sistema imune, descrita como “hipótese de janela aberta”, relacionado a uma maior taxa de sintomas autorrelatados de infecção de vias aéreas superiores quando comparados àqueles que realizam atividades físicas de menor intensidade e duração¹⁴⁻¹⁶. Após exercício intenso e prolongado, a função fagocitária de neutrófilos, o número de células *natural killers* (NK) e a contagem total de linfócitos estão reduzidos durante as 2-24 horas seguintes¹⁷. Por outro lado, exercício moderado estimula o sistema imune, exemplificado pelo influxo repentino tanto de células NK quanto linfócitos CD8+ (aumentando para 10 vezes e 2,5 vezes, respectivamente), o que favorece uma resposta imune de memória efetora. Este efeito é conduzido pelo estímulo de beta-2-receptores adrenérgicos na superfície dos linfócitos (decorrente da adrenalina liberada durante o exercício), levando ao descolamento endotelial e recirculação de linfócitos, a qual também induz a expressão de células B CD4+ e células T reguladoras. Além disso, o exercício ajuda a manter a homeostase imunológica através do homing na medula óssea e aumento da apoptose de células T desgastadas/senescentes, estimulando assim a produção e liberação de novas células progenitoras (isto é, células T CD8+ produtoras de IFN)¹⁶.

A capacidade de o exercício induzir um ambiente pró-inflamatório nos músculos pode resultar no aumento de linfócitos direcionados para o local de administração da vacina, e/ou aumento da captação e processamento de antígeno, tornando a fase inicial da resposta imune mais eficiente. Na verdade, o exercício parece mobilizar leucócitos com potencial de retorno direcionado ao tecido, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de um meio pró-inflamatório¹⁸. Outro mecanismo é a bem conhecida leucocitose em resposta ao exercício, a qual é impulsionada por mecanismos neuroendócrinos, e está associada ao aumento no número de monócitos e células dendríticas circulantes, das células apresentadoras de

antígenos (CAA), aumentando a possibilidade de migração destas células para o local de exposição ao antígeno. Finalmente, a drenagem linfática também é conhecida por estar elevada durante as contrações musculares e, portanto, o exercício pode melhorar a resposta imune através do transporte de células do local da administração do antígeno (local da vacinação) para os linfonodos de drenagem¹⁹.

Dada a importância da vacinação na prevenção da morbidade e mortalidade devido a doenças infeciosas, dentre estas inclui-se as infecções virais, e a variabilidade da resposta vacinal particularmente em populações vulneráveis, determina-se o papel do exercício como importante moderador na eficácia das vacinas. Além disso, é possível que os idosos obtenham grandes benefícios para sua saúde imunológica induzidos por exercícios¹⁴.

Nesta revisão narrativa os autores buscam dissertar e hipotetizar sobre os efeitos do exercício nas respostas à vacinação, através de alguns estudos clínicos sobre os efeitos do exercício nas respostas à vacinação.

Edward e cols. realizaram dois estudos onde identificaram que uma sessão moderada de ciclismo ou uma atividade de mesma duração (45 min) são capazes de aumentar significativamente as respostas de anticorpos às vacinações para gripe e meningite meningocócica. Entretanto, as melhorias não foram uniformes, com apenas as mulheres mostrando aumento significativo para a vacina anti-influenza, e apenas homens mostrando aumento significativo à vacina meningocócica^{20,21}.

Em outro estudo foram selecionados 133 participantes sem comorbidades, randomizados para um de quatro grupos que receberam a vacina anti-pneumocócica (anti-Pn). Exercício físico específico ou controle, recebendo uma dose completa ou meia dose de vacina anti-Pn. Antes da vacinação, os grupos selecionados para a prática do exercício realizaram exercícios de braço e ombro por 15 minutos, os grupos controle descansaram em silêncio. Os níveis de anticorpos para as 11 cepas de pneumococo desta vacina foram avaliados no início do estudo e em um mês. Os grupos de exercícios mostraram um aumento significativamente maior nos níveis de anticorpos do que os grupos de controle. Quando as doses foram comparadas, verificou-se que aqueles que se exercitaram tiveram respostas significativamente maiores do que aqueles que descansaram no grupo de meia dose, mas nos grupos de dose completa as respostas foram semelhantes²².

Três estudos transversais com indivíduos adultos praticantes de exercícios regulares encontraram efeitos positivos, estatisticamente significativos, de níveis mais elevados na resposta à vacinação. Usando a vacina anti-influenza, Kohut e cols. relataram maiores concentrações de IgG e IgM em indivíduos que se exercitavam vigorosamente, sugerindo que a prática de exercícios regulares por pelo menos um ano pode contribuir para um maior aumento da resposta imune à imunização contra influenza em idosos²³⁻²⁵.

Quatro ensaios clínicos randomizados avaliaram idosos. Três estudos empregaram intervenções similares por 10 meses com grupos de exercícios aeróbicos de moderada intensidade, três vezes por semana, durante 25-60 min por sessão, e grupos controle participando de treinamento de flexibilidade por períodos semelhantes. Todos os três estudos encontraram efeitos benéficos nas respostas vacinais nos grupos de exercícios²⁶⁻²⁸. O último ensaio clínico randomizado avaliou a resposta vacinal anti-influenza em idosos randomizados para participar de três aulas de 60 min de Taiji e Qigong (uma fusão de artes marciais e meditação) por semana durante 20 semanas ou para manter as atividades habituais. Neste estudo, a vacinação foi administrada na primeira semana de intervenção, e nas semanas 3 e 20 o grupo de exercício apresentou títulos de anticorpos significativamente mais elevados que no início do estudo, enquanto o grupo de controle não apresentou aumento²⁹.

Kapasi e cols. testaram a produção secundária de anticorpos em camundongos com idades mais avançadas *versus* camundongos jovens após sessões de exercício físico. A resposta de anticorpos secundários parecia ser dependente do exercício, porque camundongos de idade avançada que receberam uma sessão de exercícios intensos demonstraram níveis aumentados de anticorpos em comparação com camundongos idosos que não praticaram exercícios. Além disso, os camundongos velhos que receberam doses de reforço de imunizantes após atividade física única e intensa exercício, atingiram níveis de anticorpos comparáveis aos observados em camundongos jovens³⁰.

Recentemente, foi investigado se o treinamento físico regular poderia melhorar a resposta de anticorpos específicos ao vírus da influenza em idosos soro-positivos para citomegalovírus (CMV). Oitenta idosos foram distribuídos em dois grupos: não praticantes de atividade física ($n = 31$; idade = $74,06 \pm 6,4$ anos) e praticantes de treinamento físico regular combinado por, pelo menos, 12 meses ($n = 49$; idade = $71,7 \pm 5,8$

anos). Os grupos de voluntários foram submetidos à vacinação para influenza e as amostras de sangue foram coletadas antes e 30 dias após a vacinação. Em relação à resposta de anticorpos específicos para influenza, níveis mais elevados de imunoglobulina M específica (IgM) foram observados em ambos os grupos pós-vacinação em comparação com os valores pré-vacinação. Os níveis séricos de IgG anti-influenza e anti-CMV, assim como de interleucina 6 (IL-6) e IL-10, foram semelhantes entre os tempos avaliados. No entanto, a razão IL-10/IL-6 pós-vacinação foi maior no grupo praticante de atividade física do que antes da vacinação³¹.

Além disso, foram encontradas correlações negativas entre IL-10 e IgG específico para CMV em todos os grupos de voluntários pré e pós-vacinação, enquanto uma correlação positiva entre IL-10 e IgG específico para influenza pré e pós-vacinação foi observada no grupo praticante de atividade física, assim como mostraram reduções significativas na proporção de células T CD8+ efetoras para naïve e níveis aumentados de IL-10 pós-vacinação. Assim, este estudo demonstrou que a melhora na resposta à vacinação em idosos soropositivos para CMV estava relacionada a um estado anti-inflamatório e ao aumento de células T CD8+ naïve, associado à prática regular de atividade física³¹.

Foi relatado recentemente o caso de um indivíduo do sexo masculino sem histórico de comorbidades, que foi acompanhado com exercícios de bicicleta ergométrica graduais antes e após a infecção por SARS-CoV-2, e novamente após receber vacina para COVID-19 baseada no vetor de adenovírus. Usando a estimulação do peptídeo SARS-CoV-2 de sangue total, ensaios IFN-γ ELISPOT, citometria de fluxo, ensaios de expansão de células T específicas para vírus, foi demonstrado que o exercício mobilizou de forma robusta as células T específicas para SARS-CoV-2 (T CD3+/CD8+ e T CD3+ duplamente negativas [CD4+/CD8+]) para a corrente sanguínea e capazes de reconhecer a proteína spike, a proteína de membrana e o antígeno do nucleocapsídeo. Anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 elevaram-se transitoriamente durante o exercício após a infecção e a vacinação. Todavia, são dados apresentados em apenas um indivíduo e dentro de parâmetros controlados³².

Diante de todos estes achados e na ausência de uma medicação profilática ou tratamento efetivo, a existência de vacinas e sua associação com a prática de exercícios, particularmente em populações em

risco de disfunção imunológica, como idosos, deve ser estimulada.

Enfim, quando a pandemia da COVID-19 promoveu mudanças nos hábitos de vida devido à quarentena, reduzindo a prática de atividades ao ar livre, as vacinas anti-SARS-CoV-2 surgem como ferramenta de esperança para o retorno gradual às atividades. A prática de exercícios se apresenta como importante adjuvante dos efeitos imunológicos sobre a vacinação, todavia, com o andamento da vacinação global para SARS-CoV-2, serão necessários estudos com acompanhamento regular para que possamos avaliar a correlação entre a atividade física e a resposta imunológica a estes imunizantes.

Referências

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):533-4.
2. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020;91:264-6.
3. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Disponível em: <https://covid19.healthdata.org/>. Acessado em: 05/06/2021.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13.
5. Li R, Tian J, Yang F, Lv L, Yu J, Sun G, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. J Clin Virol. 2020;127:104363.
6. de Souza WM, Buss LF, Cândido DDS, Carrera JP, Li S, Zarebski AE, et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. Nat Hum Behav. 2020 Aug;4(8):856-65.
7. McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, Lerma E, Tumlin J, Wheelan KR, et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. Am J Med. 2021 Jan;134(1):16-22.
8. Tumban E. Lead SARS-CoV-2 Candidate Vaccines: Expectations from Phase III Trials and Recommendations Post-Vaccine Approval. Viruses. 2020;13(1):E54.
9. Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstein B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. Immun Ageing. 2007;4:9.
10. Grubeck-Loebenstein B, Della Bella S, Iorio AM, Michel JP, Pawelec G, Solana R. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly. Aging Clin Exp Res. 2009;21(3):201-9.
11. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. Am J Public Health. 2000;90(2):223-9.
12. Nicoll A, Ciancio B, Tsolova S, Blank P, Yilmaz C. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. Euro Surveill. 2008;13(43):19018.
13. Powell ND, Allen RG, Hufnagle AR, Sheridan JF, Bailey MT. Stressor-induced alterations of adaptive immunity to vaccination and viral pathogens. Immunol Allergy Clin North Am. 2011;31(1):69-79.

14. Azizi GG, Orsini M, Dortas-Júnior SD, Vieira PC, Carvalh RS, Pires CS. COVID-19 e atividade física: qual a relação entre a imunologia do exercício e a atual pandemia? *Rev Bras Fisiol Exerc* 2020;19(2supl):S20-S29.
15. Wadley AJ, Roberts MJ, Creighton J, Thackray AE, Stensel DJ, Bishop NC. Higher levels of physical activity are associated with reduced tethering and migration of pro-inflammatory monocytes in males with central obesity. *Exerc Immunol Rev*. 2021;27:54-66.
16. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, Del Río-Navarro BE, Estrada-Cardona A, et al. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. *World Allergy Organ J*. 2020;13(11):100476.
17. Kakanis MW, Peake J, Bremu EW, Simmonds M, Gray B, Hooper SL, et al. The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. *Exerc Immunol Rev*. 2010;16:119-37.
18. Campbell JP, Riddell NE, Burns VE, Turner M, van Zanten JJ, Drayson MT, et al. Acute exercise mobilises CD8+ T lymphocytes exhibiting an effector-memory phenotype. *Brain Behav Immun*. 2009;23(6):767-75.
19. Pascoe AR, Fiarone Singh MA, Edwards KM. The effects of exercise on vaccination responses: a review of chronic and acute exercise interventions in humans. *Brain Behav Immun*. 2014;39:33-41.
20. Edwards KM, Burns VE, Reynolds T, Carroll D, Drayson M, Ring C. Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. *Brain Behav Immun*. 2006;20(2):159-68.
21. Edwards KM, Burns VE, Adkins AE, Carroll D, Drayson M, Ring C. Meningococcal A vaccination response is enhanced by acute stress in men. *Psychosom Med*. 2008;70(2):147-51.
22. Edwards KM, Pung MA, Tomfohr LM, Ziegler MG, Campbell JP, Drayson MT, et al. Acute exercise enhancement of pneumococcal vaccination response: a randomised controlled trial of weaker and stronger immune response. *Vaccine*. 2012;30(45):6389-95.
23. Kohut ML, Cooper MM, Nickolaus MS, Russell DR, Cunnick JE. Exercise and psychosocial factors modulate immunity to influenza vaccine in elderly individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(9):M557-62.
24. Keylock KT, Lowder T, Leifheit KA, Cook M, Mariani RA, Ross K, et al. Higher antibody, but not cell-mediated, responses to vaccination in high physically fit elderly. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(3):1090-8.
25. Schuler PB, Leblanc PA, Marzilli TS. Effect of physical activity on the production of specific antibody in response to the 1998-99 influenza virus vaccine in older adults. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003;43(3):404.
26. Grant RW, Mariani RA, Vieira VJ, Fleshner M, Smith TP, Keylock KT, et al. Cardiovascular exercise intervention improves the primary antibody response to keyhole limpet hemocyanin (KLH) in previously sedentary older adults. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):923-32.
27. Kohut ML, Lee W, Martin A, Arnston B, Russell DW, Ekkekakis P, et al. The exercise-induced enhancement of influenza immunity is mediated in part by improvements in psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*. 2005;19:357-66.
28. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, Vieira VJ, Zelkovich W, Dumich S, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(12):2183-91.
29. Yang Y, Verkuilen J, Rosengren KS, Mariani RA, Reed M, Grubisich SA, et al. Effects of a Taiji and Qigong intervention on the antibody response to influenza vaccine in older adults. *Am J Chin Med*. 2007;35(4):597-607.
30. Kapasi ZF, Catlin PA, Joyner DR, Lewis ML, Schwartz AL, Townsend EL. The effects of intense physical exercise on secondary antibody response in young and old mice. *Phys Ther*. 2000;80(11):1076-86.
31. Felismino ES, Santos JMB, Rossi M, Santos CAF, Durigon EL, Oliveira DBL, et al. Better Response to Influenza Virus Vaccination in Physically Trained Older Adults Is Associated With Reductions of Cytomegalovirus-Specific Immunoglobulins as Well as Improvements in the Inflammatory and CD8+ T-Cell Profiles. *Front Immunol*. 2021;12:713763. doi: 10.3389/fimmu.2021.713763.
32. Baker FL, Smith KA, Zúñiga TM, Batatinha H, Niemiro GM, Pedlar CR, et al. Acute exercise increases immune responses to SARS-CoV-2 in a previously infected man. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100343. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100343.

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

Correspondência:
Sérgio Duarte Dortas-Junior
E-mail: sdortasjr@gmail.com

A pandemia de COVID-19 e o seu impacto à saúde planetária

The COVID-19 pandemic and its impact on planetary health

Raphael Coelho Figueiredo¹, Marilyn Urrutia-Pereira², Dirceu Solé³

RESUMO

A pandemia de COVID-19 deu ao mundo uma imagem clara do que é uma crise multidimensional em escala planetária, revelando o papel central que ocupa o setor de saúde e as profundas desigualdades no acesso aos cuidados em saúde que existem entre os diferentes países, e dentro de cada um deles. Melhorar os efeitos ambientais do setor e reduzir as emissões de gases de efeito estufa pode não apenas melhorar a saúde de todos, mas também reduzir os custos com os cuidados em saúde. O setor de saúde de cada país libera direta e indiretamente gases de efeito estufa ao fornecer seus serviços e ao comprar produtos, serviços e tecnologias em uma cadeia de fornecimento de carbono intensivo. Educar os profissionais de saúde mais profundamente sobre os efeitos das mudanças climáticas pode levar a práticas clínicas mais sustentáveis, melhorando os resultados para os pacientes e fornecendo um impulso substancial para aumentar os esforços para reduzir as emissões de carbono. O setor da saúde deve assumir a responsabilidade por sua pegada climática respondendo à crescente emergência climática, não apenas prestando assistência aos doentes, feridos ou moribundos como resultado da crise climática e suas causas, mas também fazendo a prevenção primária e reduzindo drasticamente suas próprias emissões.

Descritores: Pandemia, emissões de carbono, saúde planetária.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has painted a clear picture of what a multidimensional planetary crisis is, revealing the central role played by the health sector and the deep inequalities in access to health care that exist between and within each country. Decreasing the environmental effects of the health sector and reducing greenhouse gas emission may not only improve people's health, but also reduce health care costs. The health care sectors around the world directly and indirectly release greenhouse gases by providing their services and purchasing products, services, and technologies within a carbon-intensive supply chain. Further educating health care professionals about the effects of climate change may lead to more sustainable clinical practices, improving patient outcomes and providing substantial impetus to increased efforts to reduce carbon emission. The health sector must take responsibility for its climate footprint by responding to the growing climate emergency not only by assisting the sick, injured, or dying from the climate crisis, but also by doing primary prevention and drastically reducing its own carbon emission.

Keywords: Pandemic, carbon emission, planetary health.

Introdução

Os efeitos das mudanças climáticas se manifestam na saúde humana em decorrência dos impactos da poluição do ar, do clima severo, dos incêndios flores-

tais, das temperaturas extremas, das mudanças na ecologia de vetores, de problemas com o abastecimento de alimentos, entre outros estressores¹.

1. Departamento Científico de Alergia Ocular da ASBAI, Comitê Científico de Poluição da Sociedade Latino Americana de Asma, Alergia e Imunologia (SLaai).
2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Pampa, RS. Departamento Científico de Biodiversidade, Poluição e Alergias, ASBAI. Departamento Científico de Toxicologia e Saúde ambiental da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Comitê de Poluição da SLaai.
3. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo. Diretor de Pesquisa da ASBAI. Coordenador dos Departamentos Científicos da SBP. Coordenador do Comitê Científico de Poluição da SLaai.

Submetido em: 28/08/2021, aceito em: 18/12/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):256-61.

Essas ameaças à saúde não são vivenciadas de maneira uniforme nas várias regiões geográficas ou populações, pois afetam desproporcionalmente os grupos mais vulneráveis e desfavorecidos, como as pessoas de menor nível socioeconômico, doentes, mulheres e crianças².

Muita atenção tem sido dada ao papel que os sistemas de saúde têm no combate à mudança climática³. Eles são necessários para sustentar e melhorar o bem-estar humano, mas têm uma pegada ambiental que contribui para ameaças à saúde humana relacionadas ao meio ambiente⁴.

Melhorar os efeitos ambientais do setor e reduzir as emissões de gases de efeito estufa pode não apenas melhorar a saúde de todos, mas também reduzir os custos com os cuidados em saúde¹.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que os custos gerados pelos danos diretos das mudanças climáticas à saúde (sem incluir os custos dos danos mediados pelos efeitos na agricultura, água e saneamento) atingirão entre US\$ 2 bilhões e US\$ 4 bilhões por ano até 2030⁵, para atender às Metas dos Objetivos de Desenvolvimento para a cobertura universal da saúde⁶.

Desta maneira, atingir essas metas de saúde pode resultar na geração de um adicional de 382 milhões de toneladas de CO₂ equivalente (tCO₂e) em um ano. Isto aumentaria a pegada de carbono global da saúde em cerca de 16% ou de 2,4 bilhões toneladas, acentuando o impacto ambiental dos cuidados em saúde, contrariando assim a sua missão principal⁴.

As diferenças nos desafios da saúde entre países de alta e baixa renda, e como esses desafios se relacionam com o impacto ambiental, são considerações importantes. Em muitos países de baixa renda, a prestação de cuidados em saúde é insuficiente e a saúde da população é muitas vezes comprometida. Diferentemente do que ocorre com os países de alta renda, que têm gastos altos com saúde, acompanhada de importantes práticas de desperdício^{4,7}.

Os serviços de saúde participam deste ciclo ao produzirem resíduos e não os segregarem e os descartarem corretamente, ao consumirem muita água ou energia de forma não racional, ao não realizarem a coleta seletiva adequada, descartando embalagens ou outros materiais que poderiam ser recicláveis em lixo branco, ou continuarem utilizando copos descartáveis para sua equipe. Também há prejuízo ambiental ao continuarem construindo prédios não sustentáveis, com pouca iluminação e sem ventilação

natural, sem pensar em energias mais sustentáveis como as fotovoltaicas, e não construírem cisternas para coleta de água de chuva ou reuso de água entre outros; ou seja, ao continuarem com estas ações não sustentáveis estão aumentando sua pegada de carbono⁸, gerando mais gases de efeito estufa e contribuindo para o aquecimento global, que irá prejudicar a saúde das pessoas, que voltarão com mais frequência e adoecidas aos serviços. É necessário romper este ciclo⁹.

O objetivo desse estudo foi avaliar e relacionar as pegadas ambientais da saúde, não apenas aos gastos com saúde, mas também à qualidade da prestação de serviços de saúde, aos resultados de saúde e à desigualdade¹⁰.

Fontes dos dados

Revisão não sistemática da literatura, com busca de artigos nas bases PubMed, Google Scholar, SciELO e Embase publicados entre 2017 e 2022, em língua inglesa, francesa ou espanhola, tendo como palavras de busca “footprint” ou “COVID-19” ou “decarbonization” “health care services” E “planetary health” ou “health care”. O levantamento bibliográfico foi realizado em janeiro de 2022.

Fontes da pegada climática do setor da saúde⁹

Embora existam diferenças significativas de escala, o setor de saúde de cada país libera diretamente e indiretamente gases de efeito estufa ao fornecer seus serviços e ao comprar produtos, serviços e tecnologias em uma cadeia de fornecimento de carbono intensivo.

O setor de saúde contribui para as emissões de gases de efeito estufa por consumir energia, transporte e fabricação, uso e descarte de produtos. A seguir várias observações⁹:

- as emissões provenientes diretamente das unidades de saúde constituem 17% da pegada global do setor, e as emissões indiretas de fontes de energia compradas (eletricidade, vapor, refrigeração e aquecimento) representam outros 12%;
- a maior parcela das emissões (71%) vem principalmente da cadeia de suprimentos do setor de saúde pela produção, transporte e descarte de bens e serviços (produtos farmacêuticos e outros produtos químicos, alimentos e produtos agrícolas, dispositivos médicos, equipamentos e instrumentos hospitalares);

- três quartos do total das emissões do setor de saúde, incluindo as da cadeia de suprimentos, são gerados em nível nacional. Isso significa que cerca de um quarto das emissões totais do setor são geradas fora do país onde o produto será utilizado;
- a utilização de combustíveis fósseis é um fator central em termos de emissões do setor. O consumo de energia, principalmente a queima de combustíveis fósseis, representa mais da metade da pegada climática do setor de saúde.

Impacto da pandemia de COVID

A pandemia de COVID-19 deu ao mundo uma imagem clara, mas chocante do que é uma crise multidimensional em escala planetária, revelando o papel central que ocupa o setor de saúde e as profundas desigualdades no acesso aos cuidados de saúde que existem entre os diferentes países e dentro de cada um deles¹¹.

A prestação de cuidados de saúde é a segunda maior área de oportunidade para a descarbonização¹. A pandemia destacou a necessidade de fortalecer e transformar os sistemas de saúde, a fim de prepará-los para futuras pandemias e para outros grandes desafios da saúde no século XXI, as mudanças climáticas.

Educar os profissionais de saúde mais profundamente sobre os efeitos das mudanças climáticas pode levar a práticas clínicas mais sustentáveis, melhorando os resultados para os pacientes e fornecendo um impulso substancial para aumentar os esforços para reduzir as emissões de carbono¹².

É necessário permitir que os profissionais de saúde entendam suas próprias pegadas, o que ajudará a impulsionar mudanças na prática, além de resultar em parcerias com redes profissionais, formuladores de políticas, comunidades, para a elaboração e implementação de planos conjuntos¹³.

A OMS, em relatório recente, exorta a necessidade de melhorias urgentes nos sistemas de gestão de resíduos, devido a milhares de toneladas de resíduos médicos extras produzidos em resposta à pandemia de COVID-19. O relatório alerta que os resíduos de saúde relacionados à COVID-19 colocaram uma enorme pressão nos sistemas de gerenciamento de resíduos em todo o mundo, ameaçando a saúde humana e ambiental¹⁴.

O relatório estima que um bilhão e meio de unidades de equipamentos de proteção individual (EPI) que gerou 87.000 toneladas foram adquiridos entre março de 2020 e novembro de 2021, e enviados para países de todo o mundo por uma iniciativa conjunta de emergência da Organização das Nações Unidas (ONU). No entanto, isso representa apenas uma pequena fração do problema global total de resíduos, pois não inclui os EPI comprados fora da iniciativa ou dos resíduos gerados pelo público, como as máscaras faciais descartáveis¹⁴.

Globalmente, três em cada 10 estabelecimentos de saúde não possuem sistemas de segregação de resíduos que normalmente consomem, muito menos teriam para gerenciar o aumento em volumes de resíduos, provocados pela pandemia.

O relatório também alerta que a má gestão de resíduos tem o potencial de afetar a saúde de trabalhadores por ferimentos perfuro-cortantes, queimaduras e exposição a microrganismos patogênicos, e também podem afetar comunidades que vivem nas proximidades de aterros sanitários e locais de deposição de resíduos, inalando o ar contaminado, má qualidade da água ou pragas transmissoras de doenças¹⁴.

A produção de plástico mais do que duplicou, levantando preocupações sobre os impactos de curto prazo sobre a água, oceanos e qualidade do ar (de queimadas) além dos impactos de longo prazo das partículas nanoplasticas¹⁵.

Cento e quarenta milhões de kits de testes para COVID-19 foram disponibilizados globalmente. Isto gerou 2.600 toneladas de resíduos não infecciosos e 731.000 litros de resíduos químicos, segundo o relatório¹². Além disso, mais de oito bilhões de doses de vacina foram administradas, produzindo 144.000 toneladas de resíduos adicionais na forma de seringas, agulhas e caixas de segurança¹⁴.

Os resíduos plásticos gerados pelos testes e vacinas são incinerados e provocam um peso adicional aos sistemas de gestão de resíduos já sobrecarregados e aumentam a poluição onde a incineração não é bem controlada¹⁶.

O uso excessivo de luvas tem gerado um problema de longa data mesmo antes da pandemia de COVID-19, por resultar em custos financeiros desnecessários e impactos ambientais adversos. É necessário garantir que quantidades adequadas de suprimentos (incluindo água e sabonete ou álcool em gel) sejam fornecidos nos locais certos e haja treinamento e monitoramento com relação ao uso direcionado¹⁷.

O relatório recomenda fundamentalmente: (a) redução do consumo desnecessário de EPIs promovendo o seu uso seguro e racional, (b) usar embalagens menores e mais sustentáveis, (c) desenvolver EPI reutilizáveis e de fácil desinfecção, (d) confecção de EPI com maior proporção de materiais renováveis ou recicláveis, (e) uso de tecnologias como autoclaves como alternativa à queima, (f) investimento na produção local de EPIs¹⁴.

Além disso, o fortalecimento dos sistemas de captação de resíduos de saúde, com a implantação de melhorias, normas e regulamentações mais sustentáveis, monitoramento e relatórios regulares, e aumento dos investimentos na gestão segura de resíduos, juntamente com infraestrutura de água, saneamento, higiene, energia, além de uma força de trabalho bem treinada e capacitada, capaz de gerenciar com segurança os resíduos e uso de EPIs necessários¹⁴.

Levando em consideração todo o exposto, o que podemos fazer para estimular a descarbonização na atenção primária? Como podemos mudar nossas práticas para construir adaptação e resiliência a estas mudanças?

Elas podem ser alcançadas por ações de grande impacto¹¹, como:

- abastecer o setor de saúde com eletricidade 100% limpa e renovável;

- investir em infraestrutura e prédios com emissões zero;
- iniciar uma transição para meios de transporte sustentável com emissão zero;
- fornecer alimentos saudáveis cultivados de forma sustentável;
- incentivar a fabricação de produtos farmacêuticos com baixas emissões de carbono;
- implementar cuidados circulares em saúde e gestão resíduos de saúde sustentáveis;
- estabelecer sistemas de saúde mais eficientes. Reduzir as emissões aumentando a eficácia do sistema, remover práticas desnecessárias e ineficientes, vincular a redução de emissões com a qualidade do cuidar e construir resiliência¹⁸.

Como podemos colaborar individualmente

Mesmo as clínicas particulares de saúde podem de modo consciente colaborar com a diminuição da pegada de carbono (Tabela 1). A seguir descreveremos as adaptações realizadas para atingir essas metas de descarbonização. Clínica de Alergia e Imunologia com área de 102 m² e composta por três consultórios (imunologia, infectologia e dermatologia), uma sala de exames e uma sala de vacinas, com um fluxo diário médio de atendimento

Tabela 1

Medidas adotadas para diminuir o impacto ambiental em clínica no atendimento de pacientes

Medida	Principal impacto
Energia solar	Energia limpa
Coleta de material contaminado	Evita danos ao solo e lençol freático
Coleta seletiva do lixo	Gera renda e evita danos ambientais
Secador de mãos a vapor	Diminui o uso de papel toalha
Iluminação e ventilação naturais	Diminui o consumo de energia
Copos biodegradáveis	Evita o uso de plástico
Prontuário eletrônico	Evita o uso de papel
Telemedicina	Evita deslocamento por veículos
Receituário digital	Evita uso de papel impresso
Veículo de locomoção elétrico	Não usa combustíveis fósseis

de 100 pessoas. Por ter janelas de vidro, amplas e em todos os ambientes, tem a iluminação natural como a principal fonte de luminosidade. Além disso, a instalação de placas solares no teto do edifício tem sido suficiente para suprir a demanda energética da clínica. Outro ponto a observar diz respeito à geração de lixo. A mudança para uso de copos descartáveis para biodegradáveis (são reutilizáveis e se decompõem em 18 meses) e a substituição do papel toalha por secadores a vapor ajudou nesse controle. A substituição de coleta seletiva dos resíduos contaminados – separados em sacos de cores diferentes – em parceria com a secretaria municipal do meio ambiente é capaz de gerar renda ao município.

A pandemia trouxe a oportunidade legal da telemedicina, facilitando o atendimento de pacientes a qualquer distância no território nacional, com isso diminui a emissão de gases e poluentes por não haver deslocamento de veículos. Ao usar prontuário eletrônico e receituário digital evita-se desperdício de materiais gráficos e consumo de papéis, árvores e florestas.

Além de tudo anteriormente mencionado, na dependência da localidade de atuação, para diminuir ainda mais a geração de poluição, nós como profissionais da saúde podemos substituir o nosso deslocamento por veículos menos poluentes, como os elétricos ou bicicletas.

Todas estas medidas geram menos custos em curto, médio e longo prazo, além de impactos positivos para a saúde global (Tabela 1). Portanto, mudanças práticas na nossa rotina em nossas clínicas podem trazer grandes benefícios do ponto de vista econômico, ambiental e, por que não, mental.

Conclusão

O setor da saúde deve assumir a responsabilidade por sua pegada climática respondendo à crescente emergência climática, não apenas prestando assistência aos doentes, feridos ou moribundos como resultado da crise climática e suas causas, mas também fazendo a prevenção primária e reduzindo drasticamente suas próprias emissões.

O setor deve levar adiante essa iniciativa e, ao mesmo tempo, atingir as metas globais de saúde, como a cobertura universal de saúde e trabalhar para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, educando seus profissionais de modo mais profundo

sobre os efeitos que as mudanças climáticas podem levar a práticas clínicas mais sustentáveis.

A mudança climática, em todas as suas dimensões, se tornará uma prioridade crescente para consumidores e tomadores de decisão em todas as sociedades ao redor do mundo, e o setor da saúde deve assumir a liderança na resolução deste grave problema.

Referências

1. Dzau VJ, Levine R, Barrett G, Witty A. Decarbonizing the US Health Sector - A Call to Action. *N Engl J Med.* 2021;385:2117-2119. doi: 10.1056/NEJMp2115675.
2. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowley CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest.* 2019;155(2):409-16. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.042.
3. Salas RN, Maibach E, Pencheon D, Watts N, Frumkin H. A pathway to net zero emissions for healthcare. *BMJ.* 2020;371:m3785. doi: 10.1136/bmj.m3785.
4. Lenzen M, Malik A, Li M, Fry J, Weisz H, Pichler PP, et al. The environmental footprint of health care: a global assessment. *Lancet Planet Health.* 2020;4:e271-9. doi: 10.1016/S2542-5196(20)30121-2.
5. World Health Organization - Climate change and health [site na Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health>. Acessado em: janeiro/2022.
6. Stenberg K, Hanssen O, Edejer TT, Bertram M, Brindley C, Meshreky A, et al. Financing transformative health systems towards achievement of the health sustainable development goals: a model for projected resource needs in 67 low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health.* 2017;5:e875-87. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30263-2
7. Nansai K, Fry J, Malik A, Takayanagi W, Kondo N. Carbon footprint of Japanese health care services from 2011 to 2015. *Resour Conserv Recycling.* 2020;152:104525. doi:10.1016/j.resconrec.2019.104525.
8. UChicagoMedicine. Health care accounts for eight percent of U.S. carbon footprint [site na Internet]. Chicago, 2009 Nov 10. Disponível em:<https://www.uchicagomedicine.org/forefront/news/health-care-accounts-for-eight-percent-of-us-carbon-footprint> . Acesso em: janeiro/2022.
9. Xie E, Barros EFD, Abelsohn A, Stein AT, Haines A. Challenges and opportunities in planetary health for primary care providers. *Lancet Planet Health.* 2018;2(5):e185-e187. doi 10.1016/S2542-5196(18)30055-X.
10. Cronk R, Bartram J. Environmental conditions in health care facilities in low- and middle-income countries: Coverage and inequalities. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221:409-22. doi: 10.1016/j.ijeh.2018.01.004.
11. Global Road map for health care decarbonization [site na Internet]. Disponível em: <https://healthcareclimateaction.org/roadmap> . Acessado em: janeiro/2022.
12. Rasheed FN, Baddley J, Prabhakaran P, De Barros EF, Reddy KS, Vianna NA, et al. Decarbonising healthcare in low and middle income countries: potential pathways to net zero emissions. *BMJ.* 2021;375:n1284. doi.org/10.1136/bmj.n1284.

13. Marten R, El-Jardali F, Hafeez A, Hanefeld J, Leung GM, Ghaffar A. Co-producing the covid-19 response in Germany, Hong Kong, Lebanon, and Pakistan. *BMJ*. 2021;372:243. doi:10.1136/bmj.n243.
14. WHO. Global analysis of health care waste in the context of covid-19: status, impacts and recommendation [site na Internet]. 2022. Disponível em: www.who.int/publications/item/9789240039612 . Acessado em: janeiro/2022.
15. Shams M, Alam I, Mahbub MS. Plastic pollution during COVID-19: plastic waste directives and its long-term impact on the environment. *Environ Adv*. 2021;5:100119. doi: 10.1016/j.envadv.2021.100119.
16. Celis JE, Espejo W, Paredes-Osses E, Contreras SA, Chiang G, Bahamonde P. Plastic residues produced with confirmatory testing for COVID-19: classification, quantification, fate, and impacts on human health. *Sci Total Environ*. 2021;760:144167. doi: 10.1016/j.scitotenv.
17. A guide to the implementation of the WHO multimodal hand hygiene improvement strategy [site na Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70030> . Acessado em: janeiro/2022.
18. World Health Organization. WHO guidance for climate-resilient and environmentally sustainable health care facilities [site na Internet]. WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240012226>. Acessado em: janeiro/2022.

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

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

Conhecimentos e práticas sobre telemedicina entre alergistas e imunologistas brasileiros

Telemedicine knowledge and practices among Brazilian allergists and immunologists

Renan Augusto Pereira¹, Paula de Sá Barreto¹, Ana Carolina da Matta Ain^{1,7},
Juliano Coelho Philippi¹, Anna Clara Rabha¹, Valéria Soraya de Farias Sales²,
Norma de Paula M. Rubini³, Dirceu Solé⁴, Emanuel Sarinho⁵, Heriberto Jose Chong-Neto^{1,6}

RESUMO

Introdução: O objetivo deste estudo foi avaliar as características das práticas de telemedicina (TM) entre médicos alergistas/imunologistas (A/I) brasileiros e avaliar seu conhecimento sobre as recomendações regulatórias. **Métodos:** Uma pesquisa eletrônica autorreferida foi enviada por e-mail uma vez por semana entre agosto e outubro/2021 a 2.600 médicos A/I brasileiros. **Resultados:** 205 (7,9%) participantes preencheram os formulários. 143 (70,2%) médicos usaram TM em sua prática clínica, e 184 (89,9%) nunca o usaram antes da pandemia de COVID-19. Dentre os médicos, 192 (93,8%) utilizaram a TM para consultas de acompanhamento, 186 (91%) para verificação de exames complementares e 136 (66,7%) nas primeiras consultas. Cento e quarenta e três médicos A/I (70,2%) sentiram-se seguros em seu diagnóstico por meio da TM, e 7 (3,5%) responderam que não conseguiram encontrar um diagnóstico correto usando a TM. Os principais benefícios da TM relatados foram: maior acessibilidade, principalmente em áreas mais distantes 159 (77,6%), redução dos custos de deslocamento 158 (77,1%) e segurança quanto à transmissão do COVID-19 145 (71,2%). Por outro lado, algumas desvantagens da TM foram listadas pelos participantes: ausência de exame físico 183 (89,7%), relação médico-paciente fragilizada 59 (28,8%) e problemas de Internet 45 (22%). Em relação ao campo jurídico/ético, 105 (51,4%) dos especialistas aplicaram o termo de consentimento e 34 (16,7%) registraram a teleconsulta,

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to evaluate the characteristics of telemedicine (TM) practices among Brazilian allergists/immunologists (A/I) and to assess their knowledge of regulatory recommendations. **Methods:** A self-report electronic survey was sent by email once a week between August and October 2021 to 2,600 Brazilian A/I physicians. **Results:** A total of 205 (7.9%) participants completed the survey. TM was used in clinical practice by 143 (70.2%) physicians, and 184 (89.9%) had never used it before the COVID-19 pandemic. Among participants, 192 (93.8%) used TM for follow-up consultations, 186 (91%) for checking complementary exams, and 136 (66.7%) for first consultations. The number of A/I physicians (70.2%) that felt confident in their diagnosis using TM was 143, and 7 (3.5%) reported that they could not reach the correct diagnosis using TM. Participants reported that the main benefits of TM were greater accessibility, especially in more distant areas (159, 77.6%), reduced travel costs (158, 77.1%), and safety regarding the transmission of COVID-19 (145, 71.2%). Conversely, the lack of physical examination (183, 89.7%), poor doctor-patient relationship (59, 28.8%), and internet connection problems (45, 22%) were mentioned as disadvantages. Regarding legal/ethical aspects, 105 (51.4%) physicians reported applying a consent form and 34 (16.7%) reported making a record of the teleconsultation, both of which are required for TM consultations, according to

1. ASBAI, Departamento Científico de Saúde Digital - São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas - Natal, RN, Brasil.
3. UNIRIO, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
5. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Pediatria - Recife, PE, Brasil.
6. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.
7. Universidade de Taubaté, Disciplina de Pediatria - Taubaté, SP, Brasil.

Submetido em: 18/02/2022, aceito em: 04/03/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):262-70.

ambas as etapas exigidas em uma consulta de TM, conforme recomendações regulatórias locais. Além disso, plataformas *online* inadequadas para TM, como aplicativos de mídia social e programas de reuniões online não específicos, foram relatadas como sendo usadas por 131 (64,1%) dos participantes. Oitenta (40%) não leram as declarações e recomendações oficiais que regulamentam a prática da TM no Brasil. **Conclusões:** Observou-se um uso crescente de TM no Brasil, influenciado principalmente pela pandemia de COVID-19. Apesar de ser ferramenta útil na pandemia, com vantagens e desvantagens, há necessidade de conhecer as recomendações regulatórias.

Descriptores: Telemedicina, consulta remota, alergia e imunologia.

Introdução

A medicina sempre foi, dentro dos campos da ciência e do conhecimento humano, uma das áreas mais presentes na vanguarda das pesquisas e inovações. A história da telemedicina (TM) no mundo é um bom exemplo, com relatos de atendimentos realizados de forma remota desde a década de 1950¹. No Brasil, completamos, no ano de 2022, 20 anos da primeira resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) que tratou sobre o assunto², definindo a TM como “(...) o exercício da Medicina através da utilização de metodologias interativas de comunicação audiovisual e de dados, com o objetivo de assistência, educação e pesquisa em Saúde”.

De acordo com o Escritório do Coordenador Nacional para Tecnologia da Informação em Saúde, TM pode ser definida como “o uso de informações eletrônicas e tecnologias de telecomunicações para apoiar e promover cuidados clínicos de saúde, educação relacionada com a saúde do paciente e de profissionais, saúde pública e administração de saúde”³.

No entanto, apesar de duas décadas de história, a TM no Brasil permaneceu com avanços pontuais apenas em algumas áreas específicas, como na cardiologia, na medicina intensiva e na radiologia. A falta de amplas discussões, associada à dificuldade de consenso entre as entidades, levou à publicação e revogação de várias resoluções pelo CFM.

Mesmo antes da pandemia de COVID-19, já existiam diversos estudos, protocolos e consensos demonstrando a utilização de serviços de telessaúde na alergia e imunologia de forma complementar ou até mesmo substitutiva ao acompanhamento presencial tradicional. Podemos citar, como exemplos, o

local regulatory recommendations. The use of inappropriate online platforms for TM, such as social media applications and nonspecific online meeting programs, was reported by 131 (64.1%) participants. Eighty (40%) participants did not read the official statements and recommendations that regulate the practice of TM in Brazil. **Conclusions:** An increasing use of TM was observed in Brazil, mainly influenced by the COVID-19 pandemic. Despite being a useful tool in the pandemic, with advantages and disadvantages, physicians should have knowledge of regulatory recommendations.

Keywords: Telemedicine, remote consultation, allergy and immunology.

uso de ferramentas de TM para controle e avaliação diária da atividade da rinite alérgica⁴ e o uso de aplicativos para controle da asma e dermatite feito pelo próprio paciente^{5,6}. Portanto, já era conhecida a potencial viabilidade da telemedicina como uma alternativa viável aos cuidados médicos presenciais tradicionais para o tratamento e manejo das doenças alérgicas e imunológicas.

O advento da COVID-19 no início de 2020 trouxe consigo a necessidade do distanciamento social e uma elevada procura dos serviços de saúde neste período. Em poucos meses, tal situação levou a mudanças na legislação e no entendimento da necessidade da implementação da TM. Médicos de todas as especialidades viram suas práticas sendo rapidamente convertidas para telemedicina em poucos dias, sem preparo ou planejamento antecipado pelos órgãos de classe⁷. A prática da TM realizada de forma não regulamentada pode levar a diversas implicações, não somente quanto à saúde do paciente, mas também no âmbito ético-legal⁸.

Com isso, o Ministério da Saúde publicou, em 20 de março de 2020, a Portaria n° 467, autorizando e regulamentando a prática de forma mais abrangente⁹. O Congresso Nacional, por sua vez, elaborou a Lei n° 13.989 em 15 de abril de 2020, a qual autoriza a prática da TM enquanto durar a pandemia¹⁰. Estas alterações, em tão pouco tempo, não foram acompanhadas por um conhecimento mais profundo sobre como a TM poderia ser realizada na prática pelos profissionais de saúde de forma segura e responsável.

Observando esta tendência mundial e entendendo que, independentemente da pandemia, este novo modelo de atendimento transformou definitivamente

a prática médica, a diretoria da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) criou, em março de 2021, a Comissão de Saúde Digital. Desta forma, a ASBAI procura: (1) estar atualizada com a revolução digital da sociedade; (2) contribuir em nível nacional com o debate e a implantação deste método; e (3) proporcionar ao alergista e imunologista conhecimento e regulamentações que assegurem uma prática ética e eficaz dentro das peculiaridades da especialidade. Conhecer a situação dos profissionais e a maneira com que veem e praticam a TM é imprescindível para melhorias na regulamentação das práticas de telessaúde.

A fim de compreender de maneira mais assertiva a situação atual do especialista acerca de seu grau de conhecimento e as dificuldades enfrentadas frente à prática da TM, a Comissão de Saúde Digital da ASBAI realizou uma pesquisa nacional sobre o tema no ano de 2021. Este artigo traz os resultados desta pesquisa.

Método

Foi realizado um estudo transversal, por meio de aplicação de questionário eletrônico sobre o uso da TM, aplicado aos especialistas, através da plataforma GoogleForms® (Anexo 1).

Foram convidados a participar todos os 2600 médicos associados da Associação Brasileira de

Alergia e imunologia (ASBAI), por meio de envio do questionário e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por e-mail nos meses de agosto a outubro 2021, e nas redes sociais como Instagram®, Facebook®, LinkedIn®, WhatsApp®. Nas redes, a pesquisa foi divulgada com a explicação de seu objetivo, sua importância e o tempo dispendido para responder ao instrumento.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Foram incluídos no estudo os participantes que assinaram o TCLE. Foram excluídos do estudo os participantes que não responderam o questionário de forma integral ou questionários duplicados respondidos pelo mesmo participante.

As variáveis categóricas foram apresentadas por distribuição de frequências e proporção.

Resultados

Foram respondidos 206 questionários, sendo um formulário excluído devido à duplicitate dos dados, resultando em 205 participantes. Este montante representa cerca de 7,9% do total de profissionais especialistas registrados pela ASBAI.

A distribuição por faixa etária está summarizada na Figura 1.

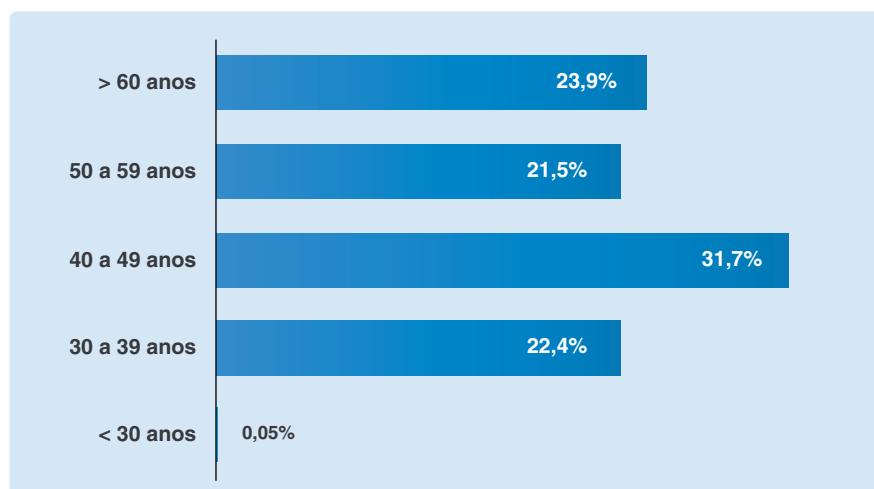


Figura 1
Distribuição etária dos participantes da pesquisa

A maioria dos participantes que responderam ao questionário atua na região Sudeste (59%); 12% atuam na região Nordeste, 10% na região Sul, 11% na região Centro-Oeste e 6% na região Norte do Brasil.

Cento e quarenta e três (70,2%) responderam que faziam atendimentos por TM. Cento e oitenta e nove (89,9%) não fazia uso antes da pandemia de COVID-19, mas 188 (91,7%) acreditam na continuação dos atendimentos por telemedicina após a pandemia. Dentre aqueles que faziam uso da TM, 166 (81%) responderam que apenas 25% ou menos dos seus pacientes utilizavam a telemedicina.

Quanto às questões ético/legais, 105 (51,4%) dos participantes que usavam a TM faziam uso de TCLE, e 34 (16,7%) gravavam a teleconsulta. Evidenciou-se que 122 (59,5%) dos participantes leram a resolução nº 1.643/2002 do Conselho Federal de Medicina sobre a telemedicina, enquanto 119 (58%) dos especialistas entrevistados leram o posicionamento oficial da ASBAI.

A maioria dos participantes utiliza a plataforma Whatsapp® para a realização das consultas via TM 92 (45,1%). Outros aplicativos frequentes utilizados são o Zoom® – 70 (34%), Prontuário Eletrônico próprio – 65 (31,9%), Aplicativos próprios do convênio – 38 (18,8%), Google Meet® – 34 (16,7%) e Facetime® – 14 (6,9%). No total, 131(64,1%) dos especialistas usa pelo menos uma plataforma inapropriada para o uso de TM.

Quanto aos valores de pagamento das consultas, quase três quartos dos especialistas cobravam o mesmo valor que uma consulta presencial – 147 (71,5%). Destes, 17 (28,5%) cobravam um valor diferente da consulta presencial, todos cobravam um valor mais baixo na consulta por TM do que na consulta presencial. Entre os participantes, 120 (58,3%) responderam que não realizavam consultas por TM pelo convênio médico. Dos 41,7% que realizam consultas pelo convênio, 67 (79,2%) recebem o mesmo valor que uma consulta presencial.

Quando questionados sobre as finalidades que usam a telemedicina, 137 (66,7%) utilizam para a primeira consulta, 187 (91%) para retorno com exames e 192 (93,8%) para acompanhamento clínico. Os diagnósticos mais comuns foram: rinite (80,6%), urticária e/ou angioedema (74,3%), asma (56,3%), alergia alimentar (48,6%), dermatite atópica (47,2%), alergia medicamentosa (38,9%), conjuntivite alérgica (30,6%), imunodeficiência (16%), COVID-19 (7%),

necessidade de imunobiológicos (1,4%) e prurido crônico (0,7%). Cerca de 180 (88%) dos médicos conseguem, na maioria das vezes ou sempre, determinar o diagnóstico com a teleconsulta. Apenas 7 (3,5%) afirmaram não conseguirem determinar o diagnóstico apenas com esta modalidade. Metade dos especialistas 104 (50,7%) solicitam testes *in vivo* após a teleconsulta e 182 (88,9%) se sentem seguros para manejar as medicações em uso pelo paciente por telemedicina. Do total, 144 (70,2%) se sentem seguros para realizar atendimento médico por TM.

Os médicos também apontaram as vantagens e desvantagens do uso da telemedicina (Tabela 1).

Quanto à consulta presencial, os médicos consideraram como vantagens apontadas em relação à TM, principalmente, a realização do exame físico – 198 (96,6%), o acolhimento – 161 (79%) e a adesão ao tratamento – 103 (50,3%). Também foram listados: relação médico-paciente – 6 (3%), a realização de testes diagnósticos (3,1%) e a privacidade, acessibilidade e segurança, com 1 (0,5%) cada.

Discussão

Em nosso estudo, a maioria dos especialistas em alergia e imunologia referem que usaram a TM em sua prática clínica, demonstrando uma disseminação da modalidade entre os profissionais brasileiros. Isso vem de encontro ao panorama mundial: o mundo digital está cada vez mais presente com o uso da Internet em *smartphones*, redes sociais e informática em saúde. Estes avanços facilitaram a disseminação do uso da TM globalmente⁷.

A pandemia de COVID-19 teve um papel importante no processo de implementação da TM¹¹. De fato, em nosso estudo, a vasta maioria dos profissionais não faziam uso da modalidade antes da pandemia de COVID-19, e acreditaram na continuação dos atendimentos por telemedicina após a pandemia. Isso também foi corroborado em outros estudos, tal como um trabalho recente conduzido em uma unidade de alergia espanhola, que demonstrou que metade dos pacientes que realizaram uma consulta por telefone durante o primeiro pico da pandemia gostaria de continuar com essa prática após a epidemia⁷.

Diversas vantagens da telemedicina em relação à consulta presencial já estão consolidadas. Alguns trabalhos, mesmo antes da pandemia, já demonstravam uma equiparação entre as consultas por

Tabela 1

Atributos da telemedicina na opinião dos médicos

Vantagens	n (%)
Acessibilidade em locais remotos	159 (77,5%)
Evitar deslocamento	158 (77,1%)
Evitar a transmissão da COVID-19	146 (71,2%)
Transferência de conhecimento e experiência entre serviços	71 (34,6%)
Melhor qualidade da atenção à saúde	52 (25,4%)
Integração da rede de assistência	42 (20,5%)

Desvantagens	
Ausência de exame físico	184 (89,8%)
Enfraquecimento do vínculo médico-paciente	59 (28,8%)
Dificuldade na conexão com a Internet	45 (22%)
Falta de segurança com os dados	45 (22%)
Pouca familiaridade com o meio digital	29 (14,2%)
Impossibilidade de realizar testes diagnósticos	25 (12,2%)

TM e tradicionais – como no estudo conduzido por Nguyen e cols.³, que encontraram valores similares de controle da atividade de asma em crianças entre as duas modalidades de atendimento. Também vale mencionar um estudo brasileiro conduzido por Giavina-Bianchi e cols.¹², que demonstrou que a teletriagem em dermatologia pediátrica abordou 63% das lesões sem a necessidade de visita presencial. Isso vem de encontro ao resultado de nossa pesquisa, onde os especialistas referiram conseguir determinar na maioria das vezes o diagnóstico do paciente, demonstrando ser conhecida a potencial viabilidade da telemedicina como uma alternativa aos cuidados médicos presenciais tradicionais para o tratamento e manejo das doenças alérgicas e imunológicas.

A telemedicina melhorou a frequência de consultas devido menor uso de transporte, atendimentos em horários mais flexíveis, o que contribuiu para a melhor relação médico-paciente¹³. Além disso, vários estudos demonstraram que a TM pode ser motivo de economia devido o paciente evitar deslocamento,

perda de horas de trabalho ao esperar a consulta e ausência do trabalho^{3,7}.

Apesar de inúmeras vantagens, a aceitação dos pacientes parece ainda ser baixa no Brasil: em nosso questionário, a maioria dos especialistas referiu que menos de um quarto dos seus pacientes usam a telemedicina para consultas. Isto pode ser explicado pelas próprias desvantagens inerentes ao modelo, como a ausência de exame físico e o prejuízo na qualidade do cuidado^{14,15}. Segundo a Sociedade Europeia de Médicos de Família, a TM pode afetar negativamente a qualidade do exame físico e a qualidade do atendimento¹¹. Assim como nos trabalhos citados, estas foram as duas principais desvantagens da TM assinaladas pelos alergistas e imunologistas brasileiros em nosso questionário. Ainda há relatos na literatura de um certo “temor” entre os médicos de que a telemedicina possa prejudicar sua autonomia profissional, aumentar a sua carga de trabalho, causar falta de organização, integridade, remuneração e flexibilidade, dentre outros prejuízos¹³.

A dificuldade do acesso à Internet também foi levantada como uma desvantagem em um quarto dos entrevistados. De fato, a telemedicina facilita o acesso onde existem barreiras geográficas onde não há um profissional habilitado¹¹. Entretanto, apesar de dados demonstrarem que 82,7% dos domicílios brasileiros têm acesso à Internet¹⁶, a qualidade da conexão em situações de alto volume de dados, como em videochamadas, pode ser um fator limitante em nosso país, especialmente nestas áreas mais remotas.

Em relação aos valores atribuídos à teleconsulta, um terço dos participantes referiram cobrar um valor inferior na teleconsulta, quando comparado à consulta presencial. Ainda, notou-se que cerca de metade dos profissionais realizavam consultas através de convênios médicos, e um quinto destes recebia valores diferentes de uma consulta presencial. Em documento elaborado pela Comissão de Ética e Defesa Profissional da ASBAI, em maio de 2020¹⁷, conclui-se que os valores devem ser mantidos com relação aos que já vinham sendo praticados pelo método convencional.

Quanto às questões ético/legais, há algumas observações a serem consideradas. Em nosso questionário, metade dos participantes que usavam a TM faziam uso de TCLE e a minoria gravava a telecon-

sulta. De acordo com a resolução nº 1.643/2002 do Conselho Federal de Medicina sobre a telemedicina² e o posicionamento da ASBAI¹⁷, estes são dois requerimentos obrigatórios. Além disso, mais da metade dos participantes utilizou plataformas digitais não consideradas adequadas para o uso da telemedicina, como o Whatsapp®. Deve-se, obrigatoriamente, utilizar plataformas ou aplicativos com certificação digital que sejam apropriados exclusivamente para consultas médicas por TM^{10,17}. Os dados obtidos mostram um desconhecimento dos especialistas a respeito da regulamentação da TM, e ressalta o resultado de que metade dos alergistas e imunologistas entrevistados não leram os documentos que orientam a prática no Brasil para a especialidade.

Em conclusão, nosso estudo mostra o panorama do conhecimento acerca do uso da telemedicina em uma parcela dos alergistas e imunologistas brasileiros. Como as inovações em saúde eletrônica estarão cada vez mais presentes na prática do especialista, é necessário que os protocolos e guias formulados para o uso responsável da TM sejam seguidos pelos profissionais, a fim otimizar ainda mais as suas vantagens e minimizar possíveis consequências deletérias, tanto para os médicos quanto para os pacientes.

1. Endereço de e-mail: _____

2. Eu li e entendi o termo de consentimento por completo, concordo voluntariamente em participar deste estudo e comprehendo que minha identidade não será revelada.

() Sim, concordo com minha participação.
 () Não, não concordo com minha participação.

3. Qual a sua idade?

() < 30 anos
 () 30 a 39 anos
 () 40 a 49 anos
 () 50 a 59 anos
 () > 60 anos

4. Em qual estado você atende? _____

5. Você faz atendimentos por telemedicina?

() Sim
 () Não

6. Você já fazia uso antes da pandemia de COVID-19?

() Sim
 () Não

Anexo 1

Questionário utilizado na pesquisa

7. Qual a porcentagem dos seus pacientes que utiliza a teleconsulta atualmente?
 Menor que 25%
 25 a 50%
 50 a 75%
 Maior que 75%
8. Você utiliza o Prontuário eletrônico?
 Sim
 Não
9. Você faz uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido?
 Sim
 Não
10. Você grava a Teleconsulta?
 Sim
 Não
11. Qual (quais) plataforma(s) utiliza? *
 Google Meet®
 Zoom®
 Facetime®
 Whatsapp®
 Skype®
 Microsoft Teams®
 Aplicativo próprio do convênio®
 Prontuário eletrônico (exemplo: Doctoralia®, iclinic®, outros)
 Outra: _____
12. Você cobra o mesmo valor da consulta presencial?
 Sim
 Não
13. Se respondeu não, qual a porcentagem média em relação ao valor da consulta presencial?
 25%
 50%
 75%
 100%
 Maior que 100%
14. Você faz Telemedicina por convênio médico?
 Sim
 Não
15. Com que finalidade(s) utiliza o teleatendimento?*
 Primeira consulta
 Retorno com exames
 Acompanhamento clínico
16. Você consegue determinar o diagnóstico apenas com a teleconsulta?
 Sim
 Na maioria das vezes
 Poucas vezes
 Não
17. Qual (quais) o(s) diagnóstico(s) mais procurado(s)?*
 Rinite
 Asma
 Urticária e/ou Angiodema
 Alergia a medicamentos
 Alergia alimentar
 Imunodeficiência
 Dermatite atópica
 Dermatite de contato
 Conjuntivite alérgica
 Outro

Anexo 1 (continuação)

Questionário utilizado na pesquisa

18. Você se sente seguro para modificar as medicações em uso do paciente pela teleconsulta?
 Sim
 Não
19. Você solicita testes *in vivo* (exemplo: teste cutâneo) na teleconsulta?
 Sim
 Não
20. Você se sente seguro para realizar a teleconsulta?
 Sim
 Não
21. Você já leu a resolução nº 1.643/2002 do Conselho Federal de Medicina sobre a telemedicina?
 Sim
 Não
22. Você já leu o posicionamento oficial da ASBAI sobre telemedicina?
 Sim
 Não
23. Na sua opinião, qual (quais) a(s) maior(es) dificuldade(s) deste tipo de atendimento?*
 Pouca familiaridade com o meio digital
 Dificuldade na conexão de internet
 Falta de segurança com os dados
 Exercício da especialidade
 Ausência de exame físico
 Impossibilidade de realizar testes para diagnóstico no momento
 Enfraquecimento do vínculo médico-paciente
 Outro: _____
24. Qual (quais) a(s) vantagem(s) da telemedicina em relação ao atendimento presencial?*
 Não há necessidade de deslocamento
 Tornar a especialidade mais acessível (lugares remotos)
 Segurança quanto a transmissão da COVID-19
 Integração da rede assistencial
 Transferência de conhecimento e experiência entre serviços
 Melhoria da qualidade da atenção à saúde
 Outro: _____
25. Acredita na continuação dos atendimentos por telemedicina após pandemia?
 Sim
 Não
26. O que você considera como vantagem(ns) de uma consulta presencial?*
 Acolhimento
 Exame físico
 Adesão ao tratamento
Outro: _____
27. Se quiser receber o resultado da pesquisa, bem como a Resolução do CFM e o posicionamento da ASBAI, deixe aqui seu e-mail: _____

Observação: perguntas marcadas com * poderiam ter múltiplas respostas.

Anexo 1 (continuação)

Questionário utilizado na pesquisa

Referências

1. Teoli D, Aeddula NR. Telemedicine. [Updated 2021 Sep 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535343/>. Acesso em: 22/01/2022.
2. CFM. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.643/2002 [Internet]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2002/1643>. Acesso em: 15/01/2022.
3. Nguyen M, Waller M, Pandya A, Portnoy J. A Review of Patient and Provider Satisfaction with Telemedicine. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Sep 22;20(11):72.
4. Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clinical Immunol.* 2020;145:70-80.
5. Farzandipour M, Nabovati E, Sharif R, Arani MH, Anvari S. Patient self-management of asthma using mobile health applications: a systematic review of the functionalities and effects. *Appl Clin Inform.* 2017;8:1068-81.
6. Stalder J-F, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy.* 2011;66:1114-21.
7. Alvarez-Perea A, Dimov V, Popescu F-D, Zubeldia JM. The applications of eHealth technologies in the management of asthma and allergic diseases. *Clin Transl Allergy.* 2021;11:e12061.
8. Fields BG. Regulatory, Legal, and Ethical Considerations of Telemedicine. *Sleep Med Clin.* 2020;15(3):409-16.
9. BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Nº 467 de 20 de março de 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-467-de-20-de-marco-de-2020-249312996>. Acesso em: 15/01/2022.
10. BRASIL. Diário Oficial da União. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-13.989-de-15-de-abril-de-2020-252726328>. Acesso em: 15/01/2022.
11. Petrazzuoli F, Kurpas D, Vinker S, Sarkisova V, Eleftheriou A, Zakowicz A, et al. COVID-19 pandemic and the great impulse to telemedicine: the basis of the WONCA Europe Statement on Telemedicine at the WHO Europe 70th Regional Meeting September 2020. *Prim Health Care Res Dev.* 2021;22:(e80)
12. Giavina Bianchi M, Santos AP, Cordioli E. The majority of skin lesions in pediatric primary care attention could be managed by teledermatology. *PLoS One.* 2019;14:e0225479.
13. Nenevê AS, Trevizoli AAS, Leidentz ECB, Bezerra LN, Schonholzer TE. Uso da telemedicina por profissionais de saúde em tempos de pandemia. *SAJES – Revista da Saúde da AJES.* 2021;7:122-37.
14. Totten AM, Womack DM, Eden KB, McDonagh MS, Griffin JC, Grusing S, et al. Telehealth: mapping the evidence for patient outcomes from systematic reviews. [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Report No.: 16-EHC034-EF.
15. Randhawa RS, Chandan JS, Thomas T and Singh S. An exploration of the attitudes and views of general practitioners on the use of video consultations in a primary healthcare setting: a qualitative pilot study. *Prim Health Care Res Dev.* 2019;20:e5.
16. BRASIL, Ministério das Comunicações. <https://www.gov.br/mcom/pt-br/noticias/2021/abril/pesquisa-mostra-que-82-7-dos-domicilios-brasileiros-tem-acesso-a-internet>. Acesso em: 23/01/2022.
17. Guia Prático ASBAI [Internet]. Disponível em: https://asbai.org.br/wp-content/uploads/2020/05/Doc_Telemedicina.pdf. Acesso em: 23/01/2022.

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

Correspondência:

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

Study of variants in the mTOR gene with asthma and therapeutic control in a population of Salvador/BA

Estudo de variantes no gene mTOR com asma e controle terapêutico em uma população de Salvador/BA

Ítalo Santos Uzêda¹, Raisa Coelho¹, Ryan Santos Costa¹, Camila Figueiredo¹

ABSTRACT

Introduction: Asthma is an inflammatory airway disease that is influenced by several factors. An evolutionarily conserved serine/threonine kinase named mTOR plays a key role in the integration of environmental signals in the form of growth factors, amino acids, and energy. In the immune system, mTOR is a critical regulator. The mTOR pathway exerts central control over processes in the immune response and in T-cell proliferation, multiplication, and differentiation. Variations in the gene responsible for mTOR complexes have been associated with different critical levels of cytokines, increased likelihood of developing asthma, and increased prevalence of atopy. **Objective and method:** This study aimed to investigate the association of mTOR gene variants with asthma, asthma severity, and atopy, as well as to perform a cytokine analysis. **Result and conclusion:** The findings reinforce the importance of mTOR gene variants in the development of asthma.

Keywords: Asthma, TOR serine-threonine kinases, single nucleotide polymorphism.

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas, com diversos fatores influenciando essa condição inflamatória. A mTOR, uma serina/treonina quinase evolutivamente conservada, desempenha um papel central na integração de sinais ambientais na forma de fatores de crescimento, aminoácidos e energia. No sistema imunológico, a mTOR se apresenta como um regulador crítico. A via mTOR exerce controle central sobre processos na resposta imune e na proliferação, multiplicação e diferenciação das células T. Variações no gene responsável pelos complexos mTOR têm sido associadas a diferentes níveis críticos de citocinas, aumento da probabilidade de desenvolver asma e aumento da prevalência de atopía. **Objetivo e método:** O objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre as variantes do gene mTOR com asma e sua gravidade, atopía, além da análise de citocinas. **Resultado e conclusão:** Os achados reafirmam a importância das variantes do gene mTOR no desenvolvimento da asma.

Descritores: Asma, serina-treonina quinases TOR, polimorfismo de nucleotídeo único.

Introduction

Asthma is an inflammatory disease of the airways of heterogeneous and chronic origin whose varied symptoms are cough, shortness of breath, wheezing and chest pain with variation in time and intensity in the air flow.¹ Because it is a complex disease, it is the result of many factors, whether genetic, environmental (dust, mites, animal hair or cigarette smoke), viral

infections or use of drugs that culminate in the characteristic symptoms of asthma.² About 339 million people worldwide are affected by this disease, and the trend is for the prevalence to increase.¹

Atopic asthma is characterized by the presence of specific IgE for these aeroallergens and by the action of cytokines and molecules that make up the

1. Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia - ppGim - Salvador, BA, Brazil.

Funding Agency: CNPq.

Submitted: 06/30/2021, accepted: 10/12/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):271-84.

profile of T helper 2 or Th2 lymphocytes, this being a subtype of effector CD4 + T cells, which lead to an inflammatory cascade.³ The identification of allergens by Th2 cells in atopic asthma induces the interleukins (IL) of this profile, such as IL-4, IL-5 and IL-13, cytokines involved in the isotype change of the B cell heavy chain, which results in the release of Immunoglobulin E (IgE) by plasmocytes, in eosinophil chemotaxis, in airway hyperreactivity and mucus secretion. Non-atopic asthma, in turn, points to a distinct pattern of T cell activation, producing IL-5, IL-2 and IFN- γ .⁴ The mTOR, or target of rapamycin in mammals, is a serine / threonine kinase whose function in the central regulation of cell metabolism, growth, proliferation and survival has already been reiterated.⁵ In the activation cascade by extrinsic factors PI3K (p-PI3K) phosphorylates Akt, which activates mTOR and its effective ribosomal protein to S6 kinase 1 (S6K1). Phosphorylated S6K1 (p-p70S6k) promotes protein translation and cell growth. Aberrant mTOR signaling is involved in many diseases, including cancer, cardiovascular disease and diabetes.⁶ The mTOR, which also regulates the cellular immunity of lymphocytes, stimulates the release of cytokines from inflammatory cells.⁷ In addition, systemic lupus erythematosus was suppressed when patients were treated with the mTOR inhibitor rapamycin.

The mTOR pathway regulates the differentiation and activation of subsets of CD4 + T cells. Therefore, it is believed that the mTOR signaling pathway is strongly associated with the loss of balance between Th1 and Th2 cytokines and between Th17 and Treg cells in immunological diseases, as well as asthma, whose phenotypic profile is variable.⁸ In this perspective, the objective of the study was to analyze the association of variants in the MTOR gene with asthma, atopy and therapeutic control of the disease in a population in Salvador, Ba.

Methods

Population

The present study was conducted in 1178 patients from ProAR (Program for the Control of Asthma and Allergic Rhinitis in Bahia) and these were divided into the following groups:

a) Patients with severe asthma: 401 patients with severe asthma, of both genders and age over 18 years, living in Salvador, were included. The cases were

recruited consecutively among patients followed by ProAR for at least one year, with a confirmed diagnosis of severe asthma according to the classification of the Global Initiative against Asthma⁹ by an audit carried out by two experts.

b) Controls (patients with mild asthma): 413 control patients with mild or intermittent persistent asthma⁹, also resident in Salvador and matched to cases by gender, age and socioeconomic status, were evaluated.

c) Controls (patients without asthma): 364 individuals with no history of asthma, also resident in Salvador and matched to cases by gender, age, socioeconomic status and place of residence, were evaluated, undergoing a medical consultation to assess their condition, health supplemented by basic blood, feces and urine tests, to all procedures for obtaining environmental information and blood samples for DNA analysis and genetic study.

The diagnosis of asthma and the definition of severity, carried out by the doctor, followed the classification of the Global Initiative for Asthma.¹ Combined history, physical examination, spirometry, daytime airway variation and response to treatment lead to the diagnosis of the disease. The main associated symptoms included wheezing, chronic cough, chest tightness, dyspnoea, chest discomfort, at specific times and under certain circumstances: exposure to cold, post-exercise, respiratory infection, exposure to inhalers, respiratory irritants and / or exposure to allergens. Severity was based on reports of daily symptoms, exacerbations or frequent nocturnal symptoms, limitation in physical activities, reduced lung function (FEV₁ or peak expiratory flow $\leq 60\%$) or variability in FEV₁ or peak expiratory flow $> 30\%$.

The individuals underwent a medical consultation to assess their general health condition, with basic tests (blood, feces and urine), a questionnaire to collect information on the home environment and blood samples for DNA analysis and genetic study.

Atopy was defined based on the dosage of allergen-specific IgE (aslgE) in the individuals' serum, combined with the results of skin tests. All cases and controls were subjected to skin prick tests (SPT) for the most common inhalable allergens in our region (mites – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*; cockroach - American *periplaneta* and *Blatella germanica*; fungi - *Aspergillus fumigatus* and *Penicilliumnotatum*; animals - dog

and cat epithelium) (ALKAbello, Denmark), on the foreleg. The diameter of the papules was measured after 15 minutes. The test was considered positive if the average of the largest perpendicular diameters (excluding pseudopods) was at least 3 mm greater than the negative control.

Assessment of response to treatment

Asthma control is assessed considering the week prior to the date of the clinical evaluation and reflects the response to the treatment the patient is using. Asthma is considered uncontrolled if the patient has three or more of the following characteristics: symptoms more than twice a week that trigger limitations in his activities, nocturnal symptoms, FEV₁ or Peak Expiratory Flow < 80%. The patient is also considered uncontrolled if asthma exacerbation occurred in the week of the assessment¹⁰.

The evaluation of asthma control was performed using the ACQ7 questionnaire. The ACQ, in its full version, consists of seven questions. Five questions refer to asthma symptoms (nighttime symptoms, morning symptoms, limitations in daily activities, dyspnea and wheezing), one question refers to the use of rescue β2-agonist medication and the seventh question takes into account a gauge measure of the airways: the percentage value of the forced expiratory volume in the first second (FEV₁) in relation to the predicted.

The final score of the questionnaire is the average score of the answers chosen by the patient, ranging from 0 (fully controlled) to 6 (uncontrolled) points. When validated in English, the ACQ presented two cutoff points to discriminate between controlled and uncontrolled asthma: the score of 0.75 is used in clinical practice, with a negative predictive value of 0.85 (meaning that if the score is < 0.75, there is an 85% chance of asthma being well controlled), and the score of 1.50 is used in clinical studies, with a positive predictive value of 0.88 (meaning that if the score is > 1.50, there is an 88% chance that asthma is not well controlled).

DNA Extraction and genotyping

DNA extraction was performed from blood samples according to the Gentra® Puregene® Blood Kit (Qiagen) protocol. All samples were standardized at a concentration of 5 ng/μL and stored at -30 °C until genotyping. 1 11166592 11333554

The genotyping was performed using the Illumina Infinium Multi-Ethnic AMR/AFR-8 kit. The data of the genetic variants to be studied were extracted considering the genetic location of the MTOR according to NCBI data (www.ncbi.nlm.nih.gov) [Chromosome 1, NC_000005.10 (11166592 - 11333554)].

After the tests were carried out, the results of the genotyped SNVs were stored in a database of phenotypes of the patients monitored and submitted to a quality control process. In this analysis, only individuals and SNVs with a genotyping rate “call rates” of at least 90% and presenting p > 0.05 in the Hardy – Weinberg balance analysis using healthy individuals of the population, as well as variants whose frequency of polymorphic allele (AMF) was greater than 0.5% in the population. As controls, wells without DNA were used to evaluate non-specific amplification and a family triad (mother, father and son) to evaluate inconsistencies in genotyping.

Dosage of cytokines and chemokine

The samples were tested for a panel of 11 cytokines and chemokines (IL1β, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A, IFN-γ, TNF and CCL11) using okill MEXIPEX® (Merck, Darmstadt, Germany) and following the manufacturer's instructions. The assay was performed using the Luminex MAGPIX® system (LifeTechnology, USA), based on the measurement of fluorescent signals released by a suspension of microspheres with specific cytokine antibodies, in 96-well plates. The combination of the fluorimetric signal of the microspheres with that released by the secondary antibody allows the measurement of signals related to the concentration of cytokines converted by a processor. For this, a standard curve of eight points was used for each cytokine. The data were analyzed using the Analyst 5.1 MILLIPLEX® software (Merck, Darmstadt, Germany).

Analyzes in silico

The link disequilibrium (LD) analysis of the observed SNPs was also performed. LD measures the non-random association of alleles at different loci¹¹. The observed associations can be affected by mutation, recombination, gene conversion, selection, genetic drift or demographic factors, such as inbreeding, migration and population structure.¹² Thus, LD patterns are used to infer genetic parameters of a population¹³.

SNPs were also researched on the RegulomeDB and Ensembl platforms. RegulomeDB is a database for the interpretation of regulatory variants in the human genome. The platform identifies, through computational forecasts and manual annotations, the regulatory potential for productivity and functional variants. The score ranges from 1 to 6, where lower scores indicate increased evidence. Thus, a score of 1 indicates a likely effect on binding and gene expression, while scores 2 do not affect gene expression. Scores greater than 3 indicate a low probability of affecting the connection¹⁴.

Statistical analysis

The phenotypes chosen in 3 genetic models (additive, dominant and recessive) for each SNP were analyzed. Empirical p-values were generated through a permutational approach for correction for multiple tests using the PLINK program. A series of current studies show that analyzing the 3 genetic models (additive, dominant and recessive) inserts more statistical power since the significance is determined by permutation. For adjusted association tests, we used logistic regression corrected for age, sex, BMI and main components of ancestry. For the analysis of quantitative traits (for example, specific IgE level as an outcome), the association tests were performed using a linear regression approach.

In addition, it was necessary to check the Hardy-Weinberg (H-W) balance. The H-W balance assumes that the genotype and allele frequencies are maintained randomly for generations and that there is a relationship between the allele and the gene frequency, their deviations or errors can be caused by genotyping errors. The tests are two-tailed and the statistical significance was established for the 95% confidence interval. The genetic associations followed analysis in the PLINK 1.9 program and the graphics produced in STATA 8.2 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA).

Genotypic comparisons were made between the variants in the mTOR gene, in the three models (recessive, additive and dominant) and the dosed cytokines (IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A, IFN- γ , TNF and CCL11). For data with normal distribution, we used the One-Way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test or Green House-Geisser correction as Post-test; for data with non-normal distribution, Kruskall Walis and Dunn's Post-test (multiple comparisons) or Mann-Whitney

(comparisons between two groups), adopting a value of $P < 0.05$ to determine statistical significance between groups, using the Graph Program Pad v6 (Graph Pad Software Inc., San Diego, CA, USA).

Ethical considerations

This is a subproject of the project entitled "Risk factors, biomarkers and endemic phenotypes of severe asthma" coordinated by Prof. Álvaro Cruz, Faculty of Medicine, Federal University of Bahia in which he proposes to investigate the genetic mechanisms linked to asthma. This project was approved by the Research Ethics Committee of Maternidade Clímério de Oliveira (MCO/UFBA), opinion No. 095/2012. The cell culture stage is a subproject of the project entitled "Assessment of Biological Pathway Markers in Endophenotypes and in the Therapeutic Response of Asthma and Allergy" coordinated by Profª Camila Alexandrina Viana de Figueiredo Fontana, Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia. This project was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Bahia, Federal University of Bahia, opinion No. 2,549,881/2018.

Results

The study population, PROAR, was analyzed according to asthma phenotypes, asthma severity and atopy. The data collected, in turn, in a system were analyzed for the prevalence of characteristics that could describe in an analytical way the different effects of the variables in the subsequent biostatistical analysis (Table 1).

Description of variants in the mTOR gene

74 variants were observed in the MTOR gene. Of the initial total of variants, 62 were excluded because they had $FAM < 0.05$ and 03 by the Hardy Weinberg (HWE) balance test. The low genotyping criteria ($Mind > 0.1$) did not exclude any variant. After the quality control steps, the study included 09 SNPs in the mTOR (Table 2).

Association of variants in mTOR with asthma

The analysis was performed using non-asthmatic individuals as a control group and all asthmatic individuals as a case group. In this sense, of the variants of the mTOR gene included in the study,

Table 1

Characteristics of the Proar population according to the asthma, gravity and atopy phenotypes

Variables	Individuals (n)				Individuals with Asthma (n)						
	Not asthmatic (n=342)		Asthmatics (n=754)		Light (n=385)		Serious (n=369)				
	n	%	n	%	p value	n	%	n	%	p value	
Age											
Average±DP	43.84±12.9	–	43.36±15.1	–	0.271	36.27±12.8	–	50.75±13.63	–	0.000*	
Sex											
Woman	294	26.8	598	54.6		298	39.5	300	39.8		
Man	48	4.4	156	14.2	0.09	87	11.5	69	9.2	0.187	
Body mass index											
Average±DP	26.9±5.7	–	28.0±5.81	–	0.001	26.9±5.77	–	29.1±5.8	–	0.000*	
Smoking index											
Yes	127	11.8	239	22.2		106	14.4	133	32.6		
No	216	20.1	495	46.0	0.150	260	35.4	235	67.4	0.033	
Positive skin test (atopy)											
For at least one of the main allergens tested	80	9.0	404	45.7	0.000*	233	37.5	171	27.5	0.008	

Table 2

Description of variants in the mTOR gene

Chromosome	SNP	Position	Alleles	MAF	HWE	Occupation	Score DB regulation
1	rs12139042	11167146	A/G	0.081	0.147	Intronic variant	5
	rs17036350	11171226	A/G	0.160	0.567	Intronic variant	5
	rs12122483	11193408	A/G	0.095	0.339	Intronic variant	3a
	rs1057079	11205058	A/G	0.392	0.072	Intronic variant	4
	rs12122605	11248020	A/G	0.152	0.552	Intronic variant	5
	rs28990992	11249789	C/G	0.056	0.380	Intronic losses variant	4
	rs61773703	11281952	A/G	0.072	1	Intronic variant	7
	rs2788570	11289466	A/G	0.113	0.304	Intronic variant	5
	rs7525957	11318236	A/G	0.485	0.825	Intronic variant	5

only two showed positive associations compatible with asthma, one identified by the additive model (rs1057079) and the other by the recessive model (rs7525957). The other variants (rs12139042, rs17036350, rs12122483, rs12122605, rs28990992, rs61773703, rs2788570) were not associated with the outcome in this population. Table 3 below shows such associations adjusted for sex, age, BMI, and main component 1.

Association of variants in mTOR with asthma control

Table 4 shows the significant association of the rs7525957 variant with severe asthma control. In this case, the analysis was done restricting the group of

asthmatic individuals with a severe asthma profile, having as control the group whose asthma was controlled after treatment and the case the group whose control was not possible. In this sense, individuals with severe asthma who have the AA genotype are twice as likely to have the disease uncontrolled when compared with the other genotypes (OR 2.05; 95% CI 1.23-3.42). The other variants (rs12139042, rs17036350, rs12122483, rs12122605, rs28990992, rs61773703, rs1057079, rs2788570) were not associated with the outcome in this population.

Association of variants in mTOR with atopy

This immune response is promoted by the production of an antibody called immunoglobulin

Table 3

Significant association between SNPs in mTOR and asthma by logistic regression adjusted for sex, age, BMI and main component 1

SNP	Model	GENO	Control	Case	OR	95% CI	P value	P perm
rs1057079	ADD	GG	151 (45%)	272 (36.2%)				
		GA	136 (40.5%)	336 (44.8%)	1.22	1.00-1.48	0.046	0.043
		AA	48 (14%)	141 (18%)				
	DOM	GG	151 (45%)	272 (36.2%)	1.31	0.98-1.73	0.0062	0.069
		GA+AA	184 (54.5%)	477 (0.63%)				
	REC	GG+GA	287 (0.86%)	608 (0.81%)	1.28	0.19-1.88	0.190	0.184
		AA	48 (14%)	141 (18%)				
rs7525957	ADD	GG	102 (30.4%)	199 (26.5%)				
		GA	168 (50.1%)	345 (46%)	1.18	0.98-1.42	0.087	0.100
		AA	65 (19%)	205 (27%)				
	DOM	GG	102 (30.4%)	199 (26.5%)	1.084	0.81-1.45	0.592	0.555
		GA+AA	233 (69.1%)	550 (73%)				
	REC	GG+GA	270 (80.5%)	544 (72.5%)	1.45	1.05-2.01	0.002	0.026
		AA	65 (19%)	205 (27%)				

Table 4

Association between SNPs in MTOR and asthma control by logistic regression adjusted for sex, age, BMI and main component 1

Gene	SNP	Model	GENO	Control	Case	OR	95% CI	P value	P perm
<i>mTOR</i>	rs7525957	ADD	GG	71 (28.7%)	35 (30.4%)				
			AG	121 (48.9%)	39 (33.9%)	1.278	0.929-1.760	0.132	0.114
			AA	55 (22.0%)	41 (35.0%)				
<i>mTOR</i>	rs7525957	DOM	GG	71 (28.7%)	35 (30.4%)	0.745	0.557-1.554	0.783	0.857
			AA+AG	176 (70.9%)	80 (68.9%)				
		REC	GG+AG	192 (77.6%)	74 (64.3%)	2.05	0.261-3.421	0.006	0.009
			AA	55 (22.0%)	41 (35.0%)				

E (IgE), and some people are born with a genetic predisposition to show reactions due to the increase in this antibody. Of asthmatic patients, approximately half of them are atopic or allergic, the first symptoms occur in childhood and tend to regress in adolescence.

In this sense, the analysis is essential and was performed using non-asthmatic individuals as a control group and all asthmatic individuals as a case group. In this sense, three of the variants presented a significant association with the outcome atopy (rs1057079, rs7525957, rs12122483). As demais variantes (rs12139042, rs17036350, rs12122605, rs28990992, rs61773703, rs2788570) were not associated with the outcome in this population (Table 5).

The rs1057079 variant in the additive model and the recessive model, the rs7525957 variant in the additive and recessive model and the rs12122483 variant in the recessive model.

Eotaxin production among mTOR genotypes

Eotaxin production in patients with asthma was compared between mTOR genotypes. The rs1057079 variant was related to the serum increase in eotaxin. In

this sense, the occurrence of allele A was significantly associated in the additive model, showing greater circulation of this cytokine when compared to polymorphic homozygosity and wild homozygosity as well as, in heterozygosity with p respectively 0.006 and 0.029 (Figure 1A).

There was also a difference in Eotaxin production between the rs7525957 genotypes, with the presence of the A allele, in heterozygote and wild homozygote different from the wild homozygote (p value 0.044 and 0.041, respectively) (Figure 1B).

The rs12122483 genotype showed a difference in Eotaxin production, with the wild homozygote (p = 0.022) having less expression compared to the heterozygote (Figure 1C).

Finally, the AA genotype of rs17036350 showed a reduction in eotaxin production when compared with the AG (p < 0.01) and GG (p = 0.001) genotypes (Figure 1D).

Cytokine production among MTOR genotypes

Individuals with asthma presenting the rs17036350 variant had lower IL-17 cytokine production between AA and heterozygous genotype (p < 0.05) and

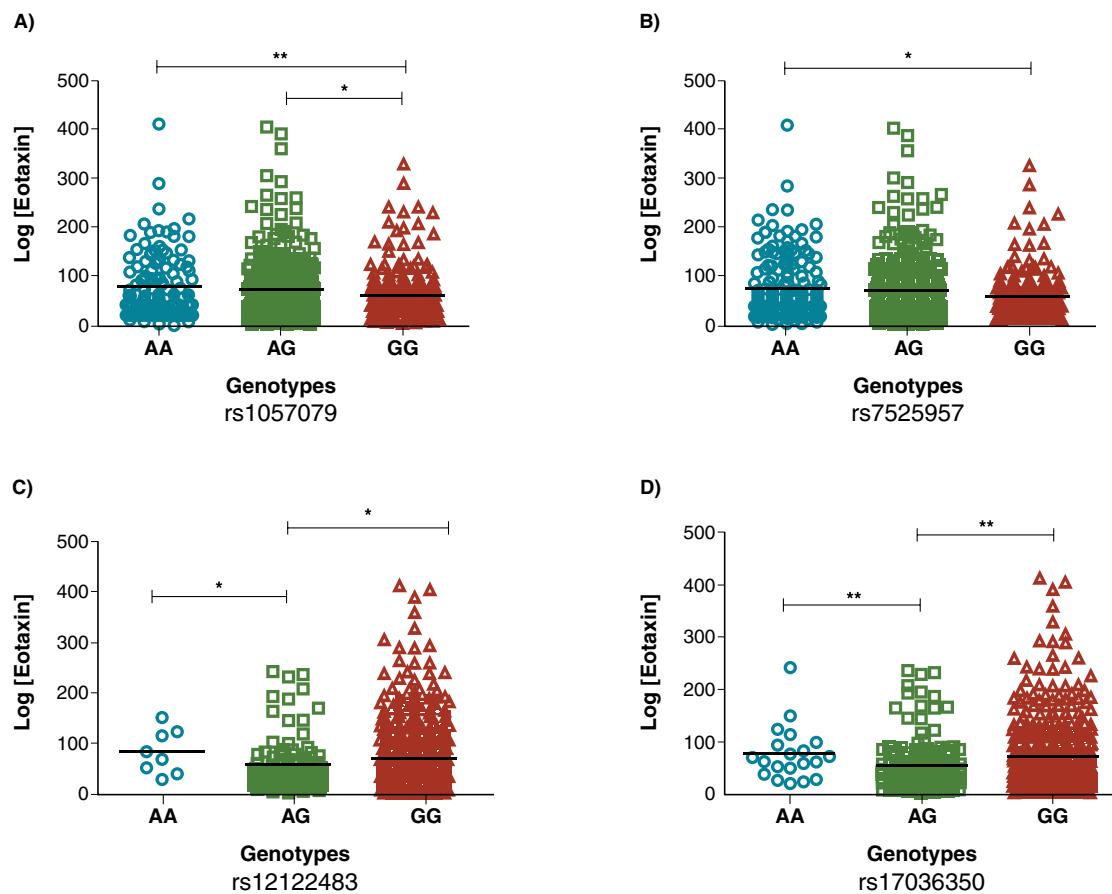
between AA and GG genotypes ($p < 0.05$). As well as lower expression of IL-13 between genotype AA and AG ($p < 0.01$), between AA and GG ($p < 0.01$); IL-1B between genotype AA and AG ($p < 0.05$) and between

AA and GG ($p < 0.05$); IL-8 between genotype AA and AG ($p < 0.05$); IL-6 between genotype AA and AG ($p < 0.05$), between AA and GG ($p < 0.01$); IL-5 between genotypes AA and GG ($p < 0.05$);

Table 5

Significant association between SNPs in mTOR and Atopy by logistic regression adjusted for sex, age, BMI and main component 1

SNP	Model	GENO	Control	Case	OR	95% CI	P value	P perm
rs1057079	ADD	GG	168 (43.2%)	163 (34.6%)				
		GA	163 (42.0%)	210 (44.5%)	1.27	1.04-1.56	0.021	0.013
		AA	57 (14%)	98 (20.0%)				
rs7525957	DOM	GG	168 (43.2%)	163 (34.6%)	1.31	0.96-1.76	0.785	0.074
		GA+AA	220 (56%)	308 (65.5%)				
rs12122483	REC	GG+AG	331 (85.3%)	373 (79.1%)	1.48	1.02-2.16	0.039	0.044
		AA	77 (20%)	98 (20%)				
		GG	122 (31.4%)	117 (24.8%)				
	ADD	GA	189 (49.3%)	207 (43.9%)	1.34	1.10-1.63	0.004	0.003
		AA	77 (20.0%)	147 (31.0%)				
		GG	122 (31.4%)	117 (24.8%)	1.24	0.90-1.70	0.183	0.158
	DOM	GA+AA	266 (69.3%)	354 (54.9%)				
		GG+GA	311 (80.7%)	324 (68.7%)	1.79	1.28-2.49	0.001	0.001
	REC	AA	77 (20%)	147 (31%)				
		GG	321 (82.7%)	387 (82.1%)				
		GA	65 (16.7%)	73 (15.4%)	1.15	0.83-1.58	0.411	0.523
	ADD	AA	2 (0.5%)	11 (2.3%)				
		GG	321 (82.7%)	387 (82.1%)	1.03	0.72-1.48	0.875	0.875
		GA+AA	67 (17.2%)	84 (17.7%)				
	DOM	GG	386 (99.4%)	460 (97.5%)	5.37	1.62-24.79	0.031	0.013
		AA	2 (0.5%)	11 (2.3%)				

**Figure 1**

Average production of Eotaxin in individuals with asthma separated by rs1057079 (A), rs7525957 (B), rs12122483 (C) and rs17036350 (D), all with increased production in the polymorphic genotype. Tests used: Shapiro-Wilk; Kruskal-Wallis with Dunn and Mann-Whitney post-test

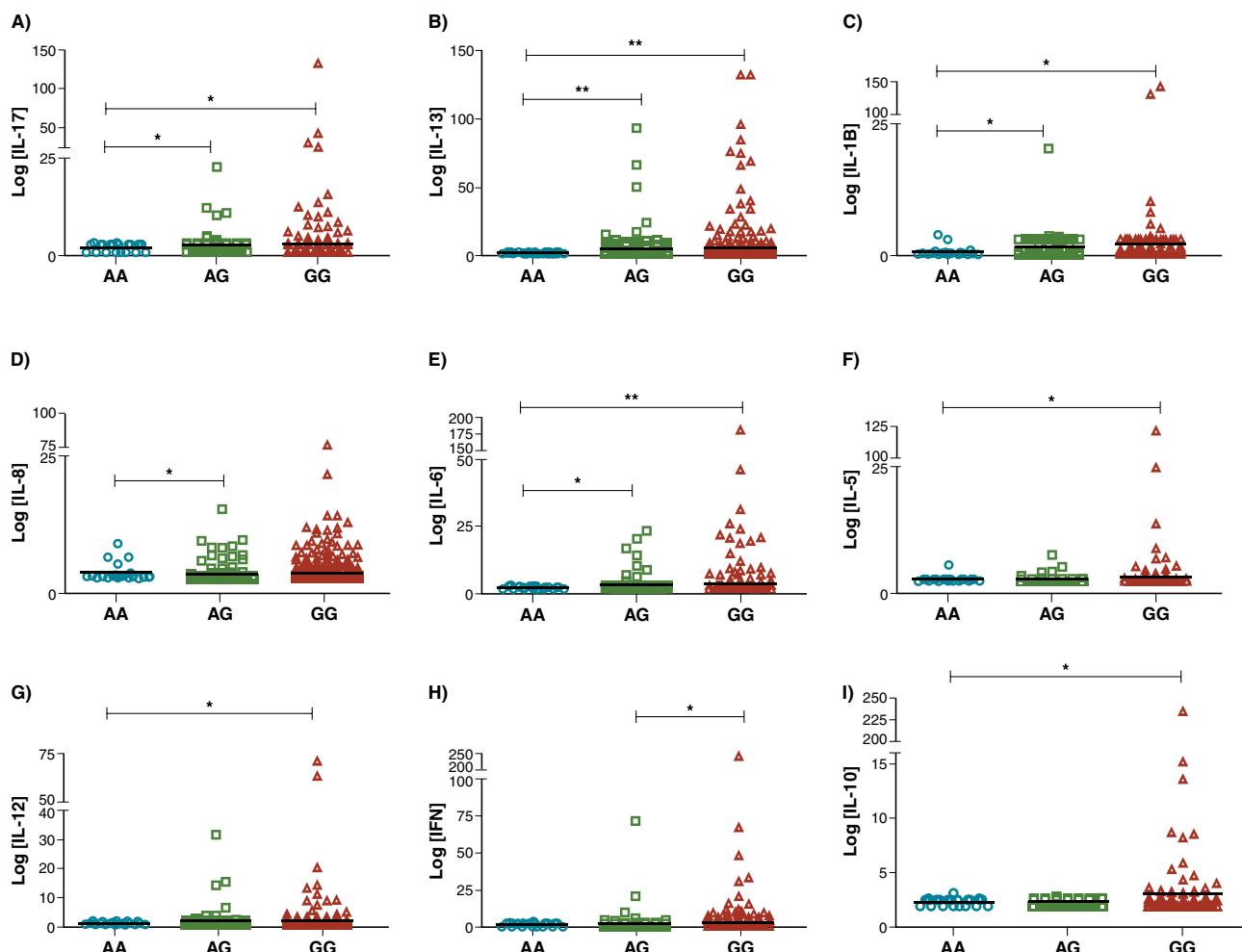
IL-12 between genotypes AA and GG ($p < 0.05$); IFN, between genotypes AG and GG ($p < 0.05$) and cytokine IL 10 between genotypes AA and GG ($p < 0.05$) (Figure 2A-I).

Additionally, the expression of Interleukin 8 (IL-8) is significantly reduced in the polymorphic genotype (AA) of the rs12122483 variant when compared to the heterozygous group ($p = 0.00061$) and when compared to the wild homozygote ($p = 0.0015$) (Figure 3).

Between the rs1057079 and rs7525957 genotypes there was no significant difference in the levels of the analyzed cytokines.

Tissue expression of mTOR among the studied genotypes

The in silico analysis by the gTex platform of the variants shows, in a global analysis, the expression of the variants in different tissues and their relevance is analyzed as to the significance value. Through this analysis it was observed that the expression of the variants in the blood and pulmonary tissues were significant in individuals with the AA genotype of the rs7525957 variant ($p = 1.2e-4$) presenting less expression of the mTOR gene in the blood. Also individuals with the AA genotype of the rs1057079 variant ($p = 5.1e-16$) showed lower expression of

**Figure 2**

Average production of cytokines IL-17, IL-13, IL-1B, IL-8, IL-6, IL-5, IL-12, IFN (AH), IL-10 in individuals with asthma separated by genotype of rs17036350. All cytokines analyzed showed lower levels in the wild genotype group. Tests used: Shapiro-Wilk; Kruskal-Wallis with Dunn and Mann-Whitney post-test

mTOR in whole blood ($p = 5.1e-16$) and in lung tissue ($p = 1.7e-6$) when compared with the others genotypes (Figure 4).

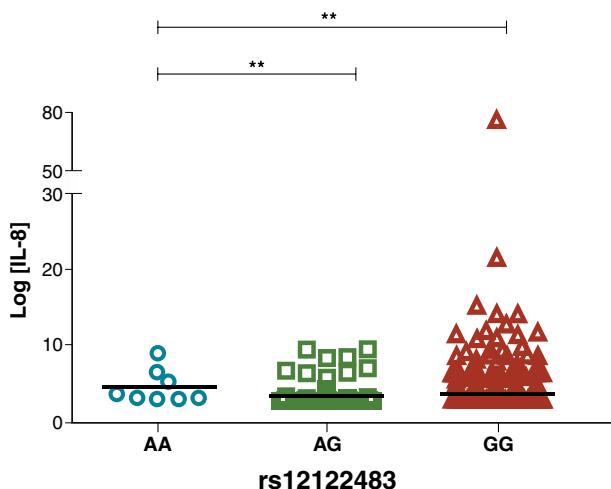
Connection imbalance

Using Haplovie, linkage imbalance analyzes were performed, which clarifies the non-random association of alleles in two or more loci. LD reflects historical events of natural selection, gene conversion, mutation and other evolutionary forces. In this scenario, it implies a joint heritability of the rs 1057079, rs7525057 variants of 60% in contrast to the rs 17036350 variant

whose association with the aforementioned ones was less than 15% (Figure 5).

Discussion

Asthma is a chronic inflammatory disease with airway remodeling as one of the main symptoms. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway plays a central role in a broad spectrum of cellular activities, including cell proliferation, survival and differentiation¹⁵. Zhang et al.¹⁶ demonstrated that the remodeling of the airways in mice was strongly associated with high levels of mTOR expression. MTORC1 can selectively inhibit the myeloid precursor to differentiate into

**Figure 3**

Average production of IL-8 in individuals with asthma separated by rs12122483 genotype. The group with the polymorphic genotype showed a higher level of cytokine ($p < 0.001$). Tests used: Shapiro-Wilk; Kruskal-Wallis with Dunn and Mann-Whitney post-test

eosinophil lineage, while promoting this differentiation in eosinophils. Activation of mTOR appears to be indispensable in controlling the excessive development of eosinophils, which can be a potential therapeutic target in the treatment of asthma.¹⁷ On the other hand, Zhu et al.¹⁸ demonstrated that inhibition of mTOR, either by gene deletion or by molecular antagonism, potentiated eosinophilia in a murine model of asthma, evidencing a dual role of mTORC1 and mTORC2 in the orchestration of the inflammatory process. In view of the complex role of mTOR in the immunological

context, the present study evaluated variants in the mTOR gene in a population of patients with asthma.

In the analyzed population, the variant rs1057079 was significantly associated as a risk factor for asthma. This same variant was also associated with the risk of atopy, suggesting an impact on a common biological pathway for both outcomes. Similarly, the polymorphic homozygosity of the A allele of rs7525957 indicated a greater risk for asthma and atopy. Asthmatic patients carrying the polymorphic genotype presented airway obstruction determined by a spirometric test. Both variants are intronic, however, to date, they have no evidence of clinical significance in the literature related to their functional impact in asthmatic patients. On the other hand, single nucleotide variant rs7525957 has been suggested as a marker of advanced esophageal tumor.¹⁹ The link value and imbalance showed a 60% probability of heritability of these variants in the same individual, and the information may converge for both when observed in one of these, due to the chances of culminating in the association.

The in silico analysis of gene expression revealed that individuals who have rs7525957 or rs1057079 present a reduced tissue expression of mTOR, which suggests a negative regulatory role of these variants in the formation of mTORC1 and mTORC2. The inhibition of these complexes has already been simulated using substances such as Rapamycin, which specifically blocks mTORC1, while the use of Torina-1, which blocks both complexes, preventing the formation of the two complexes.²⁰ It has been shown that selective blocking of mTORC1 results in inhibition of eosinophilic differentiation. However, the blocking

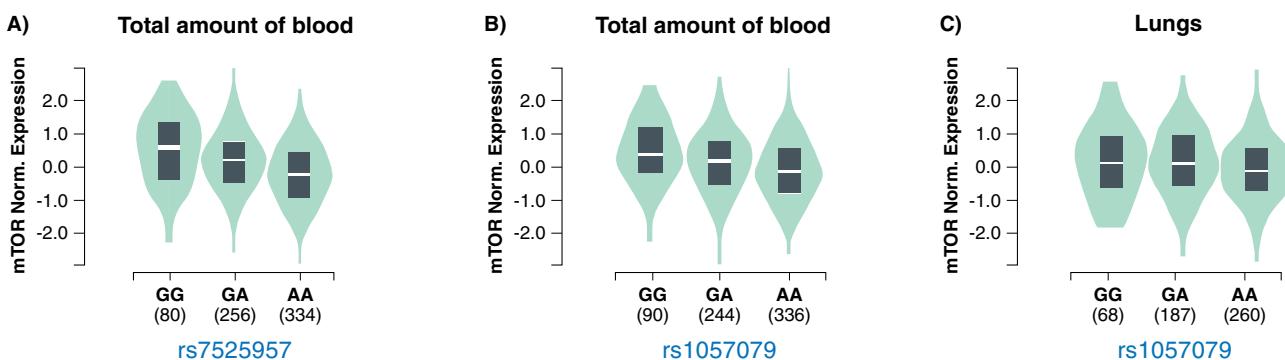
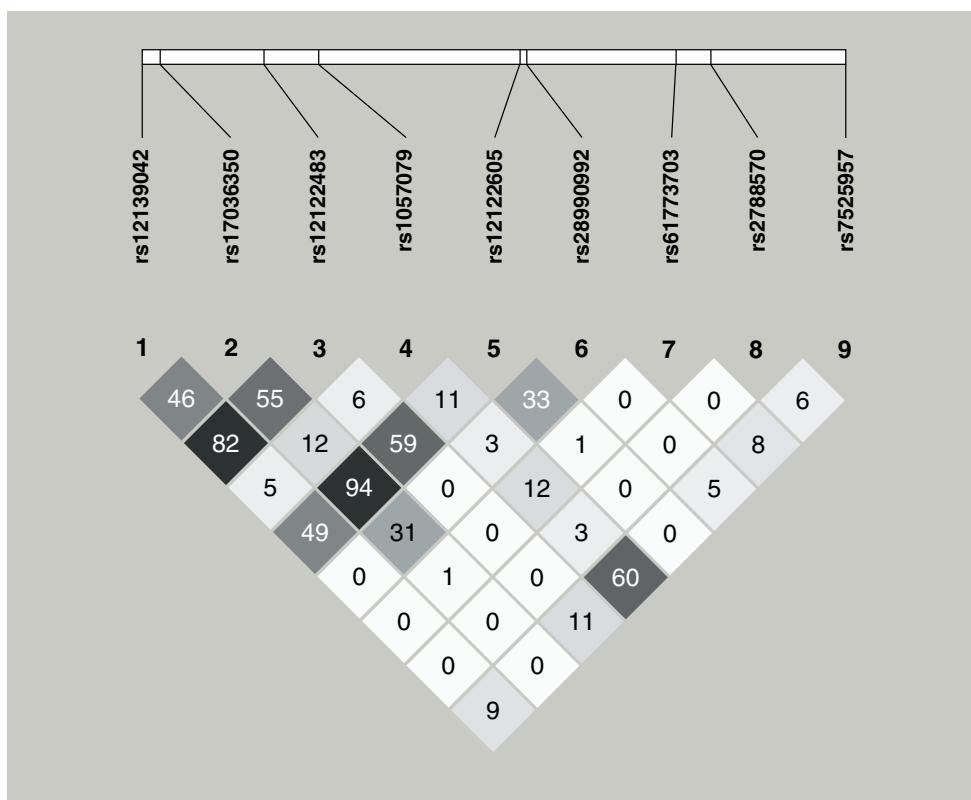
**Figure 4**

Image of the Violin Plot with the expression of the MTOR gene according to the genotypes of rs7525957 in whole blood (A), rs1057079 in whole blood (B) and rs1057079 in the lung (C). The polymorphic genotype showed reduced gene expression compared to the other genotypes ($p < 0.001$)

**Figure 5**

Graph of LD generated by Haplovew using the R-squared statistic for SNPs in the mTOR gene

of both complexes has the consequence of increased eosinophilia, as demonstrated by Zhu et al.¹⁸ Thus, it is believed that the variants rs7525957 and rs1057079, by reducing the expression of mTOR, contribute to the inflammatory process, increasing the susceptibility of individuals carrying the polymorphic alleles for the development of asthma and atopy.

The contribution of the rs7525957 and rs1057079 variants to the eosinophilic inflammatory process can be characterized, at least in part, by the level of production of Eotaxin, an eosinophilic chemotactic protein. In the population whose research was carried out, the variants were related to a higher level of Eotaxin in patients with asthma carrying the polymorphic allele, which may be associated with increased migration of eosinophils that potentiate the atopic process. Allergic diseases, such as asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis, are characterized by an increase in the number of eosinophils in the circulating blood and degranulation in the tissue.²¹ The action of some cellular and

molecular signals, including eotaxin, drives the exacerbated action of eosinophils. In this sense, eotaxin-1 binds with high affinity to the chemokine CC 3 receptor, which is expressed by a variety of inflammatory cells.²¹

In addition to the positive relationship with atopy whose influence of greater eotaxin expression has been previously reported, rs7525957 represented a twice as high risk for the lack of therapeutic control in patients with severe asthma. The uncontrolled asthma condition is thus defined when the use of inhaled corticosteroids only influences the reduction of exacerbations, but not the reduction of symptoms or the control of.²² What is observed, particularly in this variant, is that its presence is attributed to the increased risk of asthma, atopy, eotaxin expression and possible resistance to inhaled anti-inflammatory drugs. The activity of mTORC1 has already been associated with insensitivity to corticosteroids²³ suggesting a greater expression of mTORC1.

The AA allele of rs12122483, also in homozygosity, was associated with a five times greater risk for atopy. In addition, it also presents higher levels of Eotaxin production, which leads us to think that the AA genotype of these variants has an impact on the expression of mTOR, similar to previous SNVs.

The aforementioned variant is also related to a higher level of production of Interleukin-8 (IL-8), being more produced in patients with AA genotype when compared with the other genotypes. The chemotactic cytokine IL-8 activates inflammatory cells by recruiting neutrophils, mononuclear phagocytes, mast cells and T cells.²⁴ Secreted by immune cells, bronchial epithelial cells, smooth muscle cells and macrophages, IL-8 is involved in the beginning of the acute and chronic inflammatory process.²⁵ This cytokine is associated with Th17 cells, as belonging to its secretion profile, which in turn, have been positively associated with difficult-to-control asthma in African-American children.²⁶ In a study of the mTOR pathway, the overexpression of these complexes was reversed by treatment with IL-8, demonstrating their regulatory role under this pathway.²⁷

The rs17036350 variant was not associated with any of the study phenotypes, however there was an impact on the production of the tested cytokines. This variant, however, is not in imbalance of connection with the variants discussed earlier, rs1057079, rs7525957 and rs12122483, indicating reduced possibility of being inherited at the same time. Patients with asthma who have the AA genotype of this variant have a lower level of IL-17, IL-6, IL-13, IL5, IL-1B, IL-12 and IL-10 when compared to the wild genotype, which demonstrates its immunomodulatory impact. As for the cytokine IL-8, there was an average increase in its expression in asthmatic individuals, suggesting a possible activation of a feedback mechanism modulating the expression of mTOR in these individuals through the expression of cytokines, although this hypothesis was not tested in the study.

Conclusion

This study demonstrated for the first time that variants in the MTOR gene suggest risk factors for asthma, atopy and can influence the therapeutic control of asthma through the immunological regulation observed by the expression of cytokines. The variants have a direct influence on the immunogenic control that directly influences the responsiveness to asthma,

mainly atopic, due to the strong relationship with the external environment. Further studies are needed to understand the functional impact of the variants associated here.

References

- GINA - Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. A Pocket Guide for Physicians and Nurses updates 2018 [Internet]. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/wms-GINA-main-pocket-guide_2018-v1.0.pdf.
- Moraes TJ, Sears MR, Subbarao P. Epidemiology of Asthma and Influence of Ethnicity. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Feb;39(1):3-11. doi: 10.1055/s-0037-1618568.
- Zhao P, Yue X, Xiong H, Li J, Li H, He X. Analysis of polymorphism of mTOR gene in children acute leukemia [artigo em Chinês]. *Journal of Clinical Pediatrics.* 2015;12:423-5.
- Lee K, Gudapati P, Dragovic S, Spencer C, Joyce S, Killeen N, et al. Mammalian target of rapamycin protein complex 2 regulates differentiation of Th1 and Th2 cell subsets via distinct signaling pathways. *Immunity.* 2010 Jun 25;32(6):743-53. doi: 10.1016/j.immuni.2010.06.002.
- Tao B, Ruan G, Wang D, Li Y, Wang Z, Yin G. Imbalance of Peripheral Th17 and Regulatory T Cells in Children with Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015 Jun;14(3):273-9. PMID: 26546895.
- Alhassan S, Hattab Y, Bajwa O, Bihler E, Singh AC. Asthma. *Crit Care Nurs Q.* 2016 Apr-Jun;39(2):110-23. doi: 10.1097/CNO.0000000000000104.
- Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015 Jan;16(1):45-56. doi: 10.1038/ni.3049.
- Ming M, Luo Z, Lv S, Sun Q, Li C. Inactivated *Mycobacterium phlei* inhalation ameliorates allergic asthma through modulating the balance of CD4+CD25+ regulatory T and Th17 cells in mice. *Iran J Basic Med Sci.* 2016 Sep;19(9):953-9.
- Kroegel C. Global Initiative for asthma management and prevention-GINA 2006. *Pneumologie.* 2007;61(5):295-304.
- Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Gul N, Gibbs M, Pedersen S; GOAL Steering Committee and Investigators. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma controlL (GOAL) study. *Allergy.* 2008;63(7):932-8.
- Fox EA, Wright AE, Fumagalli M, Vieira FG, ngs LD: evaluating linkage disequilibrium using genotype likelihoods. *Bioinformatics.* 2019;35(19):3855-6.
- Wang M, Gao P, Wu X, Chen Y, Feng Y, Yang Q, et al. Impaired anti-inflammatory action of glucocorticoid in neutrophil from patients with steroid-resistant asthma. *Respir Res.* 2016;17(1):153. doi: 10.1186/s12931-016-0462-0.
- Tenesa A, Navarro P, Hayes BJ, Duffy DL, Clarke GM, Goddard ME, et al. Recent human effective population size estimated from linkage disequilibrium. *Genome Res.* 2007;17(4):520-6.
- Boyle AP, Hong EL, Hariharan M, Cheng Y, Schaub MA, Kasowski M, et al. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB. *Genome Res.* 2012;22(9):1790-7.
- Boyce JA, Broide D, Matsumoto K, Bochner BS. Advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2008. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):569-74.
- Zhang Y, Jing Y, Qiao J, Luan B, Wang X, Wang L, et al. Activation of the mTOR signaling pathway is required for asthma onset. *Sci Rep.* 2017;7:4532. doi: 10.1038/s41598-017-04826-y.

17. Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH, Guertin DA, Latek RR, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Sabatini DM. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol*. 2004;14:1296-302. doi: 10.1016/j.cub.2004.06.054.
18. Zhu C, Xia L, Li F, Zhou L, Weng Q, Li Z, et al. mTOR complexes differentially orchestrates eosinophil development in allergy. *Sci Rep*. 2018;8(1):6883. doi: 10.1038/s41598-018-25358-z.
19. Taherian-Esfahani Z, Taheri M, Dashti S, Kholghi-Oskooei V, Geranpayeh L, Ghafouri-Fard S. Assessment of the expression pattern of mTOR-associated lncRNAs and their genomic variants in the patients with breast cancer. *J Cell Physiol*. 2019;234(12):22044-56. doi: 10.1002/jcp.28767.
20. Han R, Gao J, Zhai H, Xiao J, Ding Y, Hao J. RAD001 (everolimus) attenuates experimental autoimmune neuritis by inhibiting the mTOR pathway, elevating Akt activity and polarizing M2 macrophages. *Exp Neurol*. 2016;280:106-14. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.04.005.
21. Montano-Velázquez BB, Flores-Rojas EB, García-Vázquez FJ, Jurado-Hernández S, Venancio Hernández MA, Alanis Flores AK, et al. Effect of cigarette smoke on counts of immunoreactive cells to eotaxin-1 and eosinophils on the nasal mucosa in young patients with perennial allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83:420-5.
22. Wan T, Ping Y. Delivery of genome-editing biomacromolecules for treatment of lung genetic disorders. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Jan;168:196-216. doi: 10.1016/j.addr.2020.05.002.
23. Yun X, Shang Y, Li M. Effect of *Lactobacillus salivarius* on Th1/Th2 cytokines and the number of spleen CD4+ CD25+ Foxp3+ Treg in asthma Balb/c mouse. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):7661-74.
24. de Jong RCM, Pluijmert NJ, de Vries MR, Pettersson K, Atsma DE, Jukema JW, et al. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response. *Sci Rep*. 2018;8(1):6753. doi: 10.1038/s41598-018-25143-y.
25. Jingxi Zhang, Chong Bai. Elevated serum IL-8: a biomarker indicating exacerbation-prone COPD. *European Respiratory Journal*. 2017 50: PA3601. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA3601.
26. Sun L, Fu J, Zhou Y. Metabolism Controls the Balance of Th17/T-Regulatory Cells. *Front Immunol*. 2017;8:1632. doi: 10.3389/fimmu.2017.01632.
27. Tabatabaian F, Dougherty K, Di Fulvio M, Gomez-Cambronero J. Mammalian target of rapamycin (mTOR) and S6 kinase down-regulate phospholipase D2 basal expression and function. *J Biol Chem*. 2010 Jun 18;285(25):18991-9001. doi: 10.1074/jbc.M110.111542.

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

Corresponding author:
Ítalo Santos Uzêda
E-mail: italozedra@gmail.com

House dust mite fauna characterization in the city of Rio de Janeiro and its importance in allergy diagnosis

Caracterização da fauna dos ácaros de poeira na cidade do Rio de Janeiro e sua importância em diagnósticos de alergias

Matheus S. Abreu¹, Anderson B. A. Matos², Francisca C. S. Silva², Yordy E. Licea³,
Maria Clara G. Pedrosa³, Daniel V. R. Silva², Diana M. A. García⁴

ABSTRACT

Introduction: The home environment is one of the most favorable spaces for the development of mites because of its low light, humidity, and temperature. Thus, it contributes to the growing cases of allergies among atopic individuals. **Objective:** To investigate the faunal profile of house dust mites in the city of Rio de Janeiro and the allergenic potential in this region. **Methods:** Thirty dust samples were collected from homes in the city of Rio de Janeiro, and the species found were classified according to their morphology, family, and genus by classification key. For the collection region, the total protein level was assessed by the Lowry method and electrophoresis under denaturing conditions (SDS-PAGE). **Results:** There was a predominance of *Pyroglyphidae* mites, accounting for 84.9% of samples; *Tyrophagus putrescentiae* accounted for 8%, *Blomia tropicalis* for 6%, *Cheyletus malaccensis* for 1%, and *Acarus siro* for 0.1%. The allergen protein content of the samples was the following: group 1 – 25 kDa (Der 1, Der p 1, and Blo t 1), group 2 – 15 kDa (Der f 2, Der 2, Tyr p 2, and Blo t 2), and group 3 – 29-30 kDa (Der f 3 and Blo t 3), which indicates that people in this region are susceptible to sensitization to these mites. **Conclusion:** Knowledge of the mite fauna in the region under study allows the guidance of health care professionals to perform skin tests for specific mites and conduct treatment according to the pool of mite extracts containing antigens, making immunotherapy more effective.

Keywords: Mites, identification, allergens.

RESUMO

Introdução: O ambiente domiciliar é um dos espaços favoráveis para o desenvolvimento de ácaros, tendo em vista a baixa luminosidade, umidade e temperatura, o que contribui para os crescentes casos de alergias em indivíduos atópicos. **Objetivo:** Investigar o perfil faunístico dos ácaros na cidade do Rio de Janeiro e o potencial alergênico para essa região. **Métodos:** Foram coletadas 30 amostras de poeira em residências na cidade do Rio de Janeiro, e as espécies encontradas foram classificadas quanto à morfologia, família e o gênero por chave de classificação. Para as regiões das coletas, a carga total de proteínas contendo os alérgenos foi determinada pelo método de Lowry e eletroforese em condições desnaturantes (SDS-PAGE). **Resultados:** Os resultados mostram a predominância de 84,9% de ácaros da família *Pyroglyphidae*; para os demais ácaros o percentual corresponde a 8% *Tyrophagus putrescentiae*, 6% *Blomia tropicalis*, 1% *Cheyletus malaccensis*, e 0,1% de *Acarus siro*. O conteúdo proteico alergênico constituinte das amostras foram, grupo 1: 25 kDa (Der 1, Der p 1 e Blo t 1); grupo 2: 15 kDa (Der f 2, Der 2, Tyr p 2 e Blo t 2); e para o grupo 3: 29-30 kDa (Der f 3 e Blo t 3), o que indica uma região passível à sensibilização de indivíduos por estes ácaros. **Conclusão:** O conhecimento da acarofauna nas regiões em estudo permite orientar a comunidade médica quanto à realização de testes cutâneos, além da terapêutica a partir do pool de extratos de ácaros contendo os抗ígenos, a fim de tornar a imunoterapia mais eficaz.

Descritores: Ácaros, identificação, alérgenos.

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
2. Laboratório de Extratos Alergénicos, Pesquisa & Desenvolvimento - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
3. Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF) - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
4. Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brazil.

Submitted: 12/21/2021, accepted: 02/08/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):285-91.

Introduction

The city of Rio de Janeiro has the second largest population in Brazil, about 6.747 million inhabitants in 2021,¹ and has a tropical, hot and humid climate,² with local variations due to differences in altitude, vegetable life and proximity to the ocean. These factors can influence the existence and development of several species of dust mites and increase the proliferation of mites in the domestic environment.³ Other contributions, such as evolutionary ecological and stochastic factors,⁴ can also contribute to this differentiation.⁵ The presence of these microorganisms in house dust particles exposes the population to aeroallergens constituted of mites' bodies and feces.^{6,7} These antigens can sensitize atopic individuals, considering their genetic susceptibility, thus triggering respiratory allergies such as rhinitis, bronchitis and asthma.¹⁻³ This study aims to identify the faunal composition of mites in the region of the city of Rio de Janeiro, in order to provide information on the predominance of existing species, and consequently, the main allergens inserted in the household perimeter in potential sensitizers. This paper aims to identify the faunal composition of mites in the region of the city of Rio de Janeiro, to provide information on the predominance of existing species, and consequently, the main allergens inserted in the household perimeter in potential sensitizers. The theme promotes data that can help professionals in the field of medical allergology, as it presents information on the predominance of species in different regions, and therefore, the specific allergens to be included in the therapies offered to the population.

Material and methods

Dust mites collection and culture

Thirty dust samples (beds, sofas, rugs and surfaces) from homes were collected in the counties of Rio de Janeiro, Brazil. The collection was carried out with the aid of vacuum cleaners and the material was stored in pots and identified for further analysis. In a container, dust samples and a nutritional material (1:15), composed of rabbit feed, wheat bran and wheat germ in a 1:1:1 ratio were mixed. The container was kept in a dome containing a 5.0 mol/l sodium chloride solution, so that the mites, upon leaving the cultivation system, were collected in a 400-meche

sieve. The mites were identified in compliance with the taxonomic classification according to the literature;^{11,12} and separated for the cultivation of a pure culture. For the negative control, the same type of container received only the feed without a sample. The pure culture for the different species was kept for 90 to 180 days at a temperature of 30 °C, with a relative humidity between 70%-80%.

Clarification with Lactophenol

For better morphological visualization, the mites were clarified according to the procedure presented by Flechtmann,¹³ with modifications. For the mass of mites, a solution of lactic acid (Sigma-Aldrich), phenol (Sigma-Aldrich), distilled water and methylene blue (Sigma-Aldrich) was applied in the proportions of 2:1:1:1, respectively, for a period of 48 h.

Preparation of protein extracts from mites

The preparation of protein extracts followed procedures described by Sánchez-Ramos et al.,¹⁴ with modifications. 10% (w/v) of the mite mass was added in 0.1 mol/l saline buffer (Ultrasonic, frequency 20 kHz) for cell disruption for 30 minutes, under an ice bath. The pH of the extract was adjusted with a 2.0 mol/l sodium hydroxide solution to pH 8.5. After homogenization, the extract was left to rest at 8 °C for 48 h and then centrifuged at 1500 x g for 30 minutes at 25 °C. The supernatant was filtered on 0.22 µm pore membrane (Filtrile) and added with 40% glycerol (v/v) (Sigma-Aldrich).

Protein content - Lowry method

The protein contents of the extracts were determined using the Lowry method 15. Briefly, an analytical curve was constructed from a standard solution of BSA protein (bovine serum albumin - Sigma-Aldrich), in the range of 5 µg/mL to 100 µg/mL. The procedure was performed by adding in a test tube 3.0 mL of sodium carbonate (Sigma-Aldrich) 1% (w/v), 0.5 mL of copper sulfate (Sigma-Aldrich) 0.1% (w/v). After homogenization, the tubes were left to rest for 10 minutes at 25 °C and 500 µL of Folin-Ciocalteu reagent (Sigma-Aldrich) (1:10) were added. Optical density (O.D.) was performed in a UV-Visible spectrophotometer (Spectrophotometer SP 1102 - Bel photonics - Brasil) at 750 nm.

Characterization by electrophoresis under denaturing conditions (SDS-PAGE)

The protein content of the mite extracts was obtained from the electrophoretic run of 20 µL of the homogenate samples in a reducing buffer solution containing TEMED (N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine) and 2-mercaptoethanol, 20% (v/v) and bromophenol blue. The samples were reduced and denatured at 90 °C in a water bath and Applied on a 12.5% (v/v) acrylamide/bis-acrylamide gel. The Dual Xtra (Bio-Rad) standard was used with ranges between the molecular mass range of 250 to 10 kDa, which was used to construct the calibration curve in the Gel Analyzer software.

Characterization by Optical Microscopy and Scanning Electron Microscopy

For observation and identification of the mites, they were mounted on slides/coverslip in the presence of glutaraldehyde and then observed under an optical microscope (OPTON – TIM-208T). Also, the mite morphology was analyzed in a Scanning Electron Microscope (SEM) by a Jeol 7100FT Field Emission Cannon at 1 kV (LABNANO/CBBP), and a working distance of 8 mm. All samples were fixed to the surface of a metal blank with carbon tape. (Sputtercoater

BAL-TEC, SDC 005). The samples were observed in low magnification and protected with a thin layer of Au, whose deposition was made using a very low amperage to cause minimal damage to the external structures of the mites.

Results and discussion

Dust mites characterization

Six species of mites were found in house dust: *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) and *Dermatophagoides farinae* (DF), *Blomia tropicalis* (BT), *Tyrophagus putrescentiae* (Tp), *Cheyletus malaccensis* and *Acarus siro*. The predominance was for the genus *Dermatophagoides* of the *Pyroglyphidae* family, as shown in Figure 1. The mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* are cited in the literature as the main representatives regarding their allergenic potential, triggering respiratory allergies worldwide.^{16,17} Other studies also report their abundance and prevalence in domestic dusts.¹⁸⁻²⁰ These results are in agreement with Silva et al.,¹⁹ the authors report that, for the city of Londrina (State of Paraná), southern Brazil, percentages of 82% for the *Pyroglyphidae* family, 9.4% for the *Glycyphagidae* family were found in house dust and 0.9% and for the

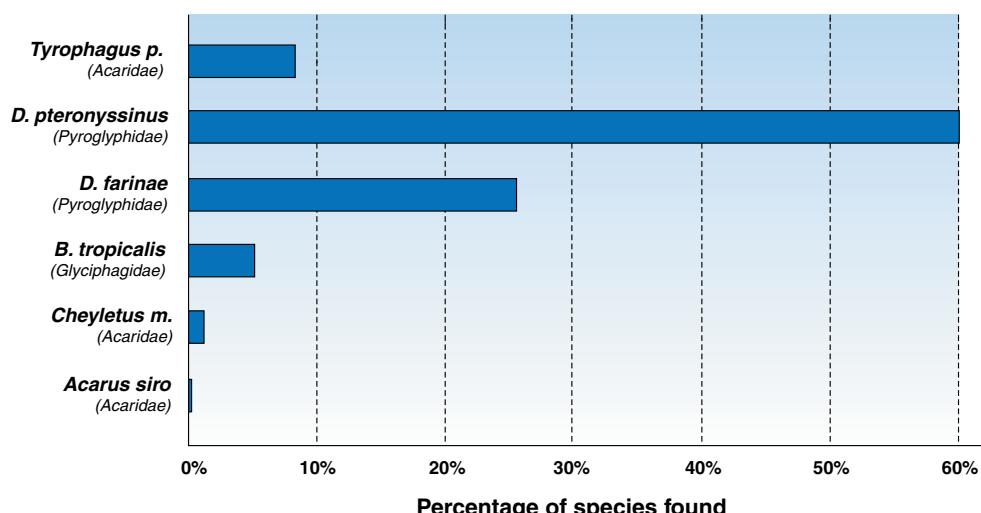


Figure 1

Faunistic profile and taxonomic classification for mites found in 30 house hold dust samples in the city of Rio de Janeiro

Acaridae family. It is important to consider that the other mites present also have significant relevance, as the literature reports the preparation of a mixture of these mites for immunotherapeutic desensitization purposes.²¹

The abundance of species found in the dust samples (Figure 1) is a factor that may be correlated with variable abiotic conditions present in the state of Rio de Janeiro, but these factors are unfavorable for the development of the species *Blomia tropicalis*, *Cheyletus malaccensis* and *Acarus siro*, for example, are found with less incidence in the samples and difficult to grow. However, opposite percentages to these were found by Serravalle et al.²² in regions of the State of Bahia-BA (Brazil), in the percentages for *Dermatophagoides pteronyssinus* of 70%, *Cheyletus malaccensis* 50%, *Blomia tropicalis* 30%, *Dermatophagoides farinae* 8% and *Tyrophagus putrescentiae* 6%. This may be related to the abiotic conditions in this region. Baqueiro and collaborators,²³ report that for the city of Salvador - BA there is a prevalence of *Blomia tropicalis* (89%), compared to *Dermatophagoides* mites (31.6%) in the rainy season.

The Figure 2 shows the species found in the dust samples. In view of the small sampling of mites with lower incidences (*Acarus siro*, *Blomia tropicalis* and *Cheyletus malaccensis*) the images were obtained in an exceptional and scarce way.

In the collected powders, two species of mites of the Cheyletidae family were found: *Cheyletus malaccensis* and *Cheyletus bidentatus* (Figure 3). They were identified by the classification key of Fain et al.^{23,24} These species are known to control the culture of other mites (predator), and may be present in grains, stored cereals and birds.²⁵ However, the *Cheyletus* species, considering their diet, can concentrate allergens from other mites.²⁶

Dust Mites Allergen Extract

For the extracts of the mites under study, the protein content was 2.45 mg/mL for *Dermatophagoides farinae*; 4.12 mg/mL for *Dermatophagoides pteronyssinus*; 1.17 mg/mL for *Blomia tropicalis*; 2.83 mg/mL for *Tyrophagus putrescentiae* and 1.02 mg/mL for *Cheyletus malaccensis*. In the total protein content, the presence of protein fractions corresponding to allergenic antigens must be considered, which have already been identified in the literature with their respective equivalent molecular masses, in Kilodalton

(kDa).^{27-29,12} These pieces of information corroborate the data obtained by Soares et al.,³⁰ where the authors studied the sensitization profile to dust mite allergens in outpatients in the city of Rio de Janeiro. From skin tests, it was shown that 67.5% of individuals with rhinitis, with or without asthma, showed reactivity to the mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*.

These proteins were also identified by gel electrophoresis, as shown in Figure 4.

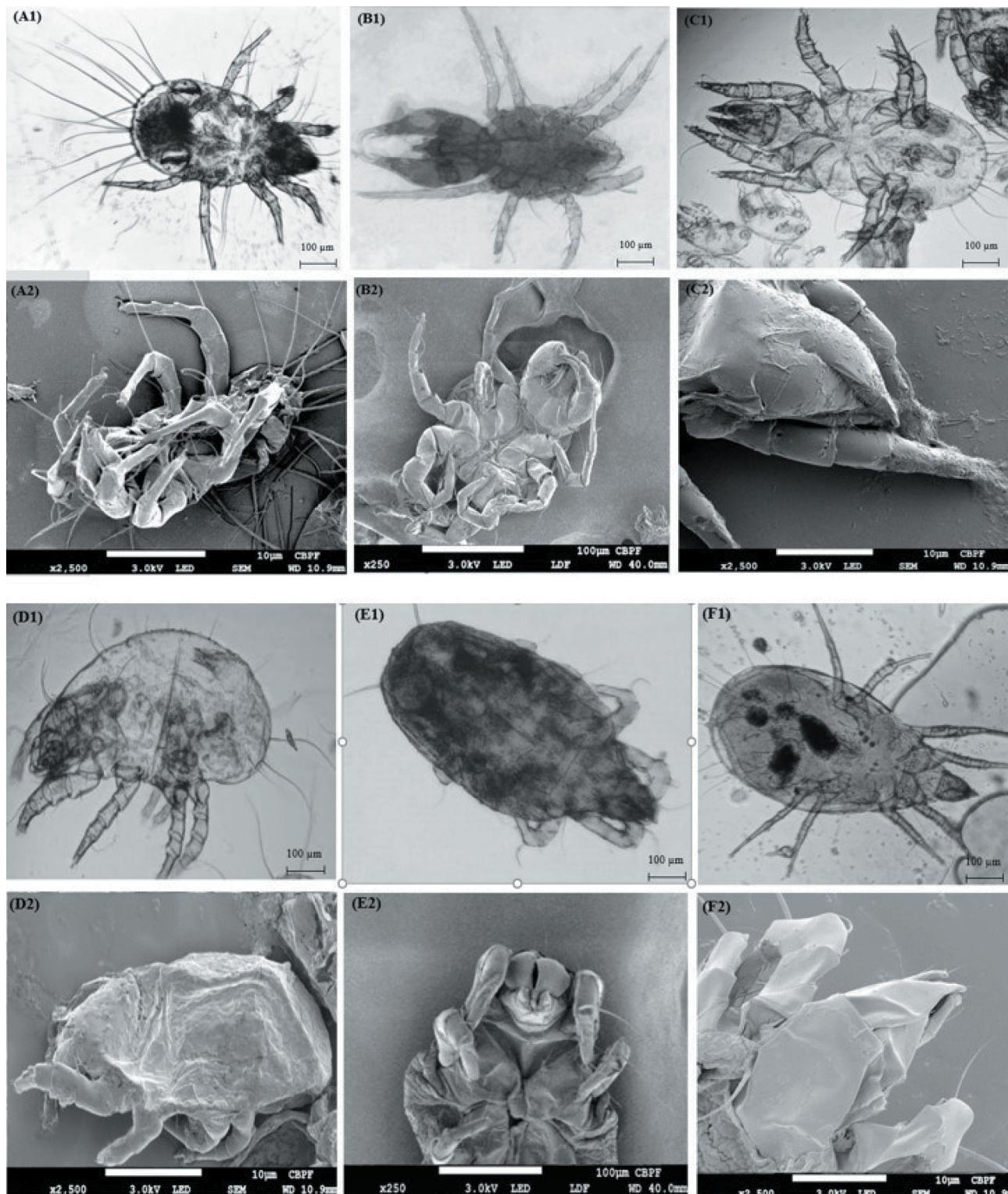
For the tropical *Dermatophagoides* and *Blomia* mites, the markings referring to the main allergens of group 1 are found in 25 kDa (Der 1, Der p 1 and Blo t 1), characterized as cysteine protease and group 2 in 15 kDa (Der f 2, Der 2, Tyr p 2 and Blo t 2) represented by lipid-bound protein. Der f 3 and Blo t 3 allergens were identified for 29-30 kDa, characterizing trypsin-linked to the enzyme serine protease.^{30,31} Cross-reactivity has already been observed between *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1), *Dermatophagoides farinae* (Der f 1) and *Blomia tropicalis* (Blo t 1), for example, a fact reported by Guilleminault et al.³² For the mite family of *Cheyletus malacencis* proteins were identified at 20 kDa, 26 kDa, in agreement with Miros et al.³³ Considering the low percentage in the samples of *Acarus siro*, the mass obtained in the culture was a limiting factor for the preparation of protein extracts for purposes of electrophoretic characterization. Based on these results, it is suggested the use of a mix of mite extracts (pool) as a more efficient immunotherapeutic treatment for the desensitization of atopic individuals.

Conclusion

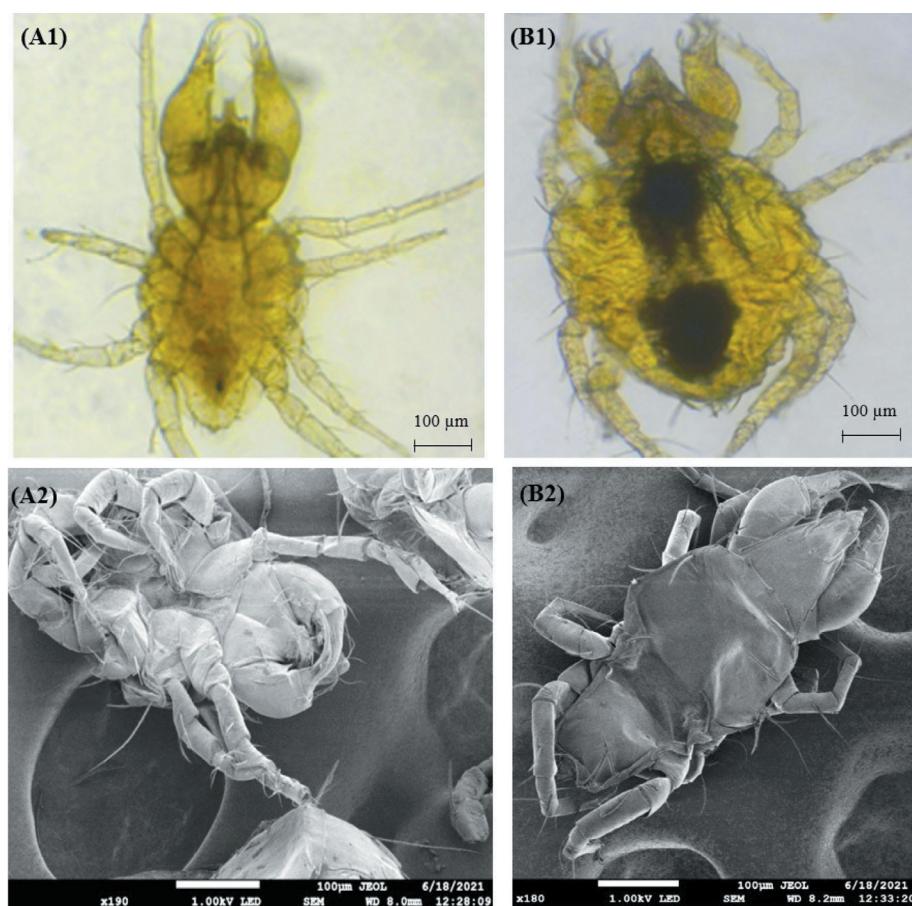
It was possible to present a qualitative overview of the species found in the city of Rio de Janeiro, Basil, which indicates an indication of how susceptible individuals are in this region, regarding their exposure to allergens present in the residential environment. The *Dermatophagoides* species prevails over all other species, but there is the possibility of co-sensitization by other mites present in house dust, which makes this information relevant for the medical community and the body that manages public health.

Acknowledgment

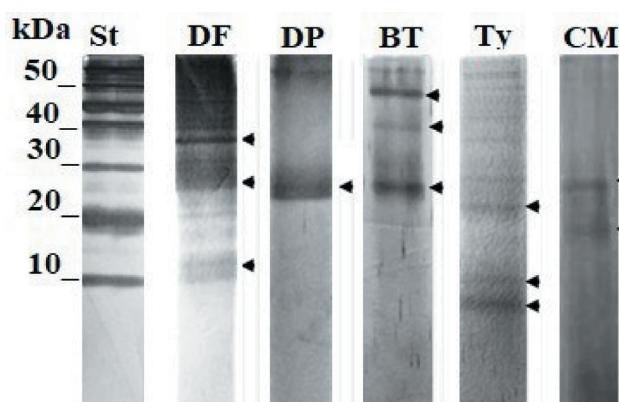
We thank the Laboratory of Allergenic Extracts MQ and LABNANO facility in the Brazilian Center for Research in Physics (CBPF) for their laboratory support.

**Figure 2**

Opticalmicroscopy (OPTON – TIM-208T) and scanning electron micrographs (Joel, 1000 kv, LED) for mites found in the metropolitan region of the city of Rio de Janeiro - Brazil. (A1-A2): *Blomia tropicalis*, (B1-B2): *Cheyletus malaccensis*; (C1-C2 and D1-D2): *Dermatophagoides farina* and *pteronyssinus*, respectively; (E1-E2): *Acarus siro* and (F1-F2): *Tyrophagus putrescentiae*

**Figure 3**

Optical microscopy (OPTON – TIM-208T) and scan in gel electronmicrographs (Joel, 1000 kv, LED) for the mite species: (A1-A2) *Cheyletus malaccensis* and (B1-B2) *Cheyletus bidentatus*, found in the samples of house hold dust in the city of Rio de Janeiro - Brazil

**Figure 4**

SDS-PAGE, 12.5% acrylamide/bis-acrylamide gel for the electrophoretic run of mite extracts present in house hold dust samples collected in the city of Rio de Janeiro - Brazil. (St) Standard marker proteins, (DF) *Dermatophagoides farinae*, (DP) *Dermatophagoides pteronyssinus*, (BT) *Blomia tropicalis*, (Ty) *Tyrophagus putrescentiae*, (CM) *Cheyletus malaccensis*

References

- Da Conceição MGD, Emmerick ICM, Figueiró AC, Luiza VL. Oral cancer patient's profile and time to treatment initiation in the public health system in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):1-8. doi:10.1186/s12913-021-06131-x.
- Neiva H da S, da Silva MS, Cardoso C. Analysis of climate behavior and land use in the city of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. *Climate.* 2017;5(3):1-14. doi:10.3390/cli5030052
- Amorim MC de CT. Daily evolution of urban heat islands in a Brazilian tropical continental climate during dry and rainy periods. *Urban Clim.* 2020;34(July). doi:10.1016/j.ul clim.2020.100715.
- Hubert J, Nesvorna M, Green SJ, Klimov PB. Microbial Communities of Stored Product Mites: Variation by Species and Population. *Microb Ecol.* 2021;81(2):506-22. doi:10.1007/s00248-020-01581-y.
- Caruso T, Taormina M, Migliorini M. Relative role of deterministic and stochastic determinants of soil animal community: A spatially explicit analysis of oribatid mites. *J Anim Ecol.* 2012;81(1):214-21. doi:10.1111/j.1365-2656.2011.01886.x.
- Jutel M, Brüggenjürgen B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(8):2046-54. doi:10.1111/all.14240.
- Ridolo E, Incorvaia C, Ciprandi G. Allergen immunotherapy for house dust mite-induced rhinitis: prescriptive criteria. *Acta Biomed.* 2021;92(2):e2021194. doi:10.23750/abm.v92i2.11011.
- Demoly P, Demoly P, Matucci A, Rossi O, Vidal C. The disease burden in patients with respiratory allergies induced by house dust mites: a year-long observational survey in three European countries. *Clin Transl Allergy [Internet].* 2020;10(1):1-12. doi:10.1186/s13601-020-00331-0.
- Sidenius K, Arvidsson P, Indbryn R, Emanuelsson CA. A Real-Life One-Year Non-Interventional Study Assessing Safety, Tolerability, and Treatment Outcome of the SQHDM SLIT-Tablet (Acarizax®) in House Dust Mite Allergic Rhinitis With or Without Asthma. *Palm Ther.* 2021;7(1):221-36. doi:10.1007/s41030-021-00150-z
- Tomsic JA, Ashrafi A, English III R, Brown K. Respiratory Diseases. In: Reti R & Findlay D, eds. *Oral Board Review for Oral and Maxillofacial Surgery.* St. Louis, MO: Springer; 2021. p. 371-82. doi:10.1007/978-3-030-48880-2.
- Moraes GJ, Flechtmann CHW. Manual de Acarologia Básica e Ácaros de Plantas Cultivadas no Brasil. 2008; Holos Editora. p. 308.
- Colloff MJ. Dust mites. 2009; Springer Netherlands. p. 1-583. doi:10.1007/978-90-481-2224-0.
- Flechtmann CHW. Elementos de Acarologia. Livraria Nobel S.A.; 1975.
- Sánchez-Ramos I, Hernández CA, Castañera P, Ortego F. Proteolyticactivities in body and faecal extracts of the storage mite, *Acarus farris.* *Med Vet Entomol.* 2004;18(4):378-86. doi:10.1111/j.0269-283X.2004.00518.x.
- Lowry O, Rosebrough J, Lewis A, Randal R. Medición de proteínas conelreactivo de fenol Folin. *J Biol Chem [Internet].* 1951;193(1):265-75. doi:10.1016/0304-3894(92)87011-4.
- Kowa K, Pampuch A, Siergiejko G, Siergiejko Z, Swiebocka E, Schlachter CR, et al. Sensitization to major Dermatophagoides pteronyssinus allergens in house dust mite allergic patients from North Eastern Poland developing rhinitis or asthma. *Adv Med Sci.* 2020;65:304-9. doi:10.1016/j.admvs.2020.05.003.
- Batard T, Hrabina A, Xue ZB, Chabre H, Lemoine P, Couret MN, et al. Production and proteomic characterization of pharmaceutical-grade Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae extracts for allergy vaccines. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;140(4):295-305. doi:10.1159/000093707.
- Limão R, Spínola Santos A, Araújo L, Cosme J, Inácio F, Tomaz E, et al. Molecular Sensitization Profile to Dermatophagoides pteronyssinus Dust Mite in Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;32(1):1-18. doi:10.18176/jiaci.0533.
- Huang R, Qin R, Hu Q, Zhu Z, Liu YK, Luo T, et al. Effect of Dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy on upper and lower airway eosinophilic inflammatory response to nasal allergen challenge. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2020;12(5):844-58. doi:10.4168/aaair.2020.12.5.844.
- Da Silva DR, Binotti RS, Da Silva CM, De Oliveira CH, Condino-Neto A, De Capitani EM. Mites in dust samples from mattress surfaces from single beds or cribs in the south Brazilian city of Londrina. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(2):132-6. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00210.x.
- Hinz D, Oseroff C, Pham J, Sidney J, Peters B, Sette A. Definition of a pool of epitopes that recapitulates the T cell reactivity against major house dust mite allergens. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(10):1601-12. doi:10.1111/cea.12507.
- Serravalle K, Medeiros MJ. Ácaros da poeira domiciliar na cidade de Salvador -BA. *Rev bras alerg e imunopatol.* 1999;22(1):19-24.
- Baqueiro T, Carvalho FM, Rios CF, Dos Santos NM, Alcântara-Neves NM, Soares AS, et al. Dust mite species and allergen concentrations in beds of individuals belonging to different urban socioeconomic groups in Brazil. *J Asthma.* 2006;43(2):101-5. doi:10.1080/02770900500497958.
- Fain A, Nadchatram M. Cheyletid parasites or commensals in Malaysia (Acara: Cheyletidae). *Int J Acarol.* 1980;6(3):191-200. doi:10.1080/01647958008683218.
- Ardeshir F. Cheyletid mites (Acari: Trombidiformes) in stored grains in Iran. *Persian J Acarol.* 2017;6(1):11-24. doi:10.22073/pja.v6i1.14307.
- Lozano AP. Environmental control in asthmatic homes. The role of cheylatus mites. Preliminary report. *Allergol Immunopathol.* 1979;4:303-6.
- Carvalho K dos A, de Melo-Neto OP, Magalhães FB, Ponte JCM, Felipe FAB, dos Santos MCA, et al. Blomia tropicalis Blo t 5 and Blo t 21 recombinant allergens might confer higher specificity to serodiagnostic assays than whole mite extract. *BMC Immunol.* 2013;14(1). doi:10.1186/1471-2172-14-11.
- Mihos FCSS, Pereira PR, Matos ABA, Mergh CV, Cruz MQ. Study of protein profile and immunochemical reactivity for extracts of *D. farinae*, *D. pteronyssinus* and *B. tropicalis* mites in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(4):379-86. doi:10.5935/2526-5393.20170056.
- Silva F das CS, Silva DVR, Matos ABA, Salgado A M, Queiroz M. Evaluation of Cross-Reactivity of *Suidasia pontifica* with Allergens Blo t 5 from the *Blomia tropicalis* Mite. *Int J Immunol Immunother.* 2020;7(3):1-4. doi:10.23937/2378-3672/1410056.
- Mills KL, Smith W-A, O'Brien RM, Thomas WR, Hales BJ. Characterization and Immunobiology of House Dust Mite Allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;129(1):1-18. doi:10.1159/000065179.
- Soares FAA, Segundo GRS, Alves R, Ynoue LH, Resende RO, Sopelete MC, et al. Perfil de sensibilização a alérgenos domiciliares em pacientes ambulatoriais. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(1):25-8.
- Carnés J, Iraola V, Cho SH, Esch RE. Mite allergen extracts and clinical practice. *Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet].* 2017;118(3):249-56. doi:10.1016/j.anai.2016.08.018.
- Guilleminault L, Viala-Gastan C. *Blomia tropicalis:* A house dust mite in the tropics. *Rev Mal Respir [Internet].* 2017;34(8):791-801. doi:10.1016/j.rmr.2016.10.877.
- Mihos F, Paiva V, Pereira P, Matos A, Cruz M. Immunologic analysis of allergenic cross-reactivity between *Cheyletus malaccensis* and *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(2):247-52. doi:10.5935/2526-5393.20180025.

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

Corresponding author:

Francisca C. S. Silva

E-mail: franciskasobral@gmail.com

Pitiríase liquenoide pós-vacinação contra COVID-19: um relato de caso

Pityriasis lichenoides after COVID-19 vaccination: a case report

**Isabela Ceschin Maestri¹, Monica Preto Guimarães¹, Tsukiyo Kamoi²,
Rafaela Ceschin Fernandes³, Renato Nisihara^{1,2}**

RESUMO

O artigo aborda o primeiro relato de caso que associa o desenvolvimento de pitiríase liquenoide com a vacinação contra a COVID-19. Em uma revisão literária foram encontrados escassos estudos que associam a pitiríase liquenoide como reação a outras vacinas. O mecanismo de desenvolvimento da doença ainda não é bem conhecido. Sabe-se apenas que se trata de uma reação inflamatória imunomediada. O diagnóstico da pitiríase liquenoide é clínico e é considerado um desafio, devido ao grande número de diagnósticos diferenciais e das diferentes formas de apresentação da doença. Desse modo, a maioria dos casos exige amparo na biópsia e em exames laboratoriais. As opções terapêuticas podem incluir o uso de antibióticos e imunossupressores. Destaca-se ainda a efetividade da fototerapia como tratamento de escolha da pitiríase liquenoide, podendo proporcionar uma resolução quase que completa das lesões e não causar efeitos sistêmicos que outras terapias poderiam trazer.

Descritores: Pitiríase liquenoide, vacinas contra COVID-19, vacinas.

ABSTRACT

This study addresses the first case report of pityriasis lichenoides development after COVID-19 vaccination. A literature review found few studies describing pityriasis lichenoides as an adverse reaction to other vaccines. Although it is an immune-mediated inflammatory response, the development mechanism of this disease remains not well known. The diagnosis of pityriasis lichenoides is clinical and is considered a challenge due to the considerable number of differential diagnoses and the different forms of presentation of the disease. Thus, most cases require confirmation by biopsy and laboratory tests. Therapeutic options may include the use of antibiotics and immunosuppressants. The effectiveness of phototherapy is also highlighted as the treatment of choice for pityriasis lichenoides, as it can promote an almost complete resolution of lesions without causing systemic effects, unlike other therapies.

Keywords: Pityriasis lichenoides, COVID-19 vaccines, vaccines.

Introdução

A pitiríase liquenoide (PL) é um distúrbio dermatológico imunomediado incomum e de etiologia desconhecida. Contudo, sabe-se que pode ocorrer em associação com a exposição a medicamentos, infecções, contraste radiológico e vacinas¹.

A doença pode se manifestar de duas formas: a pitiríase liquenoide e varioliforme aguda (PLEVA) e a pitiríase liquenoide crônica (PLC)². A primeira remete

a um quadro agudo caracterizado por múltiplas lesões ulceradas ou pápulas avermelhadas crostosas, as quais geralmente cicatrizam deixando sequelas, como hiper/hipopigmentação ou cicatrizes varioliformes. Ela possui períodos de remissão variáveis, com curso limitado. Já a segunda, se manifesta através de pápulas escamosas marrom-avermelhadas que podem durar anos e também gerar sequelas. Entretanto, há casos

1. Universidade Positivo, Medicina - Curitiba, PR, Brasil.

2. Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.

3. Faculdade Pequeno Príncipe, Medicina - Curitiba, PR, Brasil.

com lesões que remetem aos dois diagnósticos^{2,3}. Além disso, existe uma variante clínica da PLEVA, a doença de Mucha-Habermann ulceronecrótica febril (FUMHD), que é caracterizada por lesões cutâneas ulceronecróticas associadas a febre alta e sintomas sistêmicos. É um quadro mais grave e com potencial maligno associado a proliferações linfoides T⁴.

O diagnóstico da PL é clínico e necessita de investigações diferenciais para varicela, papulose linfomatoides, sífilis secundária, vasculite e pitiríase rósea⁵. Logo, para a diferenciação etiológica, são necessários exames laboratoriais e/ou análise histológica.

Este estudo tem por objetivo o relato de um caso de PL pós-vacinação com a vacina contra SARS-CoV-2 CoronaVac®, descrevendo os achados e conduta clínica.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 20 anos, previamente hígida, comparece à consulta dermatológica ao notar o aparecimento de pápulas avermelhadas, não pruriginosas, em toda superfície corporal há cerca de uma semana e meia. O surgimento das lesões se deu após três dias da primeira dose da vacina contra o SARS-CoV-2 desenvolvida pela Sinovac (China) e produzida no Brasil pelo Instituto Butantan⁶. A CoronaVac® é composta pelo vírus inativado e uma solução de hidróxido de alumínio⁷. A vacina foi realizada pela injeção intramuscular em deltôide direito (0,5 mL). Paciente relatou que as lesões iniciaram de forma lenta no tronco, mas evoluíram rapidamente para as demais áreas do corpo. Destaca-se que as pápulas surgiram em

regiões de menor exposição solar, como região interna e posterior dos membros. À análise clínica, confirma-se a presença de pápulas eritematosas (Figura 1). Somente na fossa poplítea se observou a presença de três lesões violáceas. Tal fato sugere que as lesões estavam em diferentes estágios de desenvolvimento. No tórax, notou-se lesões maiores com descamação em colarete. Para o controle das lesões, recomendou-se o uso de um creme manipulado com baixa concentração de desonida (0,05 mg) em 100 mL de loção hidratante, com aplicação de uma vez ao dia, mas sem resposta.

Solicitou-se os testes treponêmico e não treponêmico para sífilis, os quais vieram negativos. Após a segunda dose da vacina, percebeu-se um aumento das lesões, indicando biópsia e o início de limeciclina (300 mg) uma vez ao dia.

A biópsia foi feita em três áreas diferentes, com análise histopatológica evidenciando alterações semelhantes. Dentre os achados, a epiderme apresentou acantose irregular discreta, paraceratose multifocal com lagos serosos, espongiose multifocal moderada, exocitose de linfócitos raríssimos e queratinócitos necróticos. Já a derme superficial mostrou edema e moderado infiltrado inflamatório perivasicular linfocitário com hemácias extravasadas. Os achados sugerem uma dermatite espongótica e de interface. Confirmou-se assim a hipótese de PL, descartando diagnósticos diferenciais. Neste momento, foi iniciado o tratamento com tetraciclina (500 mg) duas vezes ao dia, por dez dias; contudo, sem melhora.

De acordo com os achados, o diagnóstico firmado foi de PLC, embora o período entre o início e a resolução das lesões seja compatível com PLEVA. Desse modo, o médico assistente optou por um trata-



Figura 1

Aspectos das lesões em tronco e membros

mento mais brando, com dez sessões de fototerapia, notando significativa resolução das lesões após a segunda sessão.

Discussão

Neste caso, a hipótese é de que a vacina tenha desencadeado uma reação inflamatória imunomedida. Logo, torna-se notável a relevância desse estudo por ser o primeiro relatado sobre a associação da PL com a vacinação da COVID-19. Durante a revisão de literatura, foram encontrados escassos estudos relacionando a PL com outros tipos de vacina, como a tríplice viral, influenza e dupla do adulto^{1,8,9}. Sugere-se, portanto, que a PL seja desencadeada por uma resposta inflamatória a antígenos extrínsecos. A vacina SARS-CoV-2 Coronavac® é administrada em duas doses, com intervalo de duas a quatro semanas. Por ser uma vacina desenvolvida recentemente, ainda não há dados concretos sobre a caracterização e frequência de todos seus efeitos adversos.

A PL é uma doença dermatológica relacionada à formação de lesões com amplas variações de morfologia. As lesões primárias na PLEVA se desenvolvem formando necrose central com crosta hemorrágica e possuem resolução gradual³. Já na PLC, essas lesões se apresentam como um quadro monomórfico de pápulas eritemato-acastanhadas recobertas por uma escama aderente. Tanto o quadro crônico como o agudo são mais prevalentes no sexo masculino, e acometem adolescentes e adultos jovens¹⁰.

O diagnóstico é clínico e confirmado por biópsia, contudo é um desafio pelos múltiplos diagnósticos diferenciais. Além disso, pode haver a superposição entre suas classificações. Os achados histopatológicos incluem infiltrado linfocítico superficial paravascular ou liquenoide com alteração vacuolar da camada basal, paraqueratose, queratinócitos necróticos individuais na epiderme e extravasamento de hemácias³. Tais alterações são mais evidentes na PLEVA, sendo que na PLC são menos exuberantes. A descrição histopatológica é compatível com a da paciente, e sugere-se o quadro de PLC.

A doença apresenta curso variável e com recorrências comuns. Geralmente a PLEVA se resolve em semanas, enquanto a PLC pode levar meses². O tratamento pode envolver agentes tópicos, antibióticos, fototerapia e imunossupressores². A antibioticoterapia com eritromicina ou tetraciclina pode ser benéfica para a redução do curso da doença³. No caso da paciente, iniciou-se o uso da limeciclina

e posteriormente da tetraciclina. Apesar da primeira derivar da tetraciclina, há casos de resposta insatisfatória, enquanto a da segunda pode ser efetiva. A fototerapia é o tratamento de escolha quando não há resposta ao uso de antibióticos orais². Tal método foi resolutivo no caso da paciente. Em casos graves e refratários, há indicação de uso de corticoides sistêmicos, metotrexato ou ciclosporina².

Conclusão

A pitiríase liquenoide é uma doença pouco frequente, necessitando, por vezes, de amparo na biópsia para diagnóstico diferencial.

Este relato de caso abordou o primeiro quadro relatado de pitiríase liquenoide crônica relacionado à vacina CoronaVac®.

Referências

- Merlotto MR, Bicudo NP, Marques MEA, Marques SA. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta following anti-tetanus and diphtheria adult vaccine. Ann Bras Dermatol. 2020;95:259-60.
- Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto [recurso eletrônico]. 8ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2019.
- Eichenfield LF, Frieden IJ. Dermatologia neonatal e infantil. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p. 554.
- Reichel A, Grothaus J, Ott H. Pityriasis lichenoides acuta (PLEVA) pemphigoides: A rare bullous variant of PLEVA. Pediatr Dermatol. 2020;37:710-12. doi.org/10.1111/pde.14181.
- Ankad BS, Beergouder SL. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in skin of color: new observations by dermoscopy. Dermatol Pract Concept. 2017; 31:7(1):27-34. doi: 10.5826/dpc.0701a05.
- Instituto Butantan. Vacina adsorvida COVID-19 (inativada). Bula profissional da saúde [Internet]. 2021. Disponível em: [https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas_Anvisa/Bula_PS_vacina%20adsorvida%20covid-19%20\(inativada\).pdf](https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas_Anvisa/Bula_PS_vacina%20adsorvida%20covid-19%20(inativada).pdf) . Acessado em: 28/05/2021.
- Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(2):181-92.
- Zang JB, Coates SJ, Huang J, Vonderheid EC, Cohen BA. Pityriasis lichenoides: Long-term follow-up study. Pediatr Dermatol. 2018;35(2):213-9. doi: 10.1111/pde.13396.
- Castro BA, Pereira JM, Meyer RL, Trindade FM, Pedrosa MS, Piancastelli AC. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta after influenza vaccine. Ann Bras Dermatol. 2015;90(3 Suppl 1):181-4. doi:10.1590/abd1806-4841.20153492.
- Azulay L, Hanauer L, Leal F, Azulay DR. Atlas de Dermatologia - Da Semiologia ao Diagnóstico. 3ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan. 2020. p. 1136.

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

Correspondência:
Renato Nisihsara
E-mail: renatonisihsara@gmail.com

Dupilumabe no tratamento de rinossinusite crônica com pólio nasal em adolescente

Dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adolescents

Caroline Pinto Pássaro¹, Sérgio Duarte Dortas-Junior¹,
Nathássia da Rosa Paiva Bahiense Moreira¹, Fabiana Chagas da-Cruz², José Elabras-Filho¹,
Priscila Novaes Ferraiolo¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹

RESUMO

O uso do anticorpo monoclonal dupilumabe em adultos tem possibilitado o controle da inflamação crônica, reduzindo significativamente o tamanho e a recorrência de novos pólipos, melhorando os sintomas nasais e, consequentemente, a qualidade de vida desses indivíduos. Relatamos o caso de uma adolescente que evidencia a eficácia de dupilumabe no tratamento da rinossinusite crônica com pólio nasal.

Descritores: Sinusite, asma, anticorpo monoclonal.

ABSTRACT

The use of the monoclonal antibody dupilumab in adults has allowed the control of chronic inflammation, significantly reducing the size and recurrence of new polyps, improving nasal symptoms, and, consequently, quality of life. We report a successful case of dupilumab use in an adolescent for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

Keywords: Sinusitis, asthma, monoclonal antibody.

Introdução

A rinossinusite crônica (RSC) é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal e dos seios paranasais, apresentando-se sem ou com pólipos nasais (RSCsPN e RSCcPN, respectivamente)¹. Pólipos são massas inflamatórias benignas, que surgem nas vias aéreas superiores, manifestando-se, frequentemente, como obstrução nasal e hipo/anosmia². O diagnóstico clínico da RSCcPN é confirmado pela presença de sintomas sinonasais por 12 ou mais semanas e pela visualização de pólipos na cavidade nasal por endoscopia nasal ou tomografia computadorizada (Tabela 1)². Até 60% dos pacientes apresentam comprometimento das vias aéreas inferiores, coexistindo com asma de início na vida adulta^{3,4}. Entretanto, sua

associação com asma na infância é menos comum e, se presente, fibrose cística e outras causas secundárias de RSC devem ser investigadas⁵.

Na maioria dos casos de RSCcPN, o tratamento é realizado com corticosteroide tópico e lavagem nasal com solução salina. Além destes, os pacientes sintomáticos graves necessitam de ciclos de corticosteroide e antibioticoterapia sistêmicos por períodos prolongados, sendo a polipectomia endoscópica (PCENS) indicada para os casos refratários⁶.

Os casos resistentes à terapia esteroidal e com pólipos recidivantes cursam com piora progressiva da qualidade de vida (avaliada pelo SNOT-22, sigla em

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Otorrinolaringologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tabela 1

Critérios diagnósticos para rinossinusite crônica com polipose nasal (dois ou mais, sendo pelo menos um principal, mais um critério complementar)

Critérios clínicos principais	Critérios clínicos secundários	Critérios complementares
Obstrução/Congestão nasal	Dor/pressão facial	Sinais endoscópicos de polipose nasal (pólipos e/ou secreção nasal do meato médio e/ou edema com obstrução do meato médio)
Descarga nasal (anterior ou posterior)	Hipo ou anosmia	Evidência tomográfica de pólipos nasais (alterações da mucosa nasal comprometendo o complexo osteomeatal e/ou os seios paranasais)

inglês de *Sino-Nasal Outcome Test*)⁷, necessitando de tratamento com imunobiológicos específicos. Tal especificidade é determinada pelo mecanismo fisiopatológico/imunológico envolvido na formação dos pólipos, sendo a resposta imune tipo 2 encontrada em quase 90% dos casos⁸.

Nesse contexto, o primeiro imunobiológico aprovado para o tratamento da RSCcPN não controlada em adultos (≥ 18 anos) foi o dupilumabe (uso autorizado pela FDA em 2019, e pela ANVISA em 2020), um anticorpo monoclonal humano, imunoglobulina (Ig) G4, cujo alvo é a subunidade α do receptor de interleucina (IL)-4 (IL-4R α), sendo também comum ao receptor da IL-13. Assim, há o bloqueio da sinalização de ambas as citocinas fundamentais no desenvolvimento da resposta imune tipo 2⁸⁻¹⁰.

Relato de caso

Paciente feminino, 17 anos, estudante, com história de asma desde a infância, controlada com o uso de xinafoato de salmeterol + propionato de fluticasona (25 µg/125 µg; 1 inalação 1x/dia). Há cinco anos, evoluiu com obstrução nasal recorrente e hiposmia. Inicialmente, foi avaliada pela equipe do Serviço de Otorrinolaringologia, realizou tomografia computadorizada de seios paranasais (TCS-PN) que evidenciou pólipos nasais bilaterais, desvio septal à esquerda e velamento pansiinal, compatível com o

diagnóstico de RSCcPN. Foi indicada e realizada PCENS, cuja histopatologia foi compatível com pólio inflamatório alérgico. No pós-operatório imediato, apresentou edema e hematoma em seio maxilar direito, além de cultura de secreção nasal positiva para *Enterobacter* spp., com resposta satisfatória à budesonida intranasal 400 µg/dia associada à lavagem nasal com mupirocina (5 vezes/dia). Após quatro meses, houve recidiva dos pólipos que se estenderam além do meato médio, sendo submetida a nova PCENS. À investigação etiológica, foram realizados testes do suor e genético para fibrose cística, ambos negativos. Encaminhada ao Serviço de Imunologia, foi confirmada sensibilização a *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, eosinofilia (1.103/mm³), IgE total = 460 UI/mL, além de níveis baixos de IgM (P3-P10). Após um período oligossintomática (aproximadamente 24 meses), evoluiu com episódios de agudização da rinossinusite, refratários ao tratamento medicamentoso convencional, complicando com pneumonia e exacerbação da asma. O tratamento clínico para asma e rinossinusite foram otimizados com fumarato de formoterol diidratado + dipropionato de beclometasona (6 µg/100 µg; 2 inalações 12/12h), além de montelucaste de sódio (10 mg; 1 comprimido 1x/dia) e lavagem nasal com solução de budesonida glicerinada 500 mL/dia. Recentemente, mesmo em uso das medicações nasais e, apesar da nova PCENS,

ainda apresentava agudização dos sintomas, com necessidade recorrente de antibioticoterapia e uso frequente de corticosteroide sistêmico (seis ciclos de 7-14 dias em seis meses). No último ano, o paciente apresentava-se sintomática, com predomínio dos sintomas nasais, refratários ao tratamento, além de velamento completo dos seios paranasais e de células etmoidais, estendendo-se às fossas nasais, com piora progressiva da qualidade de vida, quando foi indicado o uso de dupilumabe, apesar de não licenciado para RSCcPN nessa faixa etária. Iniciado com 300 mg via subcutânea (SC) a cada duas semanas. Após oito semanas, evoluiu com melhora significativa dos escores SNOT-22⁷, EVA (escala visual analógica)¹¹ e NPS (*nasal polyp score*)¹², mantendo a asma controlada pelo ACT (*asthma control test*)¹³ (Tabela 2 e Figura 1).

Discussão

Cerca de 90% dos pacientes apresentam RSCcPN mediada por resposta imune tipo 2, com eosinofilia e formação de IgE, além de infiltração eosinofílica significativa da mucosa e dos pólipos nasais. Há síntese de níveis elevados de citocinas tipo 2 como a proteína catiônica eosinofílica, eotaxina, IL-4, IL-5 e IL-13. Estas interleucinas possuem papel importante no mecanismo fisiopatológico das comorbidades associadas, inclusive da asma, que acomete até dois terços dos pacientes com RSCcPN, prejudicando o controle clínico e piorando a qualidade de vida desses pacientes¹⁴⁻¹⁵.

Na prática clínica, as evidências de inflamação tipo 2 são a associação com asma de início tardio e/ou com doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA), além de maior gravidade na apresentação da própria RSCcPN, com recorrência de pólipos após corticoterapia oral e/ou polipectomia. Outros parâmetros são eosinofilia, níveis elevados de IgE sérica e infiltrado eosinofílico à histopatologia dos pólipos^{16,17}.

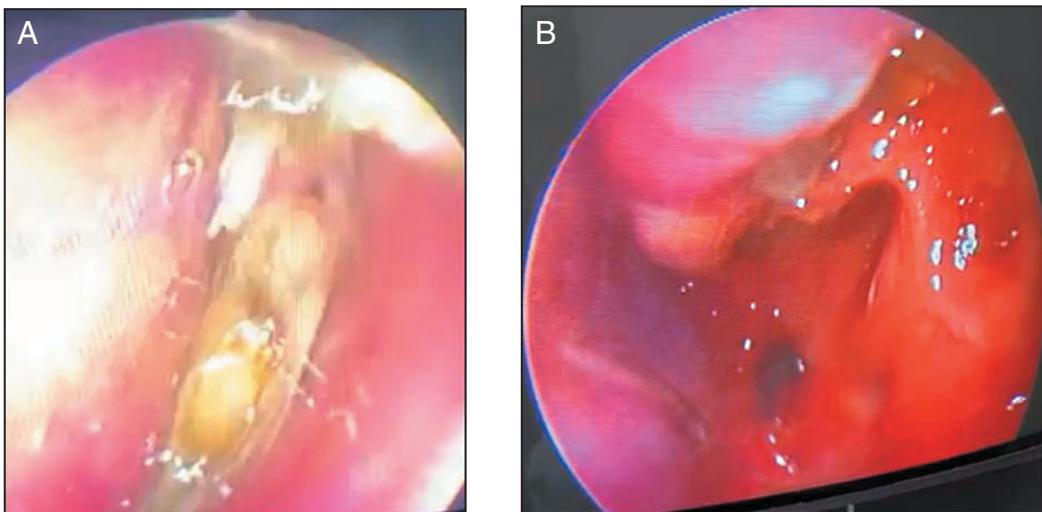
A abordagem terapêutica convencional da RSCcPN objetiva o controle do processo inflamatório nasal. Corticosteroide tópico intranasal e cursos repetidos de corticosteroide sistêmico podem ser necessários para os casos mais graves, acarretando efeitos colaterais por uso prolongado. Além disso, o tratamento cirúrgico é mais frequente pela recorrência dos pólipos¹⁶⁻¹⁷.

Recentemente, o uso de imunobiológicos tem sido indicado em pacientes com RSCcPN grave que apresentem evidências de inflamação tipo 2 (eosinofilia tecidual ≥ 10 cels/HPF ou eosinofilia sanguínea ≥ 250 cels/mcL ou IgE total ≥ 100 UI/mL). Nesse contexto, pacientes com RSCcPN que necessitem de cursos frequentes de corticoterapia sistêmica, com hipo/anosmia, associação com asma e redução significativa da qualidade de vida. O dupilumabe, por ser um anticorpo anti-IL-4/IL-13, tem indicação precisa para a RSCcPN. Vale enfatizar que é uma IgG4, cujo alvo é a IL-4R α , compartilhada pela IL-4 e IL-13, bloqueando a sinalização dessas e, consequentemente, atenuando a resposta inflamatória¹⁷⁻¹⁹.

Tabela 2

Escores para avaliação clínica e endoscópica nasal pré-dupilumabe e a cada aplicação (intervalo de 2 semanas) até 8 semanas de tratamento

Escores	Pré-dupilumabe	2 semanas	4 semanas	6 semanas	8 semanas
EVA	7,5	–	–	–	5
SNOT-22	41	50	41	44	27
ACT	25	25	25	25	25
NPS	6	8	–	–	6

**Figura 1**

Endoscopia nasal pré-dupilumabe (A) e após 8 semanas de tratamento (B)

Em 2016, Bachert e cols. avaliaram a eficácia do dupilumabe na RSCcPN, em indivíduos com mais de 18 anos, tratados com dose de ataque de 600 mg SC seguida de 300 mg a cada duas semanas. Os pacientes apresentaram melhora significativa do SNOT-22, do escore endoscópico e do escore tomográfico de pólipos nasais (NPS e *Lund-Mackay sinus* – LMS, respectivamente). Além disso, o uso do dupilumabe melhorou a função pulmonar e o controle da asma (ACT) no subgrupo de pacientes com asma¹⁹.

A partir dos resultados positivos desse estudo, foram realizados outros dois, multicêntricos, o SINUS-24 e o SINUS-52 (com 24 e 52 semanas de acompanhamento, respectivamente), que também demonstraram que o uso de dupilumabe em adultos ≥ 18 anos com RSCcPN grave reduziu de modo significativo os escores SNOT-22, NPS e LMS, com aumento do ACT, quando comparado ao placebo. Dessa forma, evidenciaram a eficácia do dupilumabe em pacientes com RSCcPN refratária aos tratamentos clínico e cirúrgico, inclusive, naqueles com asma associada²⁰.

No caso relatado, a paciente apresentava todos os critérios clínico-laboratoriais estabelecidos para o diagnóstico de RSCcPN com inflamação tipo 2 (Tabela 1, Figura 1)¹⁶. Evoluiu com piora clínica pro-

gressiva, caracterizada pela recorrência dos pólipos, refratários aos tratamentos clínico e cirúrgico, coexistência de asma não controlada, resultando em perda significativa da sua qualidade de vida. Considerando a gravidade do quadro clínico, especialmente pela recorrência dos pólipos e uso frequente de corticosteroides sistêmicos, optou-se por iniciar o dupilumabe, 300 mg SC a cada duas semanas, na tentativa de controlar o processo inflamatório nasal. Após oito semanas, evoluiu com melhora clínica significativa, corroborada pelos escores SNOT-22, EVA e NPS, mantendo a asma controlada pelo ACT (Tabela 2). A paciente não apresentou nenhum evento adverso durante o período.

Dessa forma, o dupilumabe tem se mostrado seguro e clinicamente eficaz no tratamento de doenças com resposta imune tipo 2, inclusive, da RSCcPN em adultos. Relatamos o caso de uma paciente adolescente (17 anos), com RSCcPN grave, que obteve controle clínico significativo, após oito semanas de uso do dupilumabe, na posologia licenciada para adultos com 18 anos ou mais. Logo, há necessidade de mais estudos que evidenciem tal eficácia em outras faixas etárias, evitando riscos futuros como o desenvolvimento de osteoporose e necrose óssea pelo uso frequente de corticosteroides sistêmicos.

Referências

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012;23:1-298.
2. Hox V, Bobic S, Callebaux I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology*. 2010;48(4):426-32.
3. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2004;18(1):15-21.
4. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(4):373-7.
5. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *Allergy Clin Immunol*. 1977;59(1):17-21.
6. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Jeremiah AA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
7. Kosugi EM, Chen VG, Fonseca VMG, Cursino VMP, Mendes Neto JA, Gregório LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT) - 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(5):663-9.
8. Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, Wiping W, Gevaert E, Krysco O. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):725-39.
9. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):187-96.
10. Trimarchi M, Indelicato P, Vinciguerra A, Bussi M. Clinical efficacy of dupilumab in the treatment of severe chronic rhinosinusitis: The first case outside of a clinical trial. *Clin Case Rep*. 2021;9:1428-32.
11. Shukla RH, Nemadé SV, Shinde KJ. Comparison of visual analogue scale (VAS) and the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) score in evaluation of post septoplasty patients. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;6(1):53-8.
12. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Donal MD, Lanza C, Nradley MD, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(5 Supp):S31-S80.
13. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D’Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-66.
14. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1431-40.
15. Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: The role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient’s quality of life. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(10):1267-79.
16. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
17. Anselmo-Lima W, Tamashiro E, Romano FR, Miyake MM Roithmann R, Kosugi EM, et al. Guideline for the use of immunobiologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in Brazil. *Braz J Otorhinolaringol*. 2021 [Article in press].
18. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28:139-50.
19. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyg Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(5):469-79.
20. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.

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

Correspondência:

Caroline Pinto Pássaro
E-mail: carolinepassaro@gmail.com

The Peruvian Association of Patients with Hereditary Angioedema and COVID-19 vaccination

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):300-1.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220032>

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, potentially life-threatening disorder characterized by cutaneous and submucosal swelling attacks.¹ The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has spread rapidly worldwide, and it can lead to death from respiratory failure or multi-organ compromise.² Vaccines against COVID-19 could cause adverse reactions or trigger HAE attacks in patients. The main objective of this study was to describe the features of adverse reactions following COVID-19 vaccination in patients with HAE.

We included 16 patients of the Peruvian Association of Patients with HAE, of whom 14 were women and 2 were men. Participants signed an informed consent form and completed a questionnaire about HAE history, COVID-19 infection, and COVID-19 vaccination. Mean patient age was 26.3 years (age range: 18-64 years). Eleven participants had HAE type I, and 5 had HAE with normal C1 inhibitor (HAE-nC1-INH). Genetic diagnosis was positive in 11 patients (2 FXII and 9 SERPING1) and unknown in 5. Patients with unknown mutations were only included in the study if they met the following criteria: clinical symptoms consistent with HAE with C1 inhibitor (HAE-C1-INH); presence of hormonal, trauma, and/or stress triggers; normal levels of C1-INH and C4; good response to tranexamic acid or danazol prophylaxis; and absence of mutations in FXII, plasminogen (PLG), angiopoietin-1 (ANGPT1), kininogen (KNG1), and SERPING1.

Before receiving the COVID-19 vaccine, 10 of 16 patients reported having mild to moderate attacks once a month, and 13 of 16 patients reported the abdomen as the most frequent region. Five had COVID-19 infection without worsening HAE crisis.

Fourteen patients received Pfizer®, 1 patient received AstraZeneca®, and 1 patient received Sinopharm®. After the first (11/16) and second (7/16) doses, patients had general discomfort, fatigue, headache, fever, and pain at the site of administration; some patients took acetaminophen, with good symptom control. There were 14 HAE crisis in total, 9 of which (65%) began after 24 hours of vaccine administration. The most frequent attacks were facial and upper airway angioedema, followed by abdominal crisis. Three patients had attacks only after the first dose; these patients received pre-treatment and did not have any attacks after the second dose. Four patients had a crisis only after the second dose; none were taking prophylaxis. Three patients had attacks after both doses and had not received any medication for prophylaxis.

Regarding the first dose, 3 of 16 patients had received short-term prophylaxis (2 tranexamic acid and 1 danazol), and 2 of them did not have attacks (1 with tranexamic acid and the other with danazol). Seven of 16 patients had a HAE crisis, of whom 6 were women and 1 was a man. Five of these 6 women had attacks during their menstrual period (range: 1 day before to 4 days after the beginning of menstruation). They reported worsening HAE crises during their periods. Three of 7 patients with mild/moderate HAE attacks did not receive treatment, and the crisis lasted from 48 to 72 hours. The remaining 4 patients, all women with moderate/severe attacks, received specific treatments: 1 received icatibant (facial and tongue edema; attack remission in 24 h); 2 received high doses of tranexamic acid (facial and hand edema; attack remission in 72 h); and 1 received ecallantide (pharynx edema and difficulty to swallow; attack remission in 24 h).

Regarding the second dose, 9 of 16 patients received short-term prophylaxis (500 mg tranexamic acid, 3 times a day, 5 days pre- and post-vaccination), and none of them had a crisis. Seven patients without prophylaxis had moderate/severe angioedema attacks, which began 3 to 48 hours after vaccine administration. Only 1 patient had severe abdominal crisis, 5 days after receiving the vaccine. Five of 7 patients received treatment: 1 received icatibant (facial and tongue edema; attack remission in 24 h), and 4 were treated with high doses of tranexamic

acid (abdominal crisis and hands edema; attack remission in 96 h on average).

We conclude the following:

- Patients with HAE-C1-INH deficiency or HAE-nC1-INH may experience angioedema attacks after COVID-19 vaccination.
- The administration of COVID-19 vaccines during the menstrual period may induce HAE attacks. A possible recommendation would be to not administer COVID-19 vaccination immediately before or during the menstrual period.
- Patients with HAE included in this study had a positive response to prophylaxis with tranexamic acid.
- Specific treatments should be available to treat angioedema attacks after COVID-19 vaccination.
- The benefits of COVID-19 vaccination outweigh the risks of possible adverse events.
- To our knowledge, the present study has new findings. Further studies assessing COVID-19 vaccination in patients with HAE are needed.

References

1. Grumach AS, Goudouris E, Dortas Junior S, Marcelino FC, Alonso MLO, et al. COVID-19 affecting hereditary angioedema patients with and without C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):508-10.
2. XuY, Liu S, ZhangY, ZhiY. Does hereditary angioedema make COVID-19 worse? *World Allergy Organ J.* 2020 Sep;13(9):100454.

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

Oscar Manuel Calderon

Allergy Service, ACARE/UCARE, SANNA el Golf, San Isidro, Lima, Perú. Peruvian Society of Allergy, Asthma and Immunology (SPAAL). Especialista en Alergia y Asma.

Diagnóstico diferencial entre a anafilaxia induzida por exercícios e a urticária colinérgica

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):302-3.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220033>

Prezado Editor,

No passado tanto a urticária colinérgica quanto a anafilaxia induzida por exercícios eram denominadas de urticárias físicas. Atualmente, a urticária colinérgica pertence a um grupo chamado de urticárias crônicas induzidas, e a anafilaxia induzida por exercícios fica separada junto a outras condições inerentes ao próprio indivíduo, numa resposta adversa à prática de exercícios aeróbicos¹.

A prevalência da anafilaxia induzida por exercícios é estimada em aproximadamente 3% do total de anafilaxias, e a urticária colinérgica em 5% do total das urticárias crônicas, e 30% das urticárias crônicas induzidas². A etiopatogenia de ambas ainda é desconhecida, embora tenham em comum uma maior hiper-reactividade desgranulatória citoplasmática mastocitária³.

Apresentações clínicas distintas

Os exercícios aeróbicos podem desencadear quatro diferentes modalidades de anafilaxia (Tabela 1). As principais diferenças entre a anafilaxia induzida por exercícios e a urticária colinérgica estão listadas na Tabela 2¹⁻³.

Os exercícios aeróbicos são agradáveis, seguros, e saudáveis, e, portanto, devem ser sempre encorajados. A dessensibilização física com exercícios escalonados pode ser bem sucedida e ocasionalmente proposta⁴.

Com a prática universal de exercícios aeróbicos e de numerosos esportes, torna-se cada vez mais necessária a atualização das chamadas “alergias físicas”⁵.

Tabela 1
Anafilaxia induzida por exercícios

Sem dependência alimentar/Primária/Idiopática

Com dependência alimentar IgE específica

Com dependência alimentar sem IgE específica

Com dependência medicamentosa

Tabela 2
Anafilaxia induzida por exercícios e urticária colinérgica

Características	Anafilaxia induzida por exercícios	Urticária colinérgica
Sintomas e sinais	Ruborização, quentura, astenia, prurido difuso, urticária com urticas grandes e coalescentes, angioedema, sintomas gastrointestinais, hipotensão arterial, sincope, edema laríngeo, anafilaxia, e raramente asma. História clínica muito importante na suspeita diagnóstica	Urticária com urticas pequenas e puntiformes (1-3 mm de diâmetro), exibindo uma reação adjacente eritematosa e coalescente (aspecto de “ovo frito”), induzida ativamente por exercícios e/ou passivamente pelo aumento da temperatura corporal (banhos quentes/banheira de Hubbard, roupas pesadas, comidas condimentadas, e estresse emocional)

Tabela 2 (continuação)

Anafilaxia induzida por exercícios e urticária colinérgica

Características	Anafilaxia induzida por exercícios	Urticária colinérgica
Risco de anafilaxia	Muito comum	Extremamente raro
Testes de provocação	Exercícios em esteira por 30 minutos após a ingestão de alimentos ou medicamentos suspeitos	Exercícios em esteira por 30 minutos, seguidos de aquecimento passivo, induzindo um aumento da temperatura corporal (geralmente menor do que 1 °C). Pode ser, portanto, considerada uma variante de urticária induzida pelo calor
Conduta	Afastar alergia alimentar associada. Dosar a triptase sérica basal. Exercícios sempre acompanhados, e próximos de Emergências Hospitalares. Bracelete com alerta médico. Portar celular ativado. Não exercitar-se 4-6 horas após alimentar-se ou ingerir anti-inflamatórios não hormonais. Evitar exercícios aeróbicos quando o clima estiver muito frio, quente ou úmido. Cessar o exercício imediatamente após o início dos sintomas. Omalizumabe pode ser indicado nos casos refratários	Tratamento sintomático com os anti-histamínicos não sedantes de segunda geração. Aumentar, caso necessário, a dose destes anti-histamínicos até quatro vezes a posologia usual. Omalizumabe pode ser indicado nos casos refratários
Necessidade de epinefrina autoinjetável	Sim	Não
Prognóstico em longo prazo	Bom	Bom

Referências

1. Geller M. Diagnostic and therapeutic approach in patients with exercise-induced anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy.* 2016;3:181-8.
2. Geller M. Clinical management of exercise-induced anaphylaxis and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:2209-14.
3. Geller M. Anafilaxia por Exercício Dependente ou não de Alimentos. LER: Livro Eletrônico de Referência, ASBAI; 2021.
4. Feldweg AM. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis, diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:283-8.

5. Geller M. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis without IgE sensitivity-A rare challenging condition. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2021;5(4):435-6.

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

Mario Geller

Diretor da Clínica Geller de Alergia e Imunologia. Membro Titular e Diretor da Secção de Medicina da Academia de Medicina do Rio de Janeiro. Master of the American College of Physicians.

Regionais da ASBAI – Biênio 2021/2022

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Iramirton Figueiredo Moreira
Secretária: Nathalia Maria da Mota Souza
Tesoureiro: Sidney Souteban Maranhão Casado
Avenida Aryosvaldo Pereira Cintra, 239 –
Gruta de Lourdes
57052-580 – Maceió – AL
Tel.: (82) 3338.5154

Amazonas

Presidente: Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Secretária: Nádia de Melo Betti
Tesoureira: Paola Lizane Bazílio Dalmácio Ricci
Av. Jorn. Umberto Calderaro, 455 – sala 1012
69057-015 – Manaus – AM
Tel.: (92) 4101.3355 / 3584.3863

Bahia

Presidente: Leila Vieira Borges Trancoso Neves
Secretária: Cláudia Plech Garcia Barbosa
Tesoureira: Paula Dantas Meireles Silva
Av. Antonio Carlos Magalhães, 771 – Itagara
40280-000 – Salvador – BA
Tel. (71) 3616.6130

Ceará

Presidente: Liana Maria Jucá Bezerra
Secretária: Nathalia Siqueira Robert de Castro
Tesoureira: Lorena Viana Madeira
Avenida Don Luis, 1200 - Sala 1417
Torre I Pátio Don Luis – Meireles
60160-2300 – Fortaleza – CE
Tel.: (85) 4011.2767

Distrito Federal

Presidente: Marta de Fátima R. da C. Guidacci
Secretária: Fernanda Casares Marcelino
Tesoureira: Denise Costa Camões Laboissière
SEPSUL 715/915 Edif. Pacini Bloco D Sala 504
70390-155 – Brasília – DF
Tel.: (61) 3345.8001 (61) 99146.3295

Espírito Santo

Presidente: Joseane Chiabai
Secretária: Fernanda Lugão Campinhos
Tesoureira: Magna Patrícia Saiter Coutinho
Rua Henrique Moscoso, 531 – Praia da Costa
29101-345 – Vila Velha – ES
Tel.: (27) 3329.4180

Goiás

Presidente: Germana Pimentel Stefani
Secretária: Gina Kimié Iwamoto
Tesoureiro: Lucas Reis Brom
Rua 120, 276, Setor Sul
74085-450 – Goiânia – GO
Tel.: (62) 3278.2690

Maranhão

Presidente: Annie Mafra Oliveira
Secretária: Édyla Cristina Carvalho Ribeiro
Tesoureira: Newlena Luzia L. Felício Agostinho
Av. Colares Moreira, Ed. Office Tower, Sala 426 -
Quadra 2 Jd. Renascença
65075-060 – São Luis – MA
Tel.: (98) 98350.0104

Mato Grosso

Presidente: Luiz Augusto Pereira Inez de Almeida
Secretária: Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Tesoureiro: Joel Marcos Pereira
Rua Mal. Floriano Peixoto, 39 – Centro Norte
78005-210 – Cuiabá – MT
Tel.: (65) 3623.9337 / (65) 99602.6535

Mato Grosso do Sul

Presidente: Leandro Silva de Britto
Secretário: Adolfo Adami
Tesoureira: Stella Arruda Miranda
Rua Gonçalves Dias, 724 - Jardim São Bento
79004-210 – Campo Grande – MS
Tel.: (67) 98479.5481

Minas Gerais

Presidente: Patsy Luciana V. Lanza França
Secretária: Dora Inês Orsini Costa Val
Tesoureira: Ingrid Pimentel C.M. de Souza Lima
Rua Princesa Isabel, 246 – Sala 206 – Centro
35700-021 – Sete Lagoas – MG
Tel.: (31) 3247.1600

Pará

Presidente: Bianca da Mota Pinheiro
Secretária: Maria da Nazaré Furtado Cunha
Tesoureira: Nathalia Barroso Acatauassu Ferreira
Rua da Municipalidade, 985 – Sala 1710 –
Edifício Mirai Offices – Bairro Umarizal
66050-350 – Belém – PA
Tel. (91) 3353.7424

Paraíba

Presidente: Renata de Cerqueira P. Correa Lima
Secretária: Catherine Solany Ferreira Martins
Tesoureira: Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Rua Professora Maria Sales, 554
58039-130 – João Pessoa – PB
Tel.: (83) 3222.6769

Paraná

Presidente: Elizabeth Maria Mercer Mourão
Secretária: Cristine Secco Rosário
Tesoureiro: Marcelo Jefferson Zella
Rua Bruno Filgueira, 369 Conj. 1005
80440-220 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 3243.1062

Pernambuco

Presidente: Ana Caroline C. Dela Bianca Melo
Secretária: Dayanne Mota Veloso Bruscky
Tesoureira: Adriana Azoubel Antunes
Rua Cardenal Arcoverde, 267 – Graças
52011-240 – Recife – PE
Tel.: (81) 98252.2963

Piauí

Presidente: Giordana Portela Lima
Secretário: Daniel Bruno Airemoraes Sousa
Tesoureira: Luiza Maria Damásio da Silva
Rua Aviador Irapuan Rocha, 1430 – Jockey
64049-470 – Teresina- PI
Tel.: (86) 3301.2510

Rio de Janeiro

Presidente: Claudia Soído Falcão do Amaral
Secretário: Mara Morelo Rocha Félix
Tesoureira: Maria Luiza Oliva Alonso
Rua Siqueira Campos, 43 – Salas: 927/928 –
Copacabana
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2256.4256

Rio Grande do Norte

Presidente: Roberto César da Penha Pacheco
Secretário: Fernando Antonio Brandão Suassuna
Tesoureira: Eliane Paiva de Macêdo Oliveira
Rua Jundiaí, 522 – Tirol
59020-120 – Natal – RN
Tel.: (84) 3222.6725 / 99431.9077

Rio Grande do Sul

Presidente: Luciane Failace Antunes de Oliveira
Secretária: Helena Fleck Velasco
Tesoureira: Betina Schmitt
Pça Dom Feliciano, 39 - cj. 503 - Centro Histórico
90020-160 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 99966.0253 / (51) 3395.4370

Santa Catarina

Presidente: Cláudia dos Santos Dutra Bernhardt
Secretária: Maria das Graças Martins Macias
Tesoureira: Leda das Neves Almeida Sandrin
Rua Lauro Muller, 110 - 1º Andar – Centro
88330-006 – Itajaí – SC
Tel.: (47) 3348.7324 / (47) 98415.9301

São Paulo

Presidente: Gustavo Falbo Wandalsen
Secretária: Veridiana Aun Rufino Pereira
Tesoureira: Rosana Camara Agondi
Av. Prof. Ascendino Reis, 455 – Vila Clementino.
04027-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5575.6888

Sergipe

Presidente: Jackeline Motta Franco
Secretária: Camila Budin Tavares
Tesoureira: Maria Eduarda Cunha P. de Castro
Avenida Min. Geraldo Barreto Sobral, 2131 -
Salas 605-606 – Jardins
49026010 – Aracaju – SE
Tel.: (79) 3249.1820

Tocantins

Presidente: Raquel P. de Carvalho Baldaçara
Secretária: Edna Cláudia Mendes Barbosa
Tesoureira: Lorena Carla Barbosa Lima Lucena
Quadra ACSU 40 (401 Sul) – Av. Joaquim Teotônio
Segurado, s/nº - S. 1005 - cj. 1 - Ed. Espaço Médico
77015-550 – Palmas – TO
Tel.: (63) 3217.7288

**Informação, serviços e atualização
para o profissional da área de
ALERGIA e IMUNOLOGIA**



**www.
asbai.
org.br**



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br