

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 6 • Número 3 • Julho-Setembro 2022

6/3

■ EDITORIAL

Asma na infância: a adesão ao tratamento é fundamental para atingir-se o controle?

■ ARTIGO ESPECIAL

Atualização em reações de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais –
Parte 1: definições, farmacologia, epidemiologia, fisiopatologia e fatores genéticos

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Reações adversas aos anticorpos monoclonais para doenças alérgicas

Aspectos evolutivos dos fenômenos imunopatológicos com ênfase na COVID-19

Inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Qualidade de vida de acordo com o controle e gravidade da asma em pacientes pediátricos

Mudanças na sazonalidade de polens de *Poaceae* em Curitiba

Avaliação da adesão ao tratamento da asma em crianças: a influência do atendimento especializado

Anafilaxia durante o primeiro ano de vida em pacientes com alergia à proteína do leite de vaca

Dificuldades do diagnóstico de rinite alérgica em lactentes: revisão sistemática

Associations between house dust mites and prevalence of asthma and allergic rhinitis among school-age adolescents in the south of Brazil

Análise da qualidade de vida em pacientes pediátricos com alergia alimentar

Rinite vasomotora e rinorreia: um possível papel para o efeito anticolinérgico da amitriptilina

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Síndrome de Melkersson-Rosenthal como diagnóstico diferencial de edema labial

Pneumonite de hipersensibilidade na infância

Can SARS-CoV-2 trigger a food allergy?

■ CARTA AO EDITOR

Poluição ambiental, saúde pública e opções de matriz energética



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



É usufrua das seguintes vantagens:

- O nome e endereço na sessão "Procure seu Especialista" (Relação dos associados com Título de Especialista pela ASBAI e quites com a entidade).
- Descontos no Congresso Brasileiro e em todos os eventos promovidos pela ASBAI.
- Afiliação à World Allergy Organization (WAO).
- Acesso à Universidade ASBAI (Educação Médica Continuada on-line).
- Acesso on-line à revista "Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia".
- Acesso a boletins informativos.
- Representatividade de seus interesses junto à AMB/CFM e outras entidades médicas.
- Defesa coletiva dos interesses e direitos da especialidade.
- Suporte com informações e orientação em casos de conflitos e dúvidas na prática da especialidade.

Encaminhe sua proposta de associação utilizando o formulário no site:

www.asbai.org.br



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Julho-Setembro 2022

Volume 6, Número 3

Editorial / Editorial

- Asma na infância: a adesão ao tratamento é fundamental para atingir-se o controle?..... 305
Childhood asthma: is adherence to treatment essential for achieving control?
 DIRCEU SOLÉ

Artigo Especial / Special Article

- Atualização em reações de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais –
 Parte 1: definições, farmacologia, epidemiologia, fisiopatologia e fatores genéticos 307
*Update on hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs –
 Part 1: definitions, pharmacology, epidemiology, pathophysiology, and genetics*
 MARCELO VIVOLO AUN, ROSANA CÂMARA AGONDI, DIOGO COSTA LACERDA,
 ULLISSIS PÁDUA MENEZES, MARIA INÊS PERELLÓ, ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES,
 ANA CAROLINA D'ONOFRIO-SILVA, TÂNIA MARIA GONÇALVES GOMES,
 LUIZ ALEXANDRE RIBEIRO DA-ROCHA, DENISE NEIVA SANTOS DE AQUINO,
 FERNANDA CASARES MARCELINO, GLADYS QUEIROZ, MARIA FERNANDA MALAMAN,
 INÊS CRISTINA CAMELO-NUNES, MARA MORELO ROCHA FELIX

Artigos de Revisão / Review Articles

- Reações adversas aos anticorpos monoclonais para doenças alérgicas 318
Adverse reactions to monoclonal antibodies in allergic diseases
 SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, ALDO JOSÉ FERNANDES COSTA,
 MARTA DE FÁTIMA RODRIGUES DA CUNHA GUIDACCI, FILIPE W. SARINHO,
 FARADIBA SARQUIS SERPA, EDUARDO COSTA SILVA, JOÃO NEGREIROS TEBYRIÇA,
 NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO, NORMA DE PAULA M. RUBINI, RÉGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS
- Aspectos evolutivos dos fenômenos imunopatológicos com ênfase na COVID-19 325
Evolutionary aspects of immunopathological phenomena with emphasis on COVID-19
 SELMA GIORGIO, PEDRO HENRIQUE GALLO-FRANCISCO

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 Moraes, 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 de Revisão / Review Articles

- Inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica 331
JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis
LUIZA DE BORTOLLI NOGUEIRA, DÉBORA CARLA CHONG-SILVA,
NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO, HERBERTO JOSÉ CHONG-NETO

Artigos Originais / Original Articles

- Qualidade de vida de acordo com o controle e gravidade da asma em pacientes pediátricos atendidos em um hospital em Belém do Pará 344
Quality of life according to asthma control and severity in pediatric patients at a hospital in Belém do Pará, north of Brazil
MARIA EMILIA DA SILVA COELHO, GABRIELE ARJA DE ABREU, MARIANE CORDEIRO ALVES FRANCO,
JOSÉ TADEU COLARES MONTEIRO, LILIAN FRANÇA DOS SANTOS MONTEIRO PEREIRA
- Mudanças na sazonalidade de polens de *Poaceae* em Curitiba 354
Seasonal changes in Poaceae pollen counts in Curitiba, south of Brazil
JULIANA FRANCIS DE CAMARGO, RICARDO H. M. GODOI, CRISTINE SECCO ROSÁRIO,
NELSON AUGUSTO ROSARIO
- Avaliação da adesão ao tratamento da asma em crianças: a influência do atendimento especializado 360
Assessment of asthma treatment adherence in children: the influence of specialized care
RAFAEL AURELIANO SERRANO, ISABELA GRAZIA DE CAMPOS, BÁRBARA PADILHA ARONI,
JESSÉ LANA, CARLOS ANTÔNIO RIEDI, HERBERTO JOSE CHONG-NETO,
DÉBORA CARLA CHONG-SILVA, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO
- Anafilaxia durante o primeiro ano de vida em pacientes com alergia à proteína do leite de vaca 369
Anaphylaxis during the first year of life of infants with cow's milk protein allergy
GIOVANNA HERNANDES Y HERNANDES, LARISSA MARINOVICH, ROSANE VIEIRA,
CYNTHIA MAFRA FONSECA DE LIMA, CLEONIR DE MORAIS LUI BECK,
ANTONIO CARLOS PASTORINO, ANA PAULA BELTRAN MOSCHIONE CASTRO
- Dificuldades do diagnóstico de rinite alérgica em lactentes: revisão sistemática 376
Difficulties in diagnosing allergic rhinitis in infants: a systematic review
JULIANA ASFURA PINTO RIBEIRO, ALANA FERRAZ DINIZ,
GEORGIA VÉRAS DE ARAUJO, EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO
- Associations between house dust mites and prevalence of asthma and allergic rhinitis among school-age adolescents in the south of Brazil 383
Associações entre ácaros da poeira domiciliar e prevalência de asma e rinite alérgica em adolescentes em idade escolar no sul do Brasil
CALEBE FERNANDO JUCHEM, GUILHERME LIBERATO DA-SILVA, LIANA JOHANN
- Análise da qualidade de vida em pacientes pediátricos com alergia alimentar 390
Quality of life assessment in pediatric patients with food allergy
ANALICE VAL DE PAULA, LÍDIA LACERDA GUIMARÃES, LETICIA LUISA MATTOS,
LUIZA ELIAN REIS, ÉRICA GODINHO MENEZES, WILSON ROCHA FILHO
-

Artigos Originais / Original Articles

- Rinite vasomotora e rinorreia: um possível papel para o efeito anticolinérgico da amitriptilina 404
Vasomotor rhinitis and rhinorrhea: a possible role for the anticholinergic effect of amitriptyline
FRANCISCO MACHADO VIEIRA

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Síndrome de Melkersson-Rosenthal como diagnóstico diferencial de edema labial 409
Melkersson-Rosenthal syndrome as a differential diagnosis of lip swelling
LUIZ FERNANDO BACARINI LEITE, GABRIELA FAVARIN SOARES, LARISSA NEVES SILVA,
ANDREZZA GONÇALVES FIGUEIRA, WILMA CARVALHO NEVES FORTE
- Pneumonite de hipersensibilidade na infância 413
Hypersensitivity pneumonitis in childhood
ANNE CAROLINE BROSKA, FERNANDA LORENA SOUZA, JENNYFER K. KLEIN OTTONI GUEDES,
BÁRBARA PADILHA ARONI, RAFAEL AURELIANO SERRANO, JESSÉ VINÍCIUS LANA,
GABRIELA CRISTINA FERREIRA BORGES, GILIANA SPILERE PERUCHI, CARLOS ANTÔNIO RIEDI,
HERBERTO JOSÉ CHONG-NETO, DÉBORA CARLA CHONG-SILVA, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO
- Can SARS-CoV-2 trigger a food allergy? 418
O SARS-CoV-2 poderá ser um trigger para desenvolver uma alergia alimentar?
INÉS FALCÃO, LEONOR CUNHA

Carta ao Editor / Letter to the Editor

- Poluição ambiental, saúde pública e opções de matriz energética 421
Environmental pollution, public health and energy matrix options
YARA ARRUDA MARQUES FIGUEIREDO MELLO





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2021/2022

Presidente

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

1° Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

2° 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 Mafra Fonseca de Lima (SP)

Suporte Executivo

José Roberto Colchibachi (SP)

Henrique Ataíde 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

Immunology Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

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

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

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

Alfeu Tavares França

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

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

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

Antonio Abilio Motta

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

Antônio Carlos Pastorino

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

Ataulpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

Edécio Cunha Neto

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

Eduardo Costa de Freitas Silva

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

Eli Mansour

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

Eliana Cristina Toledo

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

Emília Faria

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

Faradiba Sarquis Serpa

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

Fátima Rodrigues Fernandes

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

Flávio Sano

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

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

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

Javier Mallo

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriçá

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín Sastre Dominguez

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

Jorge Kalil

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

José E. Rosado Pinto

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Luiz de Magalhães Rios

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

Luis Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luis Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goiânia, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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

**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 Ruge 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 Vívol Aun
Maria Fernanda Malaman
Maria Inês Perelló Lopes Ferreira
Paula Wanderley Leva Martin
Tânia Maria Tavares Gonçalves
Ullissis Pádua de Menezes

Alergia Alimentar

Jackeline Motta Franco*
Ana Carolina Rozalem Reali**
Ana Paula Beltran Moschione Castro
Ariana Campos Yang
Bárbara Luiza de Brito Cançado**
Fabiane Pomiecinski
Germana Pimentel Stefani
Ingrid Pimentel C. Magalhães Souza Lima
José Carlison 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
(Imunossenescência)**

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros*
Antonio Abílio Motta
Fernando Monteiro Aaestrup
José Laerte Boechat Morandi
Maria Elisa Bertocco Andrade
Maria Leticia 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 Figueredo
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
Ataualpa 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 Soído Falcão do Amaral
Danielle Kiertsman Harari
Dayanne Mota Veloso Bruscky**
Eliane Miranda da Silva
Julianne Alves Machado
Juliano José Jorge
Livia 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
Fabiola 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 Moraes 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 Sevciovic 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 Cecilia 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 Vêras 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

Provas Diagnósticas

Herberto 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

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 Leticia Freitas Silva Chavarria
Priscila Megumi Takejima
Simone Valladão Curi

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 Leticia 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
Herberto 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 Aín
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 Wandalsen
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 de 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 Leticia 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.aaai-asbai.org.br. Após análise dos editores, chefe ou associados, os estudos selecionados serão encaminhados para dois revisores com *expertise* no tema, segundo a lista de revisores da revista. Caso seja necessário, um terceiro revisor poderá ser acionado para emitir seu parecer.

Afiliações: os autores devem designar suas afiliações na seguinte ordem: instituição, cidade, estado e país. Estas devem ser numeradas por ordem de aparecimento, e seus números devem vir sobrescritos nos nomes dos autores correspondentes.

Declaração de conflitos de interesse: todos os autores devem declarar seus conflitos de interesse e os financiamentos relacionados ao estudo realizado.

Registro de ensaios clínicos: os estudos nacionais deverão estar registrados na Plataforma Brasil, e os internacionais em instituições correspondentes.

Direitos autorais: os autores assinarão a transferência de direitos autorais por ocasião da publicação de seu trabalho. O autor responsável deve informar e-mail, telefone e endereço completo para contato.

TIPOS DE ARTIGO

Editoriais: são artigos em que o Editor ou Editores Associados convidam *experts* para escreverem sobre temas específicos.

Artigos de revisão: são artigos que incluem avaliação crítica e ordenada da literatura, em relação a temas de importância clínica, com ênfase em causa e prevenção de doenças, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Metanálises são incluídas nesta categoria. Artigos de revisão podem ser submetidos de duas formas: (1) profissionais de reconhecida experiência são convidados a escrever sobre assuntos de interesse especial para os leitores; ou (2) autores podem submeter proposta de artigo de revisão ao Conselho Editorial, com roteiro; se aprovado, o autor poderá desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Os artigos de revisão são limitados a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. Referências bibliográficas deverão ser atuais e em número mínimo de 30.

Artigos originais: são artigos que relatam estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa experimental. O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder a 30.

Comunicações Clínicas e Experimentais Breves: o número de palavras deve ser inferior a 2.000, excluindo referências e tabelas. O número máximo de referências é 15. Recomenda-se não incluir mais de duas figuras. Esta seção inclui os relatos de casos e estudos clínicos e experimentais que trazem informações novas e relevantes, mas que são preliminares ou sucintas.

Estudos clínicos e experimentais desta seção: devem ser estruturados da mesma forma dos artigos originais. **Relatos de casos:** tratam de pacientes ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. O manuscrito deve ser estruturado nos tópicos: introdução, relato do caso e discussão. O texto é composto por uma introdução breve que situa o leitor quanto à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s); por um relato resumido do caso; e por comentários que discutem aspectos relevantes e comparam o relato com a literatura.

Cartas ao editor: devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no AAAI, mas podem versar sobre outros temas médicos de interesse geral. Também são bem-vindos comunicados de investigação de assuntos relevantes, cujo conteúdo não seja suficientemente desenvolvido para ter sua publicação como artigo original. Recomenda-se tamanho máximo de 1.000 palavras, incluindo referências bibliográficas, que não devem exceder a seis. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

Artigos especiais: são textos não classificáveis nas categorias acima, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância para o manejo de pacientes alérgicos e/ou com imunodeficiência. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto a referências bibliográficas.

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

FORMATO E CONTEÚDO

FORMATO

Orientações gerais

O artigo para publicação – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, atualização de 2010 (<http://www.icmje.org>).

Extensão e apresentação

O artigo completo (original e de revisão) não deve exceder 25 laudas de papel tamanho A4 (21 cm x 29,7 cm), escritas em letra Times New Roman de tamanho 12, espaço duplo entre linhas. Se o revisor considerar pertinente, poderá sugerir ao autor a supressão de gráficos e tabelas, ou mesmo condensação de texto. As seções devem obedecer à seguinte ordem: texto do artigo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), e legendas das figuras. As figuras serão submetidas separadamente (cada figura completa, com título e notas de rodapé).

Título e autores

Um bom título permite aos leitores identificarem o tema e ajuda aos centros de documentação a catalogar e a classificar o material. O conteúdo do título deverá descrever de forma concisa e clara o tema do artigo. O uso de títulos demasiados gerais, assim como de abreviaturas e siglas, deve ser evitado. Devem ser citados como autores somente aqueles que participaram efetivamente do trabalho. Consideramos salutar que os responsáveis pelo artigo identifiquem a atuação de cada um dos autores na confecção do trabalho. Lembramos que podem ser considerados autores aqueles que cumprem as seguintes tarefas: 1 - concebem e planejam o projeto, assim como analisam e interpretam os dados; 2 - responsabilizam-se pela execução e supervisão da maior parte dos procedimentos envolvidos no trabalho; 3 - organizam o texto ou revisam criticamente o conteúdo do manuscrito.

Resumo e palavras-chave (descritores)

Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. Deve ser escrito em voz impessoal e NÃO deve conter abreviaturas ou referências bibliográficas. Resumo em artigos originais deve conter até 300 palavras e ser estruturado nas seguintes seções: Introdução (Incluindo Objetivo), Métodos, Resultados, Conclusões. De forma semelhante, o abstract deve ser estruturado em: Introduction (Including Objective), Methods, Results e Conclusions. Artigos de revisão, relatos de casos e artigos especiais têm resumo e abstract de até 250 palavras, mas os mesmos não precisam ser estruturados em seções. Editoriais e Cartas ao Editor não requerem resumo. Abaixo do resumo, fornecer três a seis descritores científicos, que são palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar descritores integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde" elaborada pela BIREME (www.bireme.org) e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br/>). Utilizar a lista de "Medical Subject Headings", publicada pela U.S. National Library of Medicine, do National Institute of Health, e disponível em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Descritores também poderão ser acessados no próprio site do AAI, no passo 4 da submissão.

Contribuição dos autores

Seção obrigatória para artigos com mais de seis autores e optativa para os demais. A contribuição específica de cada um dos autores para o estudo deverá ser informada nesta seção, identificando cada autor por suas iniciais. Um autor pode contribuir com um ou mais aspectos do estudo.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria.

CONTEÚDO**Orientações sobre conteúdo de seções específicas****Resumos****Resumo em artigo original**

Resumos em artigos originais são estruturados em seções e devem ter no máximo 300 palavras.

Introdução (incluindo o objetivo): informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais. Definir qual foi o objetivo principal e informar os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos.

Resumo em artigos de revisão

Resumos em artigos de revisão não são estruturados em seções. O resumo deve ter no máximo 250 palavras, e o texto do mesmo deve incluir aspectos como: fazer uma apreciação geral do tema; informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se ela enfatiza algum aspecto em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico; descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados; informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações; informar os principais resultados da revisão da literatura; apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas.

Resumo em relatos de casos

Resumos em relatos de casos não são estruturados em seções. O resumo deve ter no máximo 250 palavras, e o texto do mesmo deve incluir aspectos como: informar por que o caso merece ser publicado, com ênfase nas questões de raridade, ineditismo ou novas formas de diagnóstico e tratamento; apresentar sinteticamente as informações relevantes do caso; descrever as conclusões sobre a importância do relato para a comunidade médica e as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Resumo em artigos especiais

Resumos de artigos especiais não são estruturados em seções. O resumo deve ter no máximo 250 palavras, e o texto do mesmo deve incluir os aspectos mais relevantes do artigo e sua importância no contexto do tema abordado.

Texto**Texto de artigos originais**

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

Introdução: deverá ser curta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

Métodos: devem descrever a população estudada, a amostra, critérios de seleção, com definição clara das variáveis e análise estatística detalhada, incluindo referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes que permitam a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição à que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já existentes na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

Texto de artigos de revisão

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática clínica, à luz da literatura médica. Podem ser descritos os métodos de seleção e extração dos dados, passando em seguida para a sua síntese, com apresentação de todas as informações pertinentes em detalhe. As conclusões devem correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Texto de relato de caso

O texto de relato de caso deve conter as seguintes seções:

Introdução: apresenta de modo sucinto o que se sabe a respeito da doença em questão e quais são as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve, porém atual, revisão da literatura.

Descrição do(s) caso(s): o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes. Quando o artigo tratar do relato de mais de um caso, sugere-se agrupar as informações em uma tabela, por uma questão de clareza e aproveitamento do espaço. Evitar incluir mais de três figuras.

Discussão: apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a importância do relato para a comunidade médica, bem como as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Texto de carta ao editor

O texto de carta ao editor não obedece a um esquema rígido de seções.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos entre parênteses. Devem ser formatadas no estilo Vancouver revisado (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). A seguir mostramos alguns exemplos que ilustram o estilo Vancouver para a elaboração e pontuação de citações

bibliográficas. Cabe ressaltar que quando as páginas final e inicial de uma citação estão em uma mesma dezena, centena, milhar etc. não há necessidade de grafarem-se números repetidos. Por exemplo, uma referência que se inicia na página 1320 e termina na 1329, deverá constar como 1320-9.

Se houver mais de 6 autores, cite os seis primeiros nomes seguidos de "et al."

Artigos em periódicos

a. De autores individuais

Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):23-48.

b. De autor corporativo

Pan American Health Organization, Expanded Program on Immunization. Strategies for the certification of the eradication of wild poliovirus transmission in the Americas. Bull Pan Am Health Organ. 1993;27(3):287-95.

c. Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect. 1994;102 Suppl 1:275-82.

d. Número com suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Womens psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol. 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

e. Volume com parte

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in noninsulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem. 1995;32(Pt 3):303-6.

f. Número com parte

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. N Z Med J. 1994;107(986 Pt 1):377-8.

Livros ou outras monografias

a. Capítulo em livro

Howard CR. Breastfeeding. In: Green M, Haggerty RJ, Weitzman M, eds. Ambulatory pediatrics. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.109-16.

b. De autoria pessoal

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

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

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

d. Organização como autora e publicadora

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

f. Anais de conferência

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

Quando publicado em português:

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

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

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

h. Dissertações de tese

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

Material eletrônico*a. Artigo de revista eletrônica*

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

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

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

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

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

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

d. Material da Internet

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

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

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

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

Tabelas

As Tabelas devem ser apresentadas em formato .doc (Microsoft Word®) ou .xls (Microsoft Excel®). Utilize a quantidade exata de linhas e colunas para a montagem da tabela. Linhas e colunas vazias ou mescladas poderão desarranjar a tabela, tornando-a incompreensível. Digite cada tabela com

espaçamento duplo em página separada, e não submeta tabelas como fotografias. Numere as tabelas consecutivamente na ordem da sua citação no texto. Cada tabela deve ter um título breve, mas completo, de maneira que o leitor possa determinar, sem dificuldade, o que se tabulou. O título deve estar acima da tabela. Dê a cada coluna um título curto ou abreviado, incluindo a unidade de medida; deve-se indicar claramente a base das medidas relativas (porcentagens, taxas, índices) quando estas são utilizadas. Coloque as explicações necessárias em notas de rodapé, com chamadas de notas usando letras colocadas como sobrescrito, em ordem alfabética: a, b, c, etc. Explique em notas de rodapé todas as abreviaturas sem padrão que forem utilizadas. Identifique medidas estatísticas de variações, como desvio padrão e erro padrão da média. Não use linhas horizontais e verticais internas. Esteja seguro de que cada tabela tenha sido citada no texto. Se usar dados de outra fonte, publicada ou inédita, obtenha permissão e os reconheça completamente.

Legendas das figuras

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

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo. Figuras coloridas são aceitas pelo 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

Asma na infância: a adesão ao tratamento é fundamental para atingir-se o controle?

Childhood asthma: is adherence to treatment essential for achieving control?

Dirceu Solé¹

Nas últimas décadas temos assistido ao aumento na prevalência, bem como na gravidade das doenças alérgicas em todo o mundo, em todas as faixas etárias, sobretudo na infância.

Seguramente, a asma continua sendo a doença crônica pulmonar com maior prevalência na criança e no adolescente e requer cuidados especiais, sobretudo educacionais. Embora na atualidade, cada vez mais novos fenótipos e endotipos de asma tenham sido identificados, com vistas a proporcionar uma terapia alvo mais efetiva e duradoura, o seu controle ainda é a meta final do seu tratamento¹.

A literatura médica é unânime em apontar que a baixa adesão ao tratamento da asma pelos pacientes é a principal causa de exacerbações e baixo controle, o que determina custos elevados com cuidados de saúde, e tem sido identificada como fator responsável por mortes por asma¹.

A *Global Initiative for Asthma* (GINA) aponta a redução dos sintomas, assim como a minimização de riscos futuros de desfechos desfavoráveis como pontos principais na avaliação do controle da asma. É recomendável que essa avaliação ocorra a cada quatro semanas e que nela se busque identificar possíveis fatores de risco para exacerbações, limitação persistente do fluxo aéreo (avaliar a função pulmonar em tempos específicos), a adesão ao esquema terapêutico instituído, além de efeitos colaterais dos medicamentos¹.

No seguimento dos pacientes com asma, salienta a GINA, é importante certificar-se do nível terapêutico em que o paciente se encontra, se a técnica inalatória instituída está adequada, acompanhar a adesão ao esquema prescrito e os efeitos adversos, checar se o paciente está seguindo o plano escrito de ação, além de indagar sobre atitudes/comportamentos que vêm sendo tomados, assim como as metas a atingir com relação a sua asma. A presença de comorbidades (rinite, rinosinusite, refluxo gastroesofageano, obesidade, depressão/ansiedade, entre outras) também deve ser considerada¹.

Diante de um paciente com asma mal controlada é imperativo que fatores potencialmente contribuintes para a baixa adesão ao tratamento sejam avaliados, destacando-se: (a) relacionados aos medicamentos/regime de tratamento (dificuldade no uso dos dispositivos inalatórios, administração várias vezes ao dia, uso de vários e diferentes inaladores); (b) má adesão não intencional (mal entendimento das instruções/recomendações para o uso dos medicamentos, esquecimento, ausência de rotina diária e custo); e (c) má adesão intencional (percepção de que o tratamento é desnecessário, negação ou raiva a respeito da asma e seu tratamento, expectativas inapropriadas com relação ao tratamento/doença, preocupações sobre efeitos adversos, insatisfação com os prestadores de cuidados de saúde, estigmatização, questões culturais ou religiosas e o custo)¹.

1. Professor Titular e Livre Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina. Diretor de Pesquisa da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Outro tópico a considerar diz respeito ao método a ser empregado para quantificar a adesão dos pacientes aos esquemas propostos visando detectar-se a má adesão e possibilitar a intervenção para alterar esse comportamento modificável.

Vários métodos têm sido propostos para avaliar/monitorar a adesão ao tratamento da asma em adultos e crianças. Entre eles destacamos: (a) ferramentas de avaliação subjetiva (avaliação médica, pelos familiares/paciente, questionários autorrespondidos: Escala de Morisky, Escala de Relato de Adesão a Medicamentos - Asma (MARS-A); (b) ferramentas objetivas: dados de prescrição, peso dos dispositivos inalados, marcador de doses, terapia monitorada diretamente, visitas domiciliares de enfermagem; e (c) dispositivos eletrônicos de monitoramento (*DOSE CT*[®], *SmartInhalers*[®], *Propeller Health* ou *Asthmapolis Device*[®], Dispositivo de Avaliação de Conformidade do Inalador – INCA). Vale destacar que esses métodos objetivos e subjetivos que medem a adesão têm vários senões e mesmo os considerados “padrão ouro”, como os sistemas de monitoramento eletrônico, têm limitações^{2,3}.

Neste número dos AAAl, Serrano e cols. apresentam estudo observacional transversal, cujo objetivo foi avaliar a importância da adesão ao tratamento da asma em população pediátrica (n = 98) acompanhada em serviço especializado há pelo menos seis meses e sua relação com o controle da doença (82% de formas moderada e grave), bem como de outras variáveis clínicas⁴. Para tanto, os autores utilizaram, durante as avaliações de seguimento, questionários sobre adesão ao uso de medicação (MARS-5, versão simplificada)², sobre controle ambiental⁵ e crenças populares sobre a asma⁶, além de avaliação do controle da asma pelo *Asthma Control Test* (ACT)⁷.

Esses pacientes, na maioria com asma moderada ou grave, vinham sendo tratados com corticosteroides inalados, eram polissensibilizados, foram orientados sobre controle do ambiente e incentivados à prática de atividades físicas⁴. Como resultados, os autores observaram pior adesão ao tratamento entre os que acreditavam em um ou mais mitos sobre asma e seu tratamento. Boa adesão às medidas de controle do ambiente foi identificada por 51% dos pacientes. Documentou-se associação significativa entre controle total da asma, avaliada pelo ACT, e a boa adesão à medicação⁴.

Esse estudo nos mostra que apesar do reforço contínuo sobre as medidas terapêuticas (controle

de ambiente, medicamentos, atividade física, saúde mental, entre outras) prescritas no acompanhamento de pacientes com asma, certamente realizado em serviço especializado, a taxa de adesão ao tratamento, embora apontada como boa, não foi a ideal. Certamente, essa taxa de adesão foi influenciada por crenças e mitos relacionados à asma, como apontado no estudo. Nesse sentido é importante que a decisão sobre a escolha da medicação (inalatória, dispositivo), se dividida com o paciente e familiares, possa melhorar a sua segurança e confiança com relação ao tratamento. Esse ato reflete a importância do papel da educação na asma, sobretudo na criança.

Em conclusão, apesar dos avanços no monitoramento da adesão ao tratamento da asma obtidos nos últimos anos, ainda há um longo caminho a percorrer para criar a ferramenta de monitoramento ideal. Questionários de automonitoramento adaptados e validados para crianças pequenas com asma, além de algumas medidas mais objetivas, ainda são necessários para a prática rotineira de cuidados de saúde de difícil obtenção.

Referências

1. 2022 GINA Main Report. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>. Acessado em setembro de 2022.
2. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Home R, Leventhal H, Musumeci-Szabó TJ, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:325-31. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60532-7.
3. Pearce CJ, Fleming L. Adherence to medication in children and adolescents with asthma: methods for monitoring and intervention. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1055-63. doi: 10.1080/1744666X.2018.1532290.
4. Serrano RA, Campos IG, Aroni BP, Lana J, Riedi CA, Chong-Neto HJ, et al. Avaliação da adesão ao tratamento da asma em crianças: a influência do atendimento especializado. *Arq Asma Alergia Imunol*. 2022;6(3):360-8.
5. Jentzsch NS, Camargos PAM, Melo EM. Adesão às medidas de controle ambiental na asma. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2002;25(6):192-9.
6. Roncada C, Oliveira SG, Cidade SF, Rafael JG, Ojeda BS, Santos BR, et al. Asthma treatment in children and adolescents in an urban area in southern Brazil: popular myths and features. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):136-42. doi: 10.1590/S1806-3756201500000166.
7. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-66. doi: 10.1590/s1806-37132010000200002.



Atualização em reações de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais – Parte 1: definições, farmacologia, epidemiologia, fisiopatologia e fatores genéticos

Update on hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs – Part 1: definitions, pharmacology, epidemiology, pathophysiology, and genetics

Marcelo Vivolo Aun^{1,2}, Rosana Câmara Agondi², Diogo Costa Lacerda², Ullissis Pádua Menezes³, Maria Inês Perelló⁴, Adriana Teixeira Rodrigues⁵, Ana Carolina D'Onofrio-Silva², Tânia Maria Gonçalves Gomes⁶, Luiz Alexandre Ribeiro da-Rocha⁷, Denise Neiva Santos de Aquino⁸, Fernanda Casares Marcelino⁹, Gladys Queiroz⁷, Maria Fernanda Malaman¹⁰, Inês Cristina Camelo-Nunes⁸, Mara Morelo Rocha Felix^{11,12,13}

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) estão entre os medicamentos mais utilizados no mundo e são os fármacos mais frequentemente associados à ocorrência de reações de hipersensibilidade na América Latina. As reações têm grande variabilidade de apresentações clínicas e, conseqüentemente, com abordagem terapêutica difícil. Nesta revisão, abordamos aspectos farmacológicos dos AINE, bem como as definições, epidemiologia e fisiopatologia das reações de hipersensibilidade aos AINE. Por fim, discutimos aspectos genéticos associados à intolerância e alergia a esses fármacos.

Descritores: Anti-inflamatórios não esteroidais, hipersensibilidade, farmacologia/fisiopatologia, genética.

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly used medications worldwide and the drugs most frequently associated with the occurrence of hypersensitivity reactions in Latin America. The clinical presentation of the reactions varies widely, which makes them difficult to treat. In this review, we address pharmacological aspects of NSAIDs, as well as the definitions, epidemiology, and pathophysiology of hypersensitivity reactions to NSAIDs. Finally, we discuss genetic factors associated with intolerance and allergy to these drugs.

Keywords: Nonsteroidal anti-inflammatory agents, hypersensitivity, pharmacology/pathophysiology, genetics.

1. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade de São Paulo (FMUSP), Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
3. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMUSP - Ribeirão Preto), Serviço de Alergia e Imunologia Clínica e Pediátrica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
4. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (IAMSPE), Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.
6. Hospital Central do Exército (HCE), Ambulatório de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
7. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas - Recife, PE, Brasil.
8. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
9. Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
10. Universidade Tiradentes, Faculdade de Medicina - Aracaju, SE, Brasil.
11. Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. Faculdade Souza Marques, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
13. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Departamento de Medicina Geral - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 17/03/2022, aceito em: 25/06/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):307-17.

Introdução e definições

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) estão entre os medicamentos mais utilizados no mundo, são encontrados frequentemente em prescrições e podem ser comercializados sem receita. São usados para tratamento de dor, processos inflamatórios e febre¹. Os AINE incluem um grupo variado de medicações, que podem ser classificadas de acordo com sua estrutura química².

Os AINE apresentam efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético através do bloqueio da enzima ciclo-oxigenase (COX) e subsequente inibição da biossíntese dos eicosanoides pela via metabólica da cascata do ácido araquidônico (AA). Promovem a inibição de prostanoídes, derivados do AA, que seriam transformados em prostaglandina (PG) G₂ (PGG₂) e H₂ (PGH₂) como resultado da atividade da COX. Isso impede que a PGH₂ seja metabolizada pela sintase terminal em prostanoídes biologicamente ativos. Essa inibição acarreta redução da vasodilatação, da permeabilidade vascular, da dor e da febre desencadeadas pelas PG³.

Existem pelo menos duas isoformas de COX. A COX-1, expressa constitutivamente por células específicas como plaquetas e células endoteliais. Já a COX-2 é induzível por mediadores pró-inflamatórios em uma ampla variedade de células. Os AINE podem atuar na inibição seletiva de apenas uma COX, ou na inibição de ambas⁴.

Segundo a Organização Mundial de Alergia (WAO, do inglês *World Allergy Organization*), o termo *hipersensibilidade* pode ser aplicado a qualquer reação que possa ser reproduzida através de um estímulo inicial⁵. Quando o indivíduo apresenta qualquer sintoma reprodutível que se assemelha a uma reação “alérgica” após estímulo de uma medicação, podemos dizer que ocorreu uma reação de hipersensibilidade a medicamentos (RHM). As RHM podem ocorrer por mecanismos imunológicos específicos (RHM alérgicas ou imunológicas) ou não (RHM não alérgicas ou não imunológicas)⁶.

Os AINE estão entre os principais causadores de RHM. Nesse grupo de fármacos, chama a atenção a grande variabilidade de quadros clínicos e de mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Consequentemente, em tempos de medicina de precisão, conhecer esses diferentes cenários permitirá o correto manejo desses pacientes, principalmente quanto à orientação futura para evitar novas reações, mas também para liberar medicações que não precisariam ser excluídas.

Nessa revisão, discutiremos aspectos conceituais, epidemiológicos, genéticos e fisiopatológicos da hipersensibilidade aos AINE.

Mecanismo de ação farmacológica dos AINE

Antes de 1971, pouco se sabia sobre o mecanismo de ação dos AINE, exceto que eles produziam um efeito anti-inflamatório que era diferente da ação anti-inflamatória dos corticosteroides. Muitos dos efeitos bioquímicos dos AINE foram documentados⁷, mas as teorias baseadas sobre esses efeitos foram abandonadas. A hipótese mais razoável na época baseava-se na observação de que os salicilatos podiam inibir várias proteases. Aumento da atividade proteolítica extracelular foi observado em vários modelos de inflamação, e pensava-se que isso era responsável pela destruição de tecido característica de doenças crônicas, como a artrite reumatoide⁸. Os AINE são uma classe de medicamentos utilizada como agentes antipiréticos, anti-inflamatórios e analgésicos⁹.

A resposta inflamatória consiste em uma reação vascular e uma reação celular. Na inflamação estão envolvidas muitas células como os neutrófilos, monócitos, eosinófilos, linfócitos, basófilos e plaquetas, células do tecido conjuntivo incluindo os mastócitos, que estão ligados aos vasos sanguíneos, fibroblastos do tecido conjuntivo, macrófagos locais e linfócitos. Esta resposta inflamatória pode ser aguda ou crônica. A primeira, caracterizada por uma vasodilatação local e uma permeabilidade capilar aumentada, é um processo inflamatório mais rápido, pois é mais curta e pode durar minutos, horas ou dias. Já a segunda é caracterizada por apresentar uma duração mais longa e está associada à presença de linfócitos e macrófagos e a proliferação de vasos sanguíneos, fibrose e necrose tissular¹⁰.

O principal mecanismo de ação dos AINE é a inibição da enzima COX ou, de forma mais completa, do chamado complexo prostaglandina-endoperóxido sintase (PGHS). A COX é necessária para converter o AA em tromboxanos (TX), PG e prostacilinas¹¹. Os efeitos terapêuticos dos AINE são atribuídos à falta desses eicosanoides. Especificamente, os TX desempenham um papel na adesão plaquetária, as PG causam vasodilatação, aumentam o ponto de ajuste da temperatura no hipotálamo e desempenham um papel na nocicepção.

Existem duas isoenzimas da COX: COX-1 e COX-2 (PGHS -1 e PGHS-2, respectivamente). A COX-1 é

expressa constitutivamente no corpo e desempenha um papel na manutenção do revestimento da mucosa gastrointestinal, função renal e agregação plaquetária. A COX-2 não é expressa constitutivamente no corpo. Por outro lado, expressa-se de forma induzida durante uma resposta inflamatória. A maioria dos AINE não é seletiva para uma das isoenzimas e inibe tanto a COX-1 como a COX-2. No entanto, os AINE seletivos para COX-2 (chamados “coxibes”) visam inibir apenas a COX-2 e, portanto, têm um perfil de efeitos adversos diferente. É importante ressaltar que, como a COX-1 é o mediador principal para garantir a integridade da mucosa gástrica e a COX-2 está envolvida principalmente na inflamação, os AINE seletivos para COX-2 devem fornecer alívio anti-inflamatório sem comprometer a mucosa gástrica^{11,12}.

Contudo, evidências emergentes desafiaram a teoria de haver uma maior segurança dos inibidores seletivos da COX-2. No início dos anos 2000, surgiram os primeiros relatos de efeitos adversos cardiovasculares associados aos inibidores da COX-2 e estudos subsequentes controlados por placebo também mostraram que esses inibidores estavam ligados a um risco aumentado de eventos vasculares aterotrombóticos¹³. Além disso, metanálises e ensaios clínicos randomizados confirmaram ainda mais esses achados, o que levou à retirada de vários inibidores de COX-2 pela *US Food and Drug Administration* (FDA)¹⁴ e, subsequentemente, de outras agências regulatórias, como a ANVISA. Além de complicações gastrointestinais e cardiovasculares, o uso habitual de AINE também está associado à nefrotoxicidade e eventual insuficiência renal¹⁵ junto com outros efeitos transitórios no equilíbrio hidroeletrólítico.

Recentemente foi proposta a existência de uma terceira isoforma da COX, denominada COX-3, a qual, ao contrário da COX-1 e COX-2, não produziria prostanoídes pró-inflamatórios, mas sim substâncias anti-inflamatórias, o que poderia explicar a remissão de algumas doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatoide. A COX-3 apresenta expressão cerebral, na medula espinal e no coração¹⁶.

Classificação entre os grupos químicos

Tradicionalmente, os AINE eram classificados com base em suas características químicas, e a maioria dos AINE mais consumidos no mercado eram classificados como derivados do ácido salicílico, ácido acético, ácido enólico, ácido antranílico ou ácido propiônico. No entanto, com o avanço do

conhecimento científico, a classificação também foi alterada com base em sua seletividade para inibir as enzimas COX-1 e COX-2. Além disso, um sistema de classificação também foi formulado para categorizar os AINE com base em sua meia-vida. No entanto, apesar da diversidade entre as classes, suas funções são relativamente semelhantes¹⁷.

Com base em sua estrutura química, os AINE podem ser amplamente classificados em salicilatos, derivados do ácido aril e heteroarilacético, derivados do ácido indol/indeno acético, antranilatos e oxicams (ácidos enólicos) (Figura 1)^{14,18}. A estrutura geral de um AINE típico consiste em uma porção ácida (ácido carboxílico, enóis) ligada a um grupo funcional aromático plano. Os salicilatos foram os primeiros AINE identificados após a extração do ácido salicílico da casca do salgueiro⁷. Na verdade, eles são derivados do ácido 2-hidroxibenzoico (ácido salicílico). Inicialmente, o ácido salicílico foi usado medicinalmente na forma de sal de sódio; posteriormente, esse composto foi substituído terapêuticamente pelo derivado acetilado, ácido acetilsalicílico (AAS) ou aspirina.

Depois dos salicilatos, os derivados do ácido aril ou heteroarilacético constituem uma classe importante de AINE. Ibuprofeno, cetoprofeno e naproxeno são alguns derivados estruturais do ácido aril ou heteroarilacético que compreendem alguns dos AINE mais populares. A próxima categoria de AINE é o ácido indol ou indo acético, que inclui analgésicos populares, incluindo indometacina e sulindaco. Além destes, os antranilatos são outra classe de AINE que são derivados N-aril substituídos do ácido antranílico. O diclofenaco, derivado do ácido 2-arilacético, é o AINE antranilato mais amplamente utilizado, encontrado em diversas formulações, incluindo comprimidos analgésicos, injeções, apresentações tópicas e *sprays* de ação rápida. O ácido mefenâmico e o ácido meclofenâmico também são derivados do ácido antranílico. Finalmente, há os derivados do ácido enólico, como os oxicams (tenoxicam, piroxicam, meloxicam) e as pirazolonas (dipirona)^{14,18}. A classificação dos AINE por grupo farmacológico está sintetizada na Figura 1.

Classificação dos AINE com base na seletividade da isoenzima COX

A bioconversão do AA nos prostanoídes inflamatórios é mediada pelas enzimas COX-1 e COX-2 que, por sua vez, são inibidas pelos AINE. Quase todos os AINE inibem de forma variável ambas as isoformas de COX em suas doses terapêuticas. Assim, com

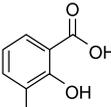
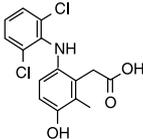
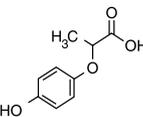
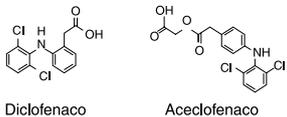
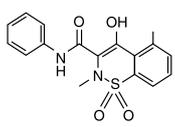
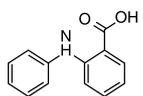
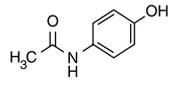
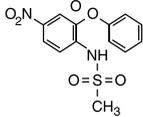
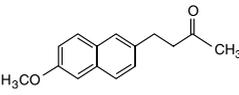
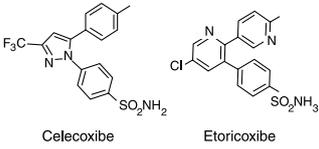
Grupo farmacológico	Estrutura química básica	Exemplos de fármacos
Ácido salicílico		Ácido acetilsalicílico (AAS, aspirina), diflunisal, salsalatos
Ácido acético carbo e heterocíclico		Indometacina, cetorolaco, etodolaco
Ácido propiônico		Ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, flurbiprofeno
Ácido fenilacético		Diclofenaco, aceclofenaco
Derivados do ácido enólico - Oxicans		Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Derivados do ácido enólico - Pirazolonas		Dipirona, fenilbutazona
Ácido fenâmico		Ácido mefenâmico, ácido flufenâmico, meclofenamato
Derivados do para-aminofenol		Paracetamol (acetaminofeno)
Sulfonamida piridínica		Nimesulida
Naftil-alcanona		Nabumetona
Ácidos diaril-heterocíclicos (“coxibes”)		Celecoxibe, Etoricoxibe, Valdecoxibe

Figura 1

Classificação dos anti-inflamatórios não esteroidais de acordo com o grupo farmacológico e estrutura química (modificado de Blanca-Lopez N, et al.¹⁸)

base na seletividade da COX, é determinada uma razão inibitória que permite uma classificação dos AINE. A razão inibitória é baseada no COX-1 IC 50 / COX-2 IC 50. Se a proporção for 1, então ambas as enzimas PGHS são igualmente inibidas pelo AINE em questão; se a proporção for inferior a 1, significa que o AINE em questão é menos seletivo para COX-2 em comparação à COX-1, e em caso de proporção maior que 1, o AINE é preferencialmente seletivo para COX-2¹⁹.

Presume-se que os efeitos colaterais dos AINE, como manifestações gastrointestinais, estão associados à inibição da COX-1, enquanto o efeito terapêutico (anti-inflamatório) está correlacionado com o da COX-2, e muitas vezes um alto nível de supressão de PG é necessário para relevância terapêutica. No entanto, essa visão simplista foi questionada recentemente. Em geral, os AINE são terapêuticamente empregados em doses que geram mais de 50% de redução na produção de PG. Nesse contexto, seria importante verificar até que ponto a COX-1 é inibida na mesma concentração de AINE necessária para inibir 80% da atividade da COX-2. No entanto, no caso do diclofenaco, a concentração que inibe 80% da atividade da COX-2 também pode inibir quase 70% da atividade da COX-1 ao mesmo tempo. Assim, a dose terapêutica (80% de inibição da COX-2) pode até levar à toxicidade. Nesse cenário, quando a seletividade relativa varia dentro de uma faixa estreita, outras variáveis, incluindo a dose consumida e a meia-vida plasmática, devem ser consideradas. Por exemplo, piroxicam, que tem meia-vida plasmática

longa e se correlaciona com a toxicidade digestiva *in vivo*, não mostrou seletividade notável para COX-1 no ensaio *in vitro*. Desse modo, está claro que a potência relativa dos AINE varia com sua dose, concentração e meia-vida plasmática. Portanto, o valor de IC 80 parece ser clinicamente mais relevante na comparação das potências inibitórias dos AINE contra COX-1 e COX-2¹⁹.

Agora, com base nas potências para inibir as isoformas de COX, os AINE podem ser divididos em quatro categorias principais (Tabela 1): (i) inibidores completos não seletivos de COX-1 e COX-2; (ii) inibidores completos de COX-1 e COX-2, embora com preferência específica para COX-2; (iii) inibidores fortes de COX-2, embora com ação inibidora fraca contra COX-1; e (iv) inibidores fracos de COX-1 e COX-2¹⁹. No entanto, em termos de cinética, as interações de AINE com ambas as isoformas de COX também podem ser usadas para sua classificação, que é a seguinte: interação livremente reversível (ibuprofeno), interação lentamente reversível (indometacina, diclofenaco, celecoxibe) e interação irreversível (aspirina).

Dois agentes que mostram algum grau de inibição “preferencial” COX-2 são o meloxicam e a nimesulida. Para estes compostos tem sido difícil atribuir relação de “segurança” gastrointestinal quando comparados com os demais AINE convencionais, já que apesar de preferencial inibição COX-2, as doses terapêuticas destas drogas também resultarão em redução na atividade COX-1¹⁹.

Tabela 1

Categorização dos AINE de acordo com a inibição de COX (adaptada de Warner TD et al.¹⁹)

Categories	Inibição seletiva COX-1 e COX-2	Nomes dos AINE
i	COX-1 e COX-2	Indometacina, Aspirina, Diclofenaco, Naproxeno, Ibuprofeno
ii	Seletividade até 5 a 50 vezes para COX-2	Meloxicam, Nimesulide
iii	Seletividade > 50 vezes COX-2	Coxibes
iv	Pouca seletividade COX-1 e COX-2	Sulfassalazina, Nabumetona

Epidemiologia das reações de hipersensibilidade aos AINE

Os AINE são os medicamentos mais utilizados em todo o mundo para alívio de dor e inflamação e também responsáveis por 25% das reações adversas a drogas, incluindo as RH²⁰. Os AINE compartilham com os antibióticos betalactâmicos a liderança no *ranking* mundial como causa de RHM²¹. Segundo pesquisa americana, até 30% dos adultos consomem analgésicos para dor crônica, podendo chegar a 40% em maiores de 65 anos, por prescrição ou automedicação²², de modo que o consumo de AINE sem receita médica é muito comum.

Na população geral, a prevalência de RH aos AINE varia de 0,5 a 5,7%^{2,23}. A estratificação por idade mostra variação significativa de gênero, fenótipo e classe de AINE envolvida. As mulheres são mais acometidas entre os adultos, embora essa relação se inverta na infância, quando os meninos são mais afetados. Em todas as idades, o fenótipo mais prevalente é urticária/angioedema induzidos por AINE (UAIMA) em pacientes sem doença de base. Este fenótipo representa 40% das reações de hipersensibilidade e 60% das reações de mecanismo não imunológico²². Dentro deste grupo, o angioedema palpebral e/ou labial isolado é uma apresentação mais comum em crianças, com aumento da prevalência até adultos jovens, e está frequentemente relacionado à atopia e à sensibilização a aeroalérgenos²⁴. A associação de manifestações cutâneas e respiratórias caracteriza fenótipo *blended* ou misto (30%), considerado o segundo mais comum tanto em crianças (especialmente em adolescentes) quanto em adultos, com manifestações concomitantes ou de forma sequencial²⁵. Os fenótipos caracterizados pela exacerbação de doença respiratória, também conhecido como doença respiratória exacerbada por AAS/AINE (DREA), ou de urticária crônica espontânea (UCE), chamado de doença cutânea exacerbada por AINE (DCEA), são mais prevalentes entre adultos, e cada um representa 8% do total das reações. A DREA ocorre em até 20% dos indivíduos portadores de asma com polipose nasal²². Por outro lado, a ocorrência de DREA (asma e/ou rinosinusite crônica e/ou polipose) é rara em pacientes pediátricos²⁴. A UCE é rara em crianças e a exacerbação dela por AINE (DCEA), que flutua com períodos de atividade da doença, é menos frequente (24%) se comparada a adultos (até 40% dos portadores de UCE)^{2,25,26}.

Entre pacientes que apresentam hipersensibilidade não imunológica (UAIMA, DCEA e DREA), os

inibidores não seletivos ou preferenciais da COX-1 têm papel de destaque na indução das reações. Entretanto, mesmo inibidores fracos da COX-1, preferenciais ou seletivos da COX-2, a depender da dose, são potenciais desencadeantes, já que até 1/3 dos pacientes pode apresentar reação com paracetamol em doses superiores a 1.000 mg².

A classe de AINE envolvida também varia em frequência conforme o espaço geográfico e a faixa etária. Nas Américas, os AINE são a causa mais prevalente de RHM imediata²⁷. No Brasil e na América Latina, são a principal causa de anafilaxia induzida por drogas. As anafilaxias por AINE de causa não imunológica são mais prevalentes, embora as IgE-mediadas sejam as mais graves. Além disso, destaca-se a dipirona como agente muito imputado nessas reações em nosso continente²⁸⁻³⁰. Nos EUA, o ibuprofeno e naproxeno lideram a lista, enquanto no Reino Unido o diclofenaco é o mais prescrito²². Considerando a faixa pediátrica, o paracetamol e ibuprofeno são predominantes, enquanto outros AINE (diclofenaco, dipirona, “oxicans” e AAS) crescem em paralelo ao consumo de novas drogas com o aumento da idade²⁵.

As doenças atópicas em adultos e crianças são consideradas um importante fator de risco para hipersensibilidade aos AINE, fato que pode estar ligado a fatores ambientais, étnicos ou genéticos. A UAIMA é muito mais frequente em atópicos sensibilizados aos ácaros. Quanto à DREA, a associação à atopia ainda é controversa. Estudos mais antigos falavam ser menos frequente em atópicos adultos²⁴, mas dados mais recentes sugerem que até 75% dos portadores de DREA são atópicos³⁰. A participação de cofatores como infecção, alergia alimentar e exercício são comuns na faixa pediátrica²⁶. As infecções podem atuar como um cofator, tanto em reações imediatas quanto não imediatas, especialmente em crianças, levando a quadros de urticária, angioedema e exantema maculopapular não reprodutíveis após testes de provocação oral (TPO)²⁵.

As reações seletivas a um AINE ou grupo quimicamente relacionado, com tolerância a outros grupos não relacionados e AAS, podem ser imediatas e se manifestar como urticária, angioedema, anafilaxia (UAAIU), uma forma de hipersensibilidade imunológica imediata, menos de 1 hora após a ingestão do AINE (20-30%)²². O medicamento mais frequentemente relacionado é a dipirona (metimazol), mas reações seletivas com paracetamol, diclofenaco e ibuprofeno já foram citadas. Ainda dentro deste grupo, a inclusão de fenótipo de pacientes seletivos

imediatos a múltiplos grupos com tolerância a AAS foi recentemente sugerida^{24,26}.

As reações seletivas não imediatas, que ocorrem 24 horas ou mais após consumo do AINE, representam um grupo heterogêneo de reações com gravidade variável e frequência inferior a 5% do número total de reações²². Tais reações, também conhecidas como reações tardias induzidas por um único AINE (RTIUA), variam desde reações leves (como exantema maculopapular, urticária tardia, dermatite ou fotodermatite de contato, erupção fixa à droga) até mais graves, como hepatite, pneumonite, nefrite e as chamadas reações cutâneas graves a medicamentos, como pustulose exantemática generalizada aguda, reação cutânea a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e erupção fixa à droga bolhosa generalizada. O exantema maculopapular, raro em adultos, é mais frequente em crianças, no contexto de infecções, muitas vezes não confirmado pelo TPO²⁵.

Fisiopatologia das RH aos AINE

As RH associadas aos AINE se dividem em reações imunológicas (ou alérgicas) e não imunológicas (ou não alérgicas). As chamadas reações imunológicas aos AINE envolvem os mecanismos de hipersensibilidade de Gell e Coombs do tipo I (reações IgE-mediadas) e do tipo IV (dependentes de células T). Não há até hoje evidência robusta documentada da ocorrência de reações dos tipos II (citotóxica) e III (por imunocomplexos). Já as reações não imunológicas parecem estar associadas ao potencial de inibição da COX-1 por esses fármacos^{2,23}.

Reações imunológicas

As reações imunológicas ou alérgicas induzidas por AINE podem ser imediatas ou não imediatas (tardias). Os pacientes que apresentam tais reações são considerados reatores seletivos, ou seja, suas reações são restritas ao fármaco causador ou a outros da mesma classe farmacológica^{2,18}.

Nas reações imediatas (UAIUA), sintomas como urticária, dispneia e anafilaxia são geralmente oriundos da degranulação de mastócitos ocasionados pela ligação de IgE específica aos receptores de alta afinidade de IgE presente nos mastócitos. No primeiro contato com o antígeno ocorre um aumento policlonal das células T e B específicas com produção de IgE específica sem causar sintomas. Após 5-6 dias, a IgE secretada sensibiliza os mastócitos. Em um próximo

contato, minutos após a administração do fármaco, ocorre a desgranulação dos mesmos com liberação de diversos mediadores, principalmente a histamina, podendo causar sintomas como urticária, dispneia, tosse, anafilaxia, entre outros. O desencadeamento da reação independe da dose administrada, porém está claro que a intensidade dos sintomas tem forte associação com a concentração corporal da medicação. Dentre as diferentes classes de AINE, a ocorrência desse mecanismo está mais bem documentada com as pirazolonas (exemplo: dipirona), através principalmente dos testes cutâneos (punctura e intradérmico), uma vez que ensaios *in vitro* têm baixa sensibilidade³¹.

Já as reações tardias (RTIUA) ocorrem após um uso mais prolongado da medicação e parecem ter algum grau de dose-dependência. A ativação das células TCD4 e/ou TCD8 é estimulada pelo uso do medicamento, e os sintomas (por exemplo, exantema) são simplesmente uma consequência da quantidade da droga, número de células T ativadas, migração tecidual e intensidade da afinidade do TCR (*Toll like receptor*), receptor de células linfoides inatas, para o peptídeo/complexo hapteno/droga³².

Reações não imunológicas

A maioria dos AINE realizam uma inibição não seletiva da enzima COX-1. Eles interferem no metabolismo do AA, levando ao bloqueio da síntese das PG e à regulação positiva da via dos LT, que contribuem para várias manifestações das RH aos AINE³³. Em indivíduos susceptíveis, a inibição da COX-1 ocasiona distúrbios do metabolismo do AA, disfunção da 5-lipoxigenase LT C4 sintetase (LTC4S), redução da PGE2 e aumento da produção de leucotrienos cisteínicos (CysLT). Níveis reduzidos da via PGE2 aumentam a resposta da via LTC4S, o que acelera a produção de CysLT. O excesso de produção de CysLT leva a extravasamento vascular, broncoconstrição e secreção excessiva de muco, bem como ativação de mastócitos e eosinófilos, que liberam mediadores químicos e citocinas, aumentando ainda mais a inflamação sistêmica^{2,34,35}.

Esse mecanismo representa o mais comum que explica as RH associadas aos AINE e inclui os fenótipos da UAIMA, DCEA, DREA e até das chamadas reações mistas (*mixed-reactions* ou *blended-reactions*), em que os indivíduos apresentam anafilaxia após exposição a mais de um AINE de classes diferentes^{2,35}.

Os AINE que possuem inibição predominante das enzimas COX-1, como AAS, naproxeno, e diclofenaco, apresentam taxas mais altas de RH, enquanto inibidores de COX-1 fracos e inibidores seletivos de COX-2 geralmente são mais bem tolerados, com menor probabilidade de RH³³.

O mecanismo fisiopatológico proposto para as RH não imunológicas aos AINE (UAIMA, DCEA e DREA) está sumarizado na Figura 2.

Aspectos genéticos

A inibição da atividade da COX-1, alvo terapêutico comum à maioria dos AINE, faz supor o mecanismo subjacente para a intolerância cruzada aos AINE de estruturas químicas diversas. Nesse caminho, os polimorfismos em genes que envolvem as vias da COX e da lipoxigenase e geram desequilíbrio entre PG e

LT têm sido o foco da maioria dos estudos, especialmente na DREA, e, mais recentemente, na UAIMA.

Um estudo na população espanhola em pacientes com DREA apresentou significativa associação com *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) em PTGS1 (rs5789 e rs10306135), o primeiro relacionado à diminuição da atividade enzimática, e o segundo envolvido na regulação da expressão do gene³⁶. Outro estudo identificou, em duas diferentes coortes na Espanha, polimorfismos relacionados ao PTGS1 rs10306194 e ALOX5 rs28395868 associados ao risco de UAIMA, enquanto o último também se relacionou a manifestações respiratórias exacerbadas por AINE, trazendo a esperança de um potencial biomarcador genético para discriminação entre os fenótipos³⁷.

Um estudo, que analisou a sequência completa dos *prostaglandin-endoperoxide synthase genes* (PTGS), identificou um haplótipo no gene *PTGS1*,

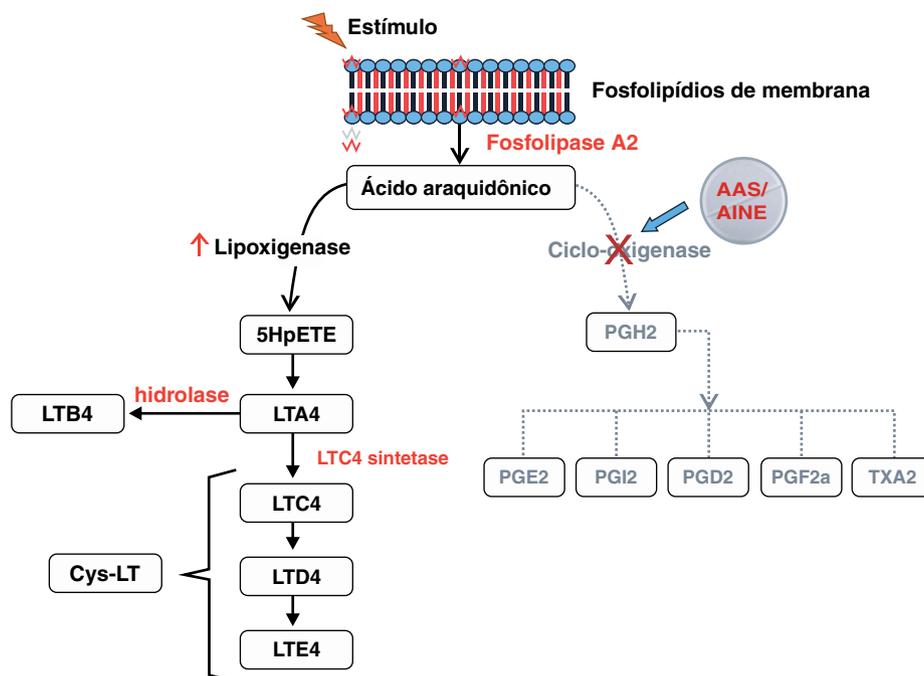


Figura 2

Mecanismo fisiopatológico das reações de hipersensibilidade (RH) não imunológicas ao AAS (ácido acetilsalicílico) e demais AINE (anti-inflamatórios não esteroidais), que é baseado na ação farmacológica desses fármacos. O metabolismo do ácido araquidônico envolve as ações das enzimas COX (ciclo-oxigenase) e LOX (lipo-oxigenase), que acabam gerando a síntese de prostaglandinas (PG), prostaciclina, tromboxanos (TX) e leucotrienos (LT). Como a ação principal dos AINE é inibir a COX, ocorre um desvio metabólico para a ação da LOX e, conseqüentemente, aumento da síntese de leucotrienos cisteínicos (Cys-LT). Nos pacientes com RH não imunológicas, esse acúmulo de Cys-LT, que tem ação vasodilatadora e induz contração de músculo liso, acaba desencadeando os sintomas

Adaptado de Walters KM, et al.³⁵

super-representado entre pacientes com intolerância cruzada a AINE associado à importante diminuição da atividade da enzima COX-1 em uma população espanhola. Tal haplótipo contém duas variações de nucleotídeos únicos que podem estar relacionadas também a outros efeitos adversos relativos à diminuição da função da enzima. A identificação de variantes no gene *PTGS2* (COX-2), entretanto, não esteve relacionado à reatividade cruzada aos AINE, concordante com a tolerância da maioria dos pacientes aos inibidores seletivos da COX-2. Embora a proporção de pacientes que apresentam o haplótipo de risco seja pequena (5,6%), a forte associação e o efeito de diminuição da atividade enzimática reforçam a hipótese de susceptibilidade genética potencial para investigação de pacientes com história familiar de intolerância cruzada a AINE³⁸.

A identificação de polimorfismos (rs9883222 rs2298954 rs2236944) na subunidade alfa 2 da proteína G (*GNAI2*), localizadas no mesmo haplótipo no locus 3p21.31, refletem sua influência em mecanismos patológicos da hipersensibilidade aos AINE, como ativação de receptores de LT e recrutamento de células imunes envolvidas. Esta associação identificada no GWAS em pacientes com urticária/angioedema/anafilaxia foi replicada na população espanhola de duas regiões diferentes³⁹.

Poucos estudos de associação genética, ferramenta útil para identificar alvos farmacogenéticos, foram realizados nesta área. Tais estudos necessitam de grandes amostras, não somente para identificar achados de baixa frequência que podem ter impacto relevante no fenótipo, como também para detectar risco de doença³⁶. Um estudo de associação genética foi realizado em uma população coreana para investigação de susceptibilidade genética à intolerância a aspirina e identificou o gene *CEP68* (que codifica a proteína centrossomal 68KDa) como um fator de risco em asmáticos. Posteriormente o mesmo estudo em abordagem de gene candidato identificou SNP rs7572857 relacionado à etiologia genética da intolerância a aspirina após provocação oral em asmáticos com declínio acentuado no volume expiratório forçado no primeiro segundo especialmente relacionado à sua variante homocigota AA rs7572857G >A⁴⁰. Em um estudo numa população com ancestralidade espanhola, foram identificadas 17 variantes do *CEP68*, incluindo rs7572857, em pacientes com UAIMA, 8 delas também presentes em pacientes com manifestações respiratórias DREA e *blended reactions*⁴¹. Outro estudo na população espanhola do gene can-

didato *CEP68* identificou duas variantes intrônicas (rs2241160 e rs2241161) com associação significativa em pacientes com reação imediata alérgica, seletivos a único AINE, a UAAIUUA. Entretanto, não se observou sobreposição entre estas e as variantes anteriormente relacionadas aos pacientes intolerantes cruzados, sugerindo a complexidade do papel do gene e seu potencial uso no desenvolvimento de biomarcadores de utilidade clínica para diagnosticar pacientes de risco⁴².

Um estudo de associação genética em uma coorte de asmáticos coreanos demonstrou SNP em 30 regiões do HLA-DPB1 significativamente associados com o risco de DREA, e o rs1042151 (Met105Val) foi a variante genética mais importante⁴³. Na população asiática, o HLA-DPB1*0301 foi considerado forte marcador de asma intolerante à aspirina⁴⁴. Em outro estudo coreano, o haplótipo HLA-DRB1*1302-HLA-DQB1*0609-DPB1*0201 se revelou potencial marcador para fenótipos cutâneos induzidos por AINE. Ainda, em estudo italiano, HLA-B44 e HLA-Cw4 foram positivamente associados à DCEA³⁶.

Neste campo ainda pouco explorado, achados recentes em população hispânica e chinesa *han* sugerem outras vias além do metabolismo do AA envolvidas nos casos de intolerância cruzada com manifestações de urticária e angioedema. Também podem ter influência variantes genéticas envolvidas no metabolismo da histamina, receptores de IgE, ativação de citocinas, mastócitos e enzimas metabolizadoras de drogas. Ressalta-se que a maioria dos estudos foi realizada em pacientes asiáticos e europeus e não foram replicados em populações de minoria étnica ou miscigenadas³⁶.

Apesar dos avanços nos estudos, a descoberta de variantes genéticas de predisposição individual para hipersensibilidade aos AINE permanece ainda desconhecida. À heterogeneidade dos fenótipos, somam-se dificuldades referentes à genética de doenças complexas²⁶.

Conclusões

Os anti-inflamatórios não esteroidais são, ao mesmo tempo, os medicamentos mais usados no mundo e os mais frequentemente associados a reações de hipersensibilidade. O conhecimento das ações farmacológicas desses fármacos, da epidemiologia das reações de hipersensibilidade, tanto no Brasil como no mundo, e dos mecanismos fisiopatológi-

cos e fatores genéticos envolvidos nesses eventos é fundamental para o alergista-imunologista poder individualizar o atendimento do seu paciente, e atuar de forma precisa.

Referências

- Jin J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1084.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219-32.
- Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012;11(1):52-64.
- Smith W. Adverse drug reactions - allergy? side-effect? intolerance? *Aust Fam Physician*. 2013;42(1-2):12-6.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier B, Lockey R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
- Whitehouse MW, Haslam JM. Ability of some antirheumatic drugs to uncouple oxidative phosphorylation. *Nature*. 1962;196:1323-4.
- Spector WG, Willoughby DA. Anti-inflammatory effects of salicylate in the rat. In: Dixon A StJ, Martin BK, Smith MJH, Wood PHN, eds. *Salicylates: An International Symposium*. Boston: Little, Brown, 1963:141-7.
- Phillips WJ, Currier BL. Analgesic pharmacology: II. Specific analgesics. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004 Jul-Aug;12(4):221-33.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran: Patologia – Bases patológicas das doenças*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p. 71-114.
- Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-14.
- Chaiamnuay S, Allison JJ, Curtis JR. Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Oct 01;63(19):1837-51.
- Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, Schink T, Garbe E, et al.; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857.
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147.
- Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal antiinflatórios. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 1993;33:435-65.
- Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? Not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharm Sci*. 2004 Jul 9;7(2):217-26.
- Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Nov;20(11):62.
- Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martín E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019 Aug 8;12:217-33.
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 Jun 22;96(13):7563-8.
- Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, Canto G, et al. Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Cross-Intolerance Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):259-69.
- Blanca M, Whitaker P. Advances in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;18(4):281-3.
- Baldo BA, Pham NH. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. In: *Drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure-activity relationships*. 2ª ed. Springer; 2021. p. 439-71.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA®. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):818-29.
- Cavkaytar O, du Toit G, Caimmi D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Feb;30(1):25-35.
- Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Aug;29(5):469-80.
- Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020 Mar;75(3):561-75.
- Giavina-Bianchi P, Jares E, Aun MV, Thong B. Drug hypersensitivity reactions in the Americas: Similarities and differences. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 May;122(5):447-8.
- Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Jul-Aug;2(4):414-20.
- Jares EJ, Cardona Villa R, Sánchez-Borges M, de Falco A, Ensina LF, Bernstein JA, et al. Drug-induced anaphylaxis, elicitors, risk factors, and management in Latin America. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1403-5.
- Agondi RC, Dias GMFS, Assis JP, Pacheco R, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Hypersensitivity to dipyrone in aspirin-exacerbated respiratory disease patients is associated with urticaria. *Respir Med*. 2020 Aug-Sep;170:106041.
- Ariza A, García-Martín E, Salas M, Montañez MI, Mayorga C, Blanca-Lopez N, et al. Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. *Sci Rep*. 2016 Mar 31;6:23845.
- Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457-71.
- Yeung WYW, Park HS. Update on the Management of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity. *Yonsei Med J*. 2020;61(1):4-14.
- Lee TH, Christie PE. Leukotrienes and aspirin induced asthma. *Thorax*. 1993;48(12):1189-90.
- Walters KM, Woessner KM. An Overview of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016 Nov;36(4):625-41.
- Plaza-Serón MDC, García-Martín E, Agúndez JA, Ayuso P. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update on pharmacogenetics studies. *Pharmacogenomics*. 2018 Aug 1;19(13):1069-86.
- Jurado-Escobar R, Doña I, Perkins JR, Laguna JJ, Muñoz-Cano R, García-Sánchez A, et al. Polymorphisms in eicosanoid-related biosynthesis enzymes associated with acute urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 2021 Oct;185(4):815-24.

38. García-Martín E, García-Menaya JM, Esguevillas G, Cornejo-García JA, Doña I, Jurado-Escobar R, et al. Deep sequencing of prostaglandin-endoperoxide synthase (PTGE) genes reveals genetic susceptibility for cross-reactive hypersensitivity to NSAID. *Br J Pharmacol*. 2021 Mar;178(5):1218-33.
39. Blanca M, Oussalah A, Cornejo-García JA, Blanca-López N, Guéant-Rodríguez RM, Doña I, et al. GNAI2 variants predict nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in a genome-wide study. *Allergy*. 2020 May;75(5):1250-3.
40. Kim JH, Park BL, Cheong HS, Bae JS, Park JS, Jang AS, et al. Genome-wide and follow-up studies identify CEP68 gene variants associated with risk of aspirin-intolerant asthma. *PLoS One*. 2010 Nov 3;5(11):e13818.
41. Cornejo-García JA, Flores C, Plaza-Serón MC, Acosta-Herrera M, Blanca-López N, Doña I, et al. Variants of CEP68 gene are associated with acute urticaria/angioedema induced by multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS One*. 2014 Mar 11;9(3):e90966.
42. Perkins JR, Acosta-Herrera M, Plaza-Serón MC, Jurado-Escobar R, Doña I, García-Martín E, et al. Polymorphisms in CEP68 gene associated with risk of immediate selective reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J*. 2019 Apr;19(2):191-9.
43. Park BL, Kim TH, Kim JH, Bae JS, Pasaje CF, Cheong HS, et al. Genome-wide association study of aspirin-exacerbated respiratory disease in a Korean population. *Hum Genet*. 2013 Mar;132(3):313-21.
44. Choi JH, Lee KW, Oh HB, Lee KJ, Suh YJ, Park CS, et al. HLA association in aspirin-intolerant asthma: DPB1*0301 as a strong marker in a Korean population. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;113(3):562-4.

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

Correspondência:
Marcelo Vivolo Aun
E-mail: marcelovivoloaun@gmail.com



Reações adversas aos anticorpos monoclonais para doenças alérgicas

Adverse reactions to monoclonal antibodies in allergic diseases

Sérgio Duarte Dortas-Junior^{1,2}, Aldo José Fernandes Costa³,
Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci⁴, Filipe W. Sarinho^{5,6}, Faradiba Sarquis Serpa⁷,
Eduardo Costa Silva^{8,9}, João Negreiros Tebyriça¹⁰, Nelson Augusto Rosario-Filho¹¹,
Norma de Paula M. Rubini¹⁰, Régis de Albuquerque Campos¹²

RESUMO

A utilização de agentes imunobiológicos em alergia e imunologia tem sido cada vez mais frequente nos últimos anos, emergindo como potencialmente eficazes para o tratamento de doenças alérgicas e de hipersensibilidade. O uso de imunobiológicos em doenças alérgicas está recomendado nas formas graves onde a eficácia, segurança e custo-efetividade estão comprovados. O objetivo deste artigo é sintetizar os efeitos adversos mais comuns ou significativos, incluindo as reações de hipersensibilidade aos principais anticorpos monoclonais aprovados para o tratamento de doenças alérgicas licenciados e comercializados no Brasil até o momento.

Descritores: Anticorpos monoclonais, asma, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, dermatite atópica, urticária.

ABSTRACT

The use of immunobiological agents in allergy and immunology has increased in recent years, emerging as potentially effective strategies to treat allergic and hypersensitivity diseases. The use of immunobiological agents is recommended in the severe forms of allergic diseases, for which their efficacy, safety, and cost-effectiveness have been established. The purpose of this study was to summarize the most common or significant adverse effects, including hypersensitivity reactions to the main monoclonal antibodies approved for the treatment of allergic diseases that are currently licensed and marketed in Brazil.

Keywords: Monoclonal antibodies, asthma, drug-related side effects and adverse reactions, atopic dermatitis, urticaria.

Introdução

A utilização de agentes imunobiológicos em alergia e imunologia tem sido cada vez mais frequente nos últimos anos, emergindo como potencialmente eficazes para o tratamento de doenças alérgicas e

de hipersensibilidade¹. No Brasil, os principais imunobiológicos empregados na prática clínica do alergista e imunologista são as imunoglobulinas humanas policlonais (endovenosa e subcutânea), utilizadas

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Medicina de Petrópolis - UNIFASE - Petrópolis, RJ, Brasil.
3. Hospital Helena Moura - Recife, PE, Brasil.
4. Hospital de Base do Distrito Federal - Brasília, DF, Brasil.
5. Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia HC-UFPE - Recife, PE, Brasil.
6. Faculdade de Medicina de Olinda - Olinda, PE, Brasil.
7. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil.
8. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
9. Instituto UNIMED-Rio - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
10. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Escola de Medicina e Cirurgia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
11. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica - Curitiba, PR, Brasil.
12. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, PPG em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.

Submetido em: 26/04/2022, aceito em: 18/06/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):318-24.

na terapia de reposição dos erros inatos da imunidade ou em doenças autoimunes e inflamatórias, e os anticorpos monoclonais. O uso de anticorpos monoclonais é mais recente, e a perspectiva é de ampliação da sua utilização nos próximos anos em função da disponibilização para o tratamento da asma no Sistema Único de Saúde (SUS), e da inclusão no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS). Quatro principais classes de anticorpos monoclonais estão aprovadas até o momento para uso em doenças alérgicas: anti-IgE (omalizumabe), anti-IL-5 (mepolizumabe), anti-IL-5R (benralizumabe) e anti-IL-4R/IL-13R (dupilumabe)¹.

O uso de imunobiológicos em doenças alérgicas está recomendado nas formas graves, onde a eficácia, segurança e custo-efetividade estão comprovadas. Cerca de 30% dos pacientes com asma grave depende de altas doses de corticosteroide inalatório e uso frequente de beta-2 agonistas, muitas vezes com cursos frequentes ou uso contínuo de corticosteroides orais para manter o controle da asma, apesar dos efeitos colaterais consequentes².

Devido ao impacto da asma grave, essa condição foi a primeira doença de natureza alérgica a ter disponível um medicamento imunobiológico, e atualmente é a condição com maior número de opções de terapia biológica^{3,4}. Posteriormente, outras condições como urticária, dermatite atópica e rinosinusite crônica com pólipos nasais passaram a ter essa classe de medicamentos no seu arsenal terapêutico^{4,5}.

O objetivo deste artigo é sintetizar os efeitos adversos mais comuns ou significativos, incluindo as reações de hipersensibilidade aos principais anticorpos monoclonais aprovados para o tratamento de doenças alérgicas licenciados e comercializados no Brasil até o momento¹.

Classificação das reações adversas aos agentes biológicos

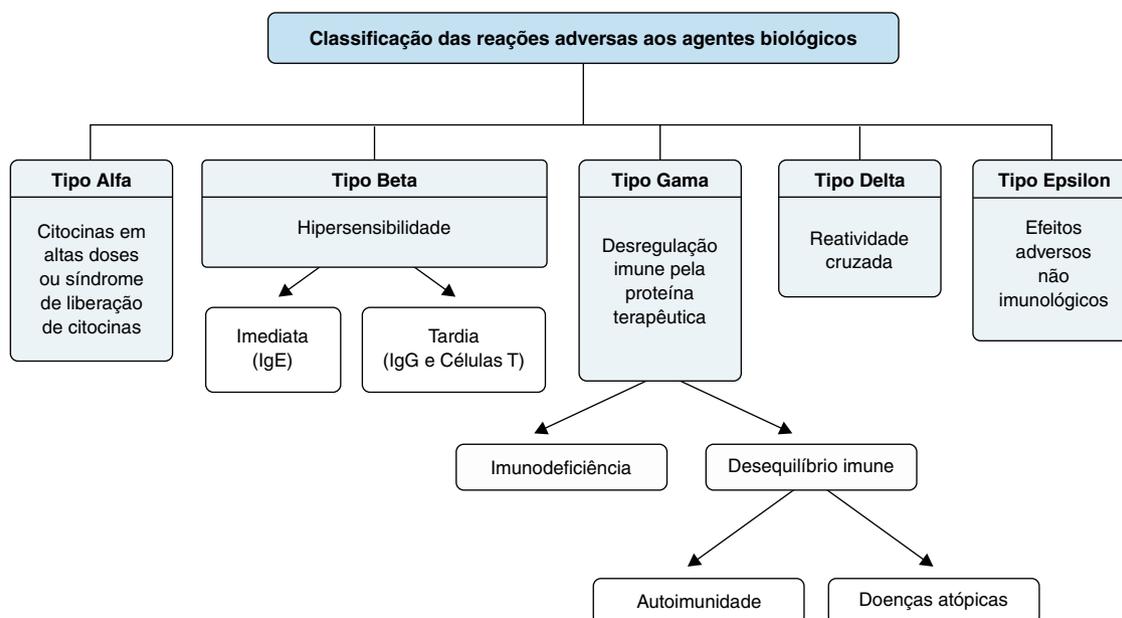
Os imunobiológicos apresentam diferenças em relação aos fármacos tradicionais em termos de estrutura química, modo de ação, metabolismo e imunorreagenicidade. Esses fármacos são proteínas complexas obtidas a partir de culturas de bactérias, fungos, insetos, plantas ou células de mamíferos, por meio de técnicas de engenharia genética. Os eventos adversos induzidos pelos xenobióticos (fármacos tradicionais) são principalmente relacionados aos efeitos farmacológicos, enquanto os efeitos adversos

dos agentes imunobiológicos estão frequentemente relacionados ao alvo e consequências biológicas de suas ações⁶.

Considerando essas diferenças, Pichler propôs uma classificação especial para as reações adversas aos imunobiológicos (Figura 1). As reações adversas aos agentes imunobiológicos são classificadas em cinco grupos: (1) Tipo alfa – induzidas pela liberação de citocinas, cujas as principais manifestações são febre, astenia, artralgia, cefaleia, mialgia, sintomas gastrointestinais e erupção cutânea mimetizando síndrome de Sweet; (2) Tipo beta – envolvendo reações de hipersensibilidade imediatas e tardias relacionadas à imunogenicidade dos imunobiológicos, mais frequentes com os anticorpos quiméricos, mas que também pode ocorrer com os anticorpos humanizados e totalmente humanos através de anticorpos anti-idiotipo; (3) Tipo gama – estão relacionadas à desregulação imunológica, incluindo imunossupressão e autoimunidade; (4) Tipo delta – são decorrentes da coexpressão do antígeno alvo em células do processo patológico e em células de tecidos normais; (5) Tipo épsilon – estão relacionadas a novas e inesperadas funções não imunológicas dos imunobiológicos reveladas no uso em humanos, como por exemplo os distúrbios neuropsiquiátricos associados ao Interferon-alfa e complicações cardíacas dos agentes anti-TNF-alfa⁷.

Omalizumabe

Omalizumabe foi o primeiro imunobiológico aprovado para o tratamento da asma alérgica moderada a grave, com níveis de IgE total entre 30-1.500 IU/mL e sensibilização IgE específica a aeroalérgenos. Inicialmente foi aprovado para pacientes com idade acima de 12 anos e, posteriormente, para crianças a partir dos 6 anos. É um anticorpo monoclonal humanizado recombinante (mAb_h) que tem como alvo a IgE sérica livre, consequentemente, impede sua ligação aos mastócitos e basófilos e a liberação de mediadores inflamatórios. Por fim, este mecanismo leva à regulação negativa de receptores de alta afinidade para IgE (FcεRI) nessas células e inibição da reação alérgica. Posteriormente, o omalizumabe foi aprovado para o uso em pacientes com diagnóstico de urticária crônica espontânea (UCE) com idade acima de 12 anos e, mais recentemente, foi aprovado para o tratamento da polipose nasal grave em pacientes com mais de 18 anos de idade, com níveis de IgE total entre 30-1.500 IU/mL, independente da presença de sensibilização para aeroalérgenos⁸.

**Figura 1**

Classificação das reações adversas aos imunobiológicos
Modificado de Pichler WJ⁷.

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram reação no local da injeção em 45%, infecção respiratória em 20%, sinusite em 16%, dor de cabeça em 15%, e faringite em 11%⁹.

Dados de 35 estudos de fase 1 a 3 mostraram um aumento aparente em malignidades em usuários de omalizumabe (0,5% vs. 0,2% nos controles)¹⁰. A maior parte eram tumores sólidos, exceto por um caso de linfoma não Hodgkin recorrente. Dos 25 casos de malignidade, quatro pareciam estar presentes antes do início do omalizumabe, e todos, exceto por um caso (carcinoma basocelular), foram diagnosticados nos primeiros dois anos de uso do biológico. Uma avaliação subsequente, em 2012, de 32 ensaios clínicos não mostrou nenhuma associação entre omalizumabe e o risco de malignidade, o que foi confirmado posteriormente pelo estudo EXCELS (*Evaluating Clinical Effectiveness and Long-term Safety in Patients*)¹¹.

A literatura existente estima o risco do desenvolvimento de anafilaxia devido ao omalizumabe como 0,09%, a maioria (77%) durante as primeiras 2 horas após a administração das 3 primeiras doses¹². A confirmação pode ser realizada a partir de testes cutâneos com o medicamento diluído em solução salina e, se negativo, teste intradérmico com concentração de 1: 100.000 (ou 1,2 µg/mL) pode ser realizado para avaliação de hipersensibilidade¹³. Raramente, a dessensibilização pode ser necessária¹⁴. Outra possibilidade é a sensibilização a outras substâncias que compõem o medicamento, como o polissorbato usado para aumentar a solubilidade da droga¹⁵. Alguns autores sugeriram que anticorpos contra omalizumabe preexistentes ou recentemente desenvolvidos poderiam ser responsáveis pelas reações. Entretanto, no estudo de farmacovigilância pós-comercialização usando um novo método para detectar anticorpos IgE para omalizumabe não mos-

trou correlação aparente entre anafilaxia ou reatividade no teste cutâneo ou a presença de anticorpos do isotipo IgE para omalizumabe¹⁶.

Estudos clínicos, assim como estudos da vida real na área da população pediátrica, mostraram perfil de segurança geral aceitável. As reações adversas mais frequentes foram nasofaringite, dor de cabeça, febre, dor em abdome superior, faringite estreptocócica, otite média, gastroenterite viral, picadas por artrópode e epistaxe. Uma metanálise previamente publicada de três estudos controlados randomizados indicou que a frequência de eventos adversos foi semelhante entre omalizumabe (76,3%) e placebo (74,2%), assim como a frequência de eventos adversos graves (5,2 e 5,6%, respectivamente). Não houve evidência de um aumento do risco de anafilaxia, urticária, reações de hipersensibilidade ou doenças malignas^{16,17}.

Um ensaio clínico de omalizumabe para urticária crônica espontânea incluiu mais de 1.000 pacientes e não observou nenhuma morte ou eventos adversos graves significativos relacionados ao medicamento. Os eventos adversos mais comuns após a administração subcutânea foram reações no local da injeção, seguido por infecções do trato respiratório superior e dores de cabeça¹⁸.

Em 2018, uma metanálise de 67 estudos de vida real, sobre a eficácia de omalizumabe, descreveu uma média geral de 4% (1-7%) de eventos adversos contra 2,9-8% nos ensaios clínicos¹⁹.

Nos estudos replicados, POLYP1 e POLYP2, para o uso de omalizumabe em rinosinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN), 50,4% dos pacientes apresentou pelo menos um evento adverso. A maioria dos eventos em ambos os estudos foi de leve a moderada intensidade, sendo os mais comuns a cefaleia, nasofaringite e reação no local da injeção. Três casos graves foram relatados em pacientes em uso de omalizumabe (2,2% [um caso de picada de cobra, uma fratura de mão e um caso de exacerbação/agravamento da asma])²⁰.

Mepolizumabe

Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que se liga diretamente à IL5. Desta maneira, evita a ligação desta citocina à cadeia alfa do receptor de IL-5 em eosinófilos e basófilos, levando à redução do número de eosinófilos e, conseqüentemente, da inflamação eosinofílica nas vias respiratórias²¹. Está aprovado para o tratamento da

asma grave de crianças a partir dos 6 anos de idade (40 mg/4 semanas), de adolescentes (≥ 12 anos) e de adultos (100 mg/4 semanas)²².

As reações adversas associadas ao uso do mepolizumabe descritas nos estudos pivotais foram cefaleia em 29%, piora da asma em 27%, bronquite em 21%, e reação no local da injeção em 12%. Dois indivíduos desenvolveram Herpes zoster grave, e por esse motivo a *US Food & Drug Administration* recomenda a vacinação de pacientes acima de 50 anos com indicação do uso deste medicamento. Recentemente, Li e cols., em um estudo retrospectivo sobre anafilaxia por imunobiológicos utilizados para a resposta tipo 2, identificaram 102 casos causados por mepolizumabe. Sessenta e nove pacientes receberam mepolizumabe para tratamento de asma grave, 1 para pneumonia eosinofílica crônica, e em 32 com indicação desconhecida. Destes, 2 (2%) evoluíram para óbito, e 31 (30%) necessitaram de hospitalização^{21,23-25}.

O mepolizumabe mostrou ser bem tolerado na faixa etária pediátrica. No entanto, houve um relato de um caso de linfadenite necrotizante histiocítica e outro caso de infecção por varicela após a exposição ao mepolizumabe, ambos em pacientes com 12 anos de idade^{26,27}.

Benralizumabe

Benralizumabe foi o segundo anti-IL-5 aprovado no Brasil para asma eosinofílica grave em pacientes com 18 anos ou mais. É um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1 κ) que tem como alvo a subunidade alfa do receptor de IL5, resultando em apoptose de eosinófilos e basófilos via citotoxicidade dependente de anticorpos e menor formação dessas células²⁸.

É administrado por via subcutânea em uma dose de 30 mg a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e, posteriormente, a cada 8 semanas^{21,29}.

Nos ensaios clínicos, o percentual de pacientes que tiveram algum evento adverso com benralizumabe foi na faixa de 65%-75%. Os eventos adversos mais comumente relatados foram nasofaringite (12-21%) e piora da asma (11-13%). Reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, urticária) ocorreram em aproximadamente 3% dos indivíduos. Li e cols. encontraram o registro de 63 casos de anafilaxia por benralizumabe, com um risco de hospitalização prolongada maior que para os outros imunobiológicos, com relato de necessidade de internação em 27 (42,86%) pacientes. Para os outros

biológicos, a proporção foi as seguinte: omalizumabe (28,92%), mepolizumabe (29,81%) e dupilumabe (40,32%)^{25,30}.

No estudo multicêntrico de extensão de fase 3 foram incluídos pacientes dos estudos pivotais, SIROCCO e CALIMA, que receberam benralizumabe 30 mg a cada 4 ou 8 semanas, além dos que haviam recebido placebo nestes estudos. Estes últimos foram reatribuídos, aleatoriamente, em uma proporção de 1:1, para receber benralizumabe 30 mg a cada 4 ou 8 semanas. Neste estudo de dois anos de avaliação, denominado BORA, os eventos adversos graves mais comuns foram exacerbações da asma (3-4%) e pneumonia (< 1 a 1%)³¹.

Apesar da preocupação com os riscos de supressão da imunidade anti-helmíntica pelos imunobiológicos com alvo na IL-5, até o momento não há relato de casos que desenvolveram infecções parasitárias durante ou após os ensaios de tais produtos³². Entretanto, consideramos prudente a avaliação para infestação helmíntica em pacientes com indicação de biológicos anti-IL-5.

Dupilumabe

Dupilumabe é o primeiro agente imunobiológico totalmente humano desenvolvido para doenças alérgicas e tem como alvo o receptor alfa da IL-4, que inibe a sinalização de IL4 e IL-13²¹. Este anticorpo monoclonal foi aprovado para dermatite atópica (DA) moderada a grave (crianças > 6 anos, adolescentes e adultos), asma grave eosinofílica (\geq 6 anos) e RSCcPN (\geq 18 anos). A dose é variável, dependendo da indicação³.

Em estudo de fase 3, envolvendo 1.902 pacientes asmáticos, incluindo adolescentes e adultos com a duração de 52 semanas, o dupilumabe demonstrou um bom perfil de segurança.

As reações mais comuns, quando comparado com placebo, foram reação no local da injeção (14-18% vs. 6%), dor orofaríngea (2% vs. 1%) e eosinofilia (4,1% vs. 0,6%)³⁴. Outro estudo observou eosinofilia em até 14% vs. 1% com placebo³⁵. A eosinofilia transitória pode atingir \geq 3.000 células/ μ L e acredita-se que seja resultante da inibição da migração destas células para os tecidos^{32,34}. Consequências desta hipereosinofilia foram raras: dois pacientes apresentaram pneumonia eosinofílica, além de outros dois com vasculite compatível com poliangeíte com granulomatose eosinofílica³⁰.

Atualmente, não existem recomendações sobre o monitoramento da eosinofilia em pacientes em uso de dupilumabe.

O dupilumabe foi avaliado em crianças com asma grave e idade entre 6 e 11 anos. A frequência de eventos adversos durante as 52 semanas de estudo foi semelhante entre os grupos de teste e placebo. Eventos adversos graves foram relatados em 13 pacientes (4,8%) no grupo dupilumabe, e em 6 (4,5%) no grupo placebo. Eosinofilia ocorreu em 5,9% e 0,7% dos pacientes no dupilumabe e placebo, respectivamente. A maioria dos episódios de eosinofilia foi achado laboratorial autolimitado sem quaisquer sintomas associados. A frequência de conjuntivite foi baixa em ambos os grupos; um caso de ceratite foi relatado em cada grupo³⁶.

A patogênese da conjuntivite associada ao dupilumabe ainda não está totalmente elucidada. Uma associação entre distúrbios oculares pré-existentes relacionados à DA pode ser responsável pelo aumento da incidência de conjuntivite em pacientes tratados com dupilumabe, porém não foi identificado nos estudos em outras doenças do tipo 2. Uma possível explicação seria o aumento da expressão de IFN γ , citocina de perfil Th1, a qual causaria disfunção secretória e perda de células caliciformes conjuntivais, agravada pela inibição de IL-13 pelo dupilumabe³⁷.

Outras complicações oculares ocorreram em 1-10% dos pacientes na forma de blefarite, prurido ocular, ceratite e olho seco. Infecção por herpes simplex orofacial também foi relatada em 1-10% dos pacientes. Reações de hipersensibilidade, principalmente urticária generalizada, ocorreram em 0,1-1%. Muito raramente, ocorreu o desenvolvimento de doença do soro (< 0,01%)³⁰.

Quanto à anafilaxia, um estudo publicado recentemente identificou 62 pacientes que apresentaram anafilaxia por dupilumabe, a maior parte em uso para DA (23, 37%) e asma grave (19; 30,6%). Os outros receberam dupilumabe para as seguintes indicações: 2 (3,2%) para Doença Respiratória Exacerbada por Anti-inflamatórios; 1 (1,6%) para RSCcPN; e em 1 (1,6%) a indicação era desconhecida²⁵.

Nos estudos de fase 3 com dupilumabe para RSCcPN, os eventos adversos foram raros. No estudo por 24 semanas, LYBERTY NP SINUS-24, os eventos mais comuns foram a nasofaringite, piora da RSCcPN, cefaleia, agravamento da asma, epistaxe e eritema no local de aplicação. No estudo LYBERTY NP SINUS-52, que avaliou o uso de dupilumabe por

52 semanas, os eventos adversos mais frequentes foram tosse, bronquite, artralgia, overdose acidental e reações no local da injeção³⁸.

Recentemente, uma revisão sistemática foi realizada para avaliar a associação do uso de dupilumabe e o desenvolvimento ou piora de sintomas de psoríase. Vinte e seis estudos com 47 pacientes atenderam aos critérios de inclusão no estudo. Todos os pacientes eram adultos (faixa etária, 24-92 anos) e a maioria (43, 91%) recebeu a prescrição de dupilumabe para DA. Os outros receberam dupilumabe para asma (1); alopecia areata (1) e outras dermatites (2). O intervalo entre o início do dupilumabe até o desenvolvimento/piora da psoríase foi de 3,7 meses. A psoríase levou à descontinuação do dupilumabe em 16 dos 33 pacientes (48%) para os quais a descontinuação *versus* continuação foi relatada. O mecanismo imunológico exato pelo qual o dupilumabe induz o desenvolvimento de psoríase em certos pacientes permanece desconhecido. Acredita-se que seja devido ao fato dos níveis de IL-4 estarem elevados na DA, e que esta citocina regule negativamente os linfócitos T-helper 1 e T-helper 17, ambos aumentados em pacientes com psoríase. Ao bloquear a sinalização de IL-4, dupilumabe pode impedir essa inibição, permitindo que a inflamação psoriática ocorra. Esta explicação é consistente com a já conhecida observação de que a coexistência de psoríase e DA no mesmo paciente é menos comum do que seria esperado com base na prevalência das duas doenças³⁹.

Considerações finais

O aumento da prevalência de asma e doenças alérgicas resultou na necessidade da pesquisa de novos tratamentos para melhor controle de sintomas, melhora da qualidade de vida e redução de crises graves e hospitalizações. Os avanços no conhecimento dos mecanismos patogênicos permitiram a identificação de diferentes endotipos e fenótipos, bem como novos alvos terapêuticos envolvidos na inflamação alérgica. A disponibilidade de imunobiológicos eficazes no controle destas doenças é de extrema importância, mas a segurança do paciente é sempre um objetivo primordial.

Os principais eventos adversos dos imunobiológicos que atuam sobre a resposta tipo 2 são, na sua maioria, leves, como reação no local da aplicação, infecção respiratória e cefaleia. Os mecanismos de ação desses imunobiológicos têm baixo potencial

para imunossupressão, com bons perfis de segurança no que diz respeito às infecções. Salientamos que não há maior frequência ou gravidade, estatisticamente relevante quando comparado ao placebo, com relação a infecções respiratórias, inclusive por SARS-CoV-2, entre indivíduos em uso dos imunobiológicos aqui descritos.

Um pequeno risco de anafilaxia também tem sido descrito, por esse motivo ressaltamos a importância da realização da aplicação destes medicamentos em ambiente de hospital-dia, com supervisão médica.

No futuro, o desenvolvimento de biomarcadores poderá auxiliar a prever o risco de eventos adversos, especialmente reações imediatas, para as quais protocolos de investigação e dessensibilização precisam ser aprimorados e padronizados. Deste modo, consideramos importante o monitoramento clínico e laboratorial de eventos adversos (por exemplo: eosinopenia ou eosinofilia).

Por fim, cabe ressaltar que o uso de imunossuppressores, eventualmente utilizados no tratamento de doenças alérgicas, está associado a eventos adversos. Com o advento da medicina de precisão, os imunobiológicos serão cada vez mais incorporados à prática do alergista e imunologista. Essas drogas causam reações de hipersensibilidade, mas que, felizmente, em sua maioria não são de maior gravidade.

Referências

1. Solé D, Sano F, Rosário NA, Antilla M, Aranda C, Chong-Neto H et al. Guia prático de atualização: medicamentos biológicos no tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. Arq Asma Alergia Imunol. 2019;3:207-49.
2. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):110-116.e7.
3. Wandalsen GF, Sano F, Falcão ACAM, Machado AS, Serpa FS, Rizzo JÁ, et al. Guia para o manejo da asma grave 2019 – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(4):337-62.
4. Abuzakouk M, Ghorab OKHA, Wahla AS, Zoumot Z, Nasir M, Grandon D, et al. Efficacy and Safety of Biologic Agents in Chronic Urticaria, Asthma and Atopic Dermatitis - A Real-life Experience. Open Respir Med J. 2020 Dec 31;14:99-106.
5. 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.
6. Aubin F, Carbonnel F, Wending D. The complexity of adverse side-effects to biological agents. J Crohns Colitis. 2013;7:257-62.
7. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. Allergy. 2006 Aug;61(8):912-20.
8. bula Xolair® (Internet). Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/2130.pdf>.

9. Hendeles L, Sorkness CA. Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. *Ann Pharmacother.* 2007 Sep;41(9):1397-410.
10. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009 Jun;39(6):788-97.
11. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr;129(4):983-9.e6.
12. Barakat L, Torres MJ, Phillips EJ, Caminati M, Chang YS, Caimmi D, et al. Biological treatments in allergy: prescribing patterns and management of hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Mar;9(3):1396-1399.e2.
13. Lieberman P, Rahmaoui A, Wong DA. The safety and interpretability of skin tests with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Dec;105(6):493-5.
14. Owens G, Petrov A. Successful desensitization of three patients with hypersensitivity reactions to omalizumab. *Curr Drug Saf.* 2011;6(5):339-42.
15. Price KS, Hamilton RG. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2007 May-Jun;28(3):313-9.
16. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB, Fischer SK. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. *AAPS J.* 2016 Jan;18(1):115-23.
17. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:551-6.
18. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):404-15.
19. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol.* 2019 Jan 1;155(1):29-38.
20. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Sep;146(3):595-605.
21. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 May-Jun;7(5):1379-92.
22. bula Nucala® (Internet). Disponível em: https://br.gsk.com/media/6289/11307_nucala_po_lio_inj_gds11.pdf.
23. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther.* 2016 Sep;38(9):2058-2070.e1.
24. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 May;143(5):1742-1751.e7.
25. Li L, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K, Zhao B. Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab. *Clin Transl Allergy.* 2021 Jun 3;11(4):e12038.
26. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020 May;75(5):1023-42.
27. Logan J, Harinstein L. Pediatric postmarketing pharmacovigilance review of mepolizumab: Food and Drug Administration; 2017.
28. Saco TV, Pepper AN, Lockey RF. Benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 May;13(5):405-13.
29. bula Fasenera® (Internet). Disponível em: https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/InfoFasenera/Fasenera_Bula_Profissional%20-%20FSN003.pdf
30. Jackson K, Bahna SL. Hypersensitivity and adverse reactions to biologics for asthma and allergic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 Mar;16(3):311-9.
31. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med.* 2019 Jan;7(1):46-59.
32. Patel SS, Casale TB, Cardet JC. Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Jul;18(7):747-54.
33. bula Dupixent® (Internet). Disponível em: http://200.199.142.163:8002/FOTOS_TRATADAS_SITE_14-03-2016/bulas/75769.pdf
34. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2486-96.
35. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2475-85.
36. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi, AG, Gagnon R, de Mir I, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2021;385:2230-40.
37. Utine CA, Li G, Asbell P, Pflugfelder S, Akpek E. Ocular surface disease associated with dupilumab treatment for atopic diseases. *Ocul Surf.* 2021 Jan;19:151-6.
38. 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 Nov 2;394(10209):1638-1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1. Epub 2019 Sep 19. Erratum in: *Lancet.* 2019 Nov 2;394(10209):1618.
39. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Mar;86(3):708-9.

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

Correspondência:
Sérgio Duarte Dortas-Junior
E-mail: sdortasjr@gmail.com



Aspectos evolutivos dos fenômenos imunopatológicos com ênfase na COVID-19

Evolutionary aspects of immunopathological phenomena with emphasis on COVID-19

Selma Giorgio¹, Pedro Henrique Gallo-Francisco¹

RESUMO

A seleção natural é o principal mecanismo da evolução das espécies, e favorece fenótipos com defesas imunes efetivas contra patógenos. Entretanto, há uma grande variação das respostas imunes entre os indivíduos da espécie humana e a ocorrência de fenômenos imunopatológicos. A infecção com o vírus da família *Coronaviridae*, SARS-CoV-2, responsável pela doença conhecida como COVID-19, induz a respostas imunes inflamatórias exacerbadas e à tempestade de citocinas, nos casos graves. Nesta revisão discutiremos, à luz da Evolução, esse aparente paradoxo entre as respostas imunes, e os três principais fatores que contribuem para a manutenção dos fenótipos hiperativos: o custo-benefício das respostas imunes, a coevolução e a história de vida da espécie.

Descritores: SARS-CoV-2, citocinas, evolução biológica.

ABSTRACT

Natural selection is the main mechanism by which species evolve, and it favors phenotypes associated with an effective immune defense against pathogens. However, human immune responses and the occurrence of immunopathological phenomena vary considerably from individual to individual. Infection with SARS-CoV-2, a virus of the *Coronaviridae* family causing the disease known as COVID-19, induces exacerbated inflammatory immune responses and cytokine storm in severe cases. In this review, we discuss, in the light of Evolution, this apparent paradox between the immune responses and the 3 main factors contributing to the maintenance of hyperactive phenotypes: the cost-effectiveness of immune responses, coevolution, and the life history of the species.

Keywords: SARS-CoV-2, cytokines, biological evolution.

Introdução

O I Simpósio Internacional de Imunopatologia em 1958 reuniu pela primeira vez pesquisadores interessados no impacto da imunologia na clínica médica. A partir desse Simpósio, a imunopatologia foi definida como a área de estudos das reações imunes que causam, modificam ou acompanham os estados patológicos¹. Em uma monografia (*teaching monography*), publicada em 1978 pelo *American Journal of Pathology*², Stewart Sell chamou a atenção para a ambiguidade da palavra imunopatologia, composta de dois termos com significados distintos: a imunidade a qual se refere às respostas imunes protetoras contra agentes externos, e a patologia, que é o estudo de doenças². As condições

patológicas tais como: as doenças autoimunes, as hipersensibilidades e alergias a substâncias inócuas ou alimentos, e os fenômenos imunopatológicos induzidos por patógenos, são resultados de respostas imunes inapropriadas. A resposta imune ideal é aquela que resulta na eliminação do patógeno e no restabelecimento da homeostase do organismo, sem causar danos celular e tecidual^{3,4}.

Há um aparente paradoxo no sistema imune da espécie humana, pois a seleção natural, principal mecanismo da Evolução, deveria selecionar fenótipos com defesas imunes efetivas contra patógenos, mas observa-se grande variação nas respostas imunes entre os indivíduos e a ocorrência dos fenômenos

1. Departamento de Biologia Animal, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Submetido em: 23/03/2022, aceito em: 15/07/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):325-30.

imunopatológicos^{4,5}. A infecção com o vírus da família *Coronaviridae*, SARS-CoV-2, responsável pela doença conhecida como COVID-19 e pela pandemia que vivemos recentemente^{6,7}, é um dos exemplos disso. A taxa de mortalidade dessa doença é de, aproximadamente, 3,7%, e chegaram a 50% em pacientes em estágio grave⁸. Os principais sintomas associados à COVID-19 são febre (98% dos pacientes), tosse (76%), dispneia (55%) e mialgia ou fadiga (44%). Nos estágios graves ocorre pneumonia e a síndrome respiratória aguda severa (SARS)⁸.

O vírus SARS-CoV-2 coloniza as vias aéreas superiores e a cavidade naso-faríngea⁹. O sistema imune inato está envolvido na resposta inicial às infecções, e com a participação dos receptores TLR3 (*Toll-Like receptor 3*), TLR-4 e TLR-7, os quais se ligam a moléculas do vírus, presentes no citoplasma das células epiteliais infectadas: dsRNA, proteína *Spike* e ssRNA, respectivamente, resultando na produção de diversas citocinas com efeitos antivirais, como os interferons (IFNs) e a citocina inflamatória IL-6 (interleucina-6)

(Figura 1). A resposta imune adaptativa, que é crítica para o *clearance* viral, tem a participação de linfócitos T CD4, T CD8 e B e os anticorpos^{8,9}. Com a migração de células dendríticas que internalizaram antígenos virais, para linfonodos regionais, inicia-se a ativação dos linfócitos T (Figura 1). Estes proliferam e migram para o pulmão, induzindo a produção local de citocinas e o recrutamento celular^{8,9}. As respostas imunológicas antivirais, entretanto, podem resultar em imunopatologia, quando níveis elevados de citocinas e quimiocinas inflamatórias, tais como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α (fator necrosante de tumor) e os IFNs são produzidos no pulmão e sistemicamente, desencadeando mais ativação imune e inflamação, criando um *loop* de retroalimentação positiva, que resulta em extensa lise tecidual e perda funcional do órgão⁸⁻¹⁰ (Figura 1).

Apesar da gravidade das manifestações clínicas da COVID-19 estar relacionada às condições sistêmicas manifestadas nos indivíduos infectados⁶, também há variação na intensidade e reatividade das respostas

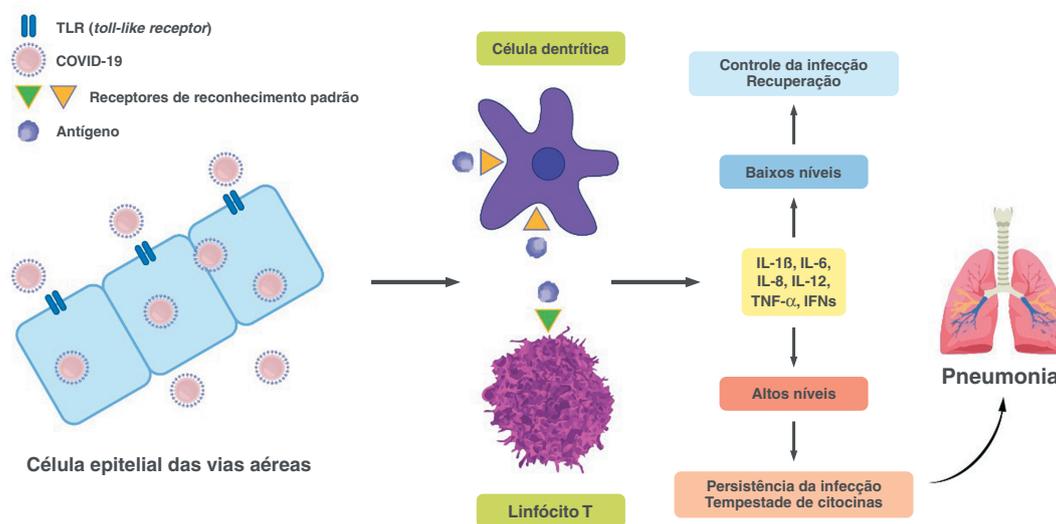


Figura 1

Representação esquemática das respostas imunes contra o vírus SARS-CoV-2

O vírus interage com receptores *Toll-Like* (TLR) nas células epiteliais das vias aéreas induzindo a produção de citocinas. As células dendríticas, transportando antígenos virais, migram para linfonodos regionais, apresentam esses antígenos e ativam linfócitos T, que migram para os pulmões. Os indivíduos podem exibir diferentes perfis de respostas imunes: um relacionado com a produção de níveis controlados das citocinas inflamatórias, resultando no *clearance* viral e na recuperação do indivíduo infectado; e o outro, com a produção de níveis muito elevados das citocinas inflamatórias, ocasionando na persistência da infecção viral e pneumonia

imunes entre os indivíduos infectados, e consequentemente, nos desfechos da doença. A inflamação descontrolada associa-se diretamente à mortalidade, é conhecida como síndrome hiperinflamatória ou tempestade de citocinas, e resulta na SARS⁸. Nosso objetivo nesta revisão é discutir, à luz da Evolução, a seguinte questão: por que as respostas imunes exacerbadas, tais como a produção descontrolada de citocinas inflamatórias, observada na COVID-19, mas também durante o choque séptico e na malária¹³, são conservadas na população?

Na Medicina Evolutiva aplica-se a teoria da Evolução para o entendimento dos problemas de saúde e o aperfeiçoamento das abordagens médicas¹⁴. A princípio, podemos considerar que os fenômenos imunopatológicos conflitam com o Darwinismo e a Evolução^{4,12}, pois a seleção natural opera no sistema imune, para sua otimização e na manutenção de fenótipos mais adaptados ao ambiente em que vivem^{4,5,11}. No entanto, a seleção natural também favorece respostas imunes “defeituosas”, que resultam em fenômenos imunopatológicos, isto é, em fenótipos com propensão a respostas inflamatórias excessivas. Os três principais fatores que contribuem para a manutenção de fenótipos com respostas imunes hiper-reativas são: o custo-benefício, a coevolução e a história de vida da espécie^{4,5,11,12}. Nesta revisão, discutiremos esses fatores e responderemos à questão levantada acima.

Fontes de dados

Revisão não sistemática da literatura, com busca e seleção de artigos disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO, Web of Science e Google Scholar System, e publicados entre 1957 e 2022, em inglês ou português, sem restrições de local, tendo como palavras de busca: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “immunopathology”, “inflammation”, “cytokines” ou “Biologic Evolution”. O levantamento bibliográfico foi realizado em janeiro de 2022.

O custo-benefício

Apesar dos ajustes finos das reações imunes às situações de estresse ocorrerem com frequência, observa-se grande variação, na intensidade das respostas imunes entre indivíduos, de respostas protetoras e estéreis à hiperinflamação, e uma explicação para tal fato é o *trade-off*^{5,15,16}. O conceito de *trade-off* refere-se aos conflitos seletivos em que uma espécie,

ao seguir um caminho evolutivo vantajoso, “pagará um preço” por isso, ou seja, existirá alguma desvantagem associada a essa inovação biológica^{5,17,18}. Por exemplo, os custos para o completo *clearance* de um vírus são os danos teciduais causados pelas células do sistema imune no combate ao patógeno⁵. Modelagens matemáticas de várias situações relacionadas às infecções^{5,19,20,21} indicaram que o risco de morte devido às infecções com espécies de vírus os quais têm padrão de transmissão semelhante ao do SARS-CoV-2, é mais acentuado do que o risco de morte por conta dos fenômenos imunopatológicos resultantes das respostas imunes. A seleção natural favorecerá defesas imunes mais reativas e intensas, mesmo com algum risco de morte do hospedeiro^{5,22}. Contudo, há dois custos extras: a probabilidade de erro no reconhecimento de antígenos (reconhecimento do *self*, ocasionando doenças autoimunes) e um dano colateral exacerbado no tecido infectado^{5,20-23}.

A metanálise de 86 estudos sobre camundongos nocauteados em genes de citocinas mostrou que o risco de morte por infecções foi maior do que o risco de morte pelos fenômenos imunopatológicos²⁴. Por exemplo, em animais IL-10^{-/-}, isto é, que não produzem essa citocina anti-inflamatória, infectados com o citomegalovírus CMV, os efeitos imunopatológicos no fígado reduziram, enquanto a replicação viral e a taxa de mortalidade aumentaram²⁶. Assim, o aumento na carga viral estava diretamente associado com o aumento da mortalidade nesses animais. Em termos evolutivos, a persistência de fenômenos imunopatológicos e seu possível custo existem porque a resposta (proteção) imunológica confere benefícios imediatos, tais como a eliminação dos patógenos²⁴.

A coevolução

Outro fator que contribui para a persistência das respostas imunes intensas, em indivíduos da espécie humana é a coevolução, e nesta seção, pretende-se expor um pouco sobre essa contribuição. O sistema imune é o resultado da evolução simultânea (coevolução) dos hospedeiros, patógenos e simbiotes^{4,5,11,22}.

A espécie humana atravessou, até o presente, duas importantes transições epidemiológicas²⁷. A primeira aconteceu no período Paleolítico (10.000 a.C.), em que caçadores/coletores viviam em grupos reduzidos e eram nômades, tendo contato com helmintos, bactérias saprófitas, *Salmonella* e *Toxoplasma*²⁷. Após o período Neolítico (3.300 a.C.),

passaram a viver em assentamentos com número elevado de indivíduos, convivendo com animais de criação, em contato frequente com fezes, lama, água não tratada e organismos de transmissão fecal-oral como os helmintos, além de *Mycobacterium tuberculosis* as bactérias do tifo e da cólera^{27,28}. Já a segunda transição epidemiológica aconteceu posteriormente, nos anos 1800, quando a espécie humana progressivamente inicia sua vida em grandes aglomerados urbanos, com acesso a água tratada e hábitos de higiene, convivendo menos com animais de criação e utilizando vermífugos e antibióticos, além da ingestão de alimentos industrializados^{27,28}. A consequência dessas mudanças foi o contato reduzido com os helmintos e as bactérias pseudo comensais, conhecidos como “os velhos amigos”, presentes na lama e na água não tratada, o que resulta em uma microbiota intestinal mais homogênea^{27,28}.

Com menos exposição aos diversos patógenos e simbioses velhos amigos, o microambiente do sistema imune também foi alterado e conseqüentemente o seu perfil regulatório (menos inflamatório). Como é o caso dos helmintos, os quais desenvolveram durante a coevolução com seus hospedeiros, mecanismos imunorregulatórios muito competentes²⁹. Por exemplo, *Brugia malayi* tem moléculas que mimetizam as citocinas MIF (*macrophage-migration inhibition factor* ou fator inibidor da migração de macrófagos) e TGF- β (*transforming growth factor-beta* ou fator de transformação do crescimento-beta), as quais, entre várias funções, são anti-inflamatórias²⁷⁻²⁹. O parasita intestinal *Schistosoma mansoni* produz fosfatidilserina, fosforilcolina e diversas glicanas, que interagem com as células dendríticas e ativam linfócitos TH2 e os regulatórios em seus hospedeiros. A oncosistatina de *Onchocerca volvulus* impede a ativação de linfócitos T e aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias²⁹. Essas estratégias dos parasitas helmintos resultam em respostas imunes regulatórias e menos inflamatórias, o que facilita sua sobrevivência por tempo prolongado em seus hospedeiros e, conseqüentemente, nas infecções crônicas observadas nas helmintíases. Ademais, houve com isso, uma contribuição para a presença de um perfil imunológico menos reativo e menos inflamatório na população dos hospedeiros²⁷⁻²⁹.

Como vimos, a seleção natural favorece hospedeiros que montam respostas imunes reativas e intensas, e o principal legado coevolutivo dos “velhos amigos” foi a modulação dessas respostas imunes. Com a perda dos “velhos amigos”, isto é, a diminuição

do contato com parasitas e simbioses, deixam de ocorrer imunorregulações, e o perfil imunológico mais reativo e inflamatório prevalece na população. De fato, dados epidemiológicos indicam incidências elevadas de doenças crônicas com perfil inflamatório, tais como diabetes, asma e doenças autoimunes nas populações urbanas de países industrializados^{27,28}.

Outros fatores envolvidos no aparecimento/manutenção do fenótipo “inflamatório” nas populações urbanas são a prevalência de obesidade, condição em que os níveis de citocinas inflamatórias estão aumentados; a carência da vitamina D devido à falta de exposição solar, molécula envolvida na imunorregulação; e o contato com poluentes como a dioxina, que ativa linfócitos inflamatórios TH1^{27,28,30}.

A história de vida

A história de vida de uma espécie biológica é caracterizada por aspectos que afetam diretamente o seu sucesso reprodutivo, tais como anatomia, período reprodutivo, tamanho da prole, investimento parental, tempo de desenvolvimento, expectativa de vida e comportamento^{5,16,31}. Os programas de reprodução e sobrevivência pelos quais os organismos de uma dada espécie completam o seu ciclo de vida, assim como a energia alocada em cada fase de seu desenvolvimento definem os aspectos de cada estágio de vida. A limitação de recursos do ambiente impõe *trade offs* e restrições, e assim nenhum indivíduo consegue se desenvolver, reproduzir rapidamente, e investir na longevidade, simultaneamente^{5,11,16,31}. É necessário priorizar um conjunto de características/funções no qual a energia será alocada, em cada fase de vida do organismo³¹. Ademais, a história de vida explica porque as espécies têm padrões particulares de reprodução, desenvolvimento e longevidade que são determinados pela alocação de recursos para maximizar o sucesso reprodutivo. Os eventos que ocorrem durante a vida de um organismo também são moldados pelos aspectos demográficos³¹. Os seres humanos são longevos, o tamanho da prole é pequeno e há uma longa fase pós-natal de dependência nutricional com alto investimento parental. Existe ainda, uma forte pressão seletiva no período inicial de desenvolvimento da espécie, pois o custo adaptativo da mortalidade juvenil é mais alto do que o custo adaptativo da mortalidade de indivíduos mais velhos, que não mais se reproduzem^{22,30,31}. Assim, na fase inicial de desenvolvimento deve-se privilegiar um sistema imune muito reativo, com memória

e plasticidade, o que de fato é observado na nossa espécie. Os genes envolvidos em respostas imunes reativas e intensas, que combatem patógenos e beneficiam o indivíduo nos anos iniciais de vida, em sua fase de maturidade podem ser deletérios, pois induzem fenômenos imunopatológicos^{5,19,23,32,33}. As características genéticas selecionadas no início do desenvolvimento da vida podem ter efeitos negativos em outras fases.

Mais pesquisas empíricas, experimentais e teóricas são necessárias, mas, sem dúvida, os estudos têm avançado na definição dos aspectos evolutivos e adaptativos que resultaram nos fenômenos imunopatológicos experimentados pela espécie humana.

Conclusões

Nesta breve revisão avaliamos, à luz da Evolução, o aparente paradoxo das respostas imunes na espécie humana, reações imunes que deveriam controlar infecções, mas que podem resultar em danos imunopatológicos irreversíveis (p. ex. a tempestade de citocinas, que ocorre em casos graves da COVID-19). Há o entendimento de que o custo-benefício das respostas imunes exacerbadas explica, parcialmente, a manutenção dessa característica durante a evolução: os riscos de morte devido às infecções exercem pressão seletiva maior do que os riscos de morte devido aos fenômenos imunopatológicos.

A coevolução de patógenos, simbioses e hospedeiros contribuiu para o surgimento de respostas imunorregulatórias, e as transições epidemiológicas da espécie humana contribuíram para o aparecimento dos fenótipos menos imunorregulatórios e mais inflamatórios. Além disso, a história de vida da nossa espécie revela como os contextos demográficos e a alocação de recursos são determinantes na manutenção do sistema imune mais reativo. Ademais, o conhecimento das bases evolutivas da variabilidade das respostas imunes auxiliará na reinterpretação dos fenômenos imunopatológicos e na formulação de estratégias adicionais de prevenção e tratamento.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (processo n° 2019/11061-7), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo n° 405581/2018-1), ao Fundo de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade

Estadual de Campinas (FAEPEX) (processo n° 2513/21), à Gábor Illia Gonda pela ilustração, e à Jany Kerolyn Ballejos Cruz pela revisão do texto.

Referências

1. Miescher PA, Muller-Eberhard HJ. Preface. Springer Seminars Immunopatol. 1978;1:1-2.
2. Sell S. Immunopathology Teaching Monography. Am J Pathology. 1978;90(1):211-79.
3. Germain RN. Maintaining system homeostasis: the third law of Newtonian immunology. Nature Immunol. 2012; 13(10):902-6. doi: 10.1038/ni.2404.
4. Barnaba V, Paroli M, Piconese S. The ambiguity in immunology. Front Immunol. 2012. doi: 10.3389/fimmu.2012.00018.
5. Graham AL, Allen JE, Read AF. Evolutionary causes and consequences of immunopathology. Annu Rev Evol Syst. 2005;56:373-97. doi: 10.1146/annurev.ecolsys.36.102003.152622.
6. Aarestrup FM. Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(2):172-80. doi: 10.5935/2526-5393.20200024.
7. Giavina-Bianchi P. Surfando a terceira onda. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):1-3. doi: 10.5935/2526-5393.20220001.
8. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. Open Biol. 2020;10:200160. doi: 10.1098/rsob.200160.
9. Wong L-YR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronavirus-are we own worst enemy? Nat Rev Immunol. 2022;22(1):47-56. doi: 10.1038/s41577-021-00656-2.
10. Finlay BB, Amato KR, Azad M, Blaser MJ, Bosch TCG, Chu H, et al. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. PNAS. 2021; 118(6): e2010217118. doi: 10.1073/pnas.2010217118.
11. Sorci G, Cornet S, Faivre B. Immune evasion, immunopathology and the regulation of the immune system. Pathogens. 2013;2:71-91. doi: 10.3390/pathogens2010071.
12. Brinkworth JF, Barreiro LB. The contribution of natural selection to present-day susceptibility to chronic inflammatory and autoimmune disease. Curr Opin Immunol. 2014;31:76-78. doi: 10.1016/j.coi.2014.09.008.
13. Iwasaki A, Medzhitov R. A new shield for a cytokine storm. Cell. 2011;146(6):861-2. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.027.
14. Waizbort RF, Luz MRMP. Medicina Evolutiva: Incorporando a Teoria da Evolução na Formação de Profissionais de Saúde Brasileiros. Rev bras educ med. 2017;41(4). doi: 10.1590/1981-52712015v41n4RB20160074.
15. Lazzaro BP, Tate AT. Balancing sensitivity, risk, and immunopathology in immune regulation. Curr Opin Insect Sci. 2022;50:100874. doi: 10.1016/j.cois.2022.100874.
16. Okin D, Medzhitov R. Evolution of inflammatory diseases. Curr Biol. 2012;22(17):R733-49. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.029.
17. Graham AL. Optimal immunity meets natural variation: the evolutionary biology of host defence. Parasite Immunol. 2013;35:315-7. doi:10.1111/pim.12073 9.
18. Metcalf CJ, Tate AT, Graham AL. Demographically framing trade-offs between sensitivity and specificity illuminates selection on immunity. Nature Ecol Evol. 2017; 1:1766-72. doi:10.1038/s41559-017-0315-3.
19. Aldakak L, Ruhli F, Galipaud M, Bender N. The evolution of immune sensitivity under immunopathological and autoimmune costs, BioRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.10.12.335620.

20. Chen X, Liu S, Goraya MU, Maarouf M, Huang S, Chen J-L. Host immune response to Influenza A virus infection. *Front Immunol*. 2018;9:320. doi: 10.3389/fimmu.2018.00320.
21. Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of Influenza virus infections. *Ann Rev Pathol*. 2008;3:499-522. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316.
22. Betts A, Rafaluk C, King KC. Host and parasite evolution in a tangled bank. *Trends Parasitol*. 2016;32(11):863-73. doi: 10.1016/j.pt.2016.08.003.
23. Paludan SR, Pradeu T, Masters SL, Mogensen TH. Constitutive immune mechanisms: mediators of host defence and immune regulation. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(3):137-50. doi: 10.1038/s41577-020-0391-5.
24. Sorci G, Lippens C, Léchenault C, Faivre B. Benefits of immune protection versus immunopathology costs: A synthesis from cytokine KO models. *Infect Genet Evol*. 2017;54:491-95. doi: 10.1016/j.meegid.2017.08.014.
25. Dienz O, Rud LG, Eaton SM, Lanthier PA, Burg E, Drew A et al. Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol*. 2012;5(3):258-66. doi: 10.1038/mi.2012.2.
26. Tang-Feldman YJ, Lochlead GR, Lochlead SR, Yu C, Pomeroy C. Interleukin-10 repletion suppresses pro-inflammatory cytokines and decreases liver pathology without altering viral replication in murine cytomegalovirus (MCMV)-infected IL-10 knockout mice. *Inflamm Res*. 2011;60(3):233-43. doi: 10.1007/s00011-010-0259-4 5.
27. Rook GA. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):70-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04133.x.
28. Rook GA, Lowry CA, Raison CL. Microbial 'Old Friends', immunoregulation and stress resilience. *Evol Med Public Health*. 2013; 1:46-64. doi: 10.1093/emph/eot004.
29. Maizels RM, McSorley HJ. Regulation of the host immune system by helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(3):666-75. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.007.
30. Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renauld JC, et al. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*. 2008 May 1;453(7191):106-9. doi: 10.1038/nature06881.
31. Ahlstrom T. Life-history theory, past human populations and climatic perturbations. *Int J Osteoarchaeol*. 2011;21(40):407-19. doi:10.1002/oa.1147.
32. Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11:398-411.
33. Aoshiba K, Tsuji T, Itoh M, Yamagushi K, Nakamura H. An evolutionary medicine approach to understanding factors that contribute to chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2015; 89:243-52. doi:10.1159/000369861.

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

Correspondência:
Selma Giorgio
E-mail: sgiorgio@unicamp.br



Inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica

JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis

Luiza de Bortolli Nogueira¹, Débora Carla Chong-Silva², Nelson Augusto Rosário Filho³,
Herberto José Chong-Neto⁴

RESUMO

A dermatite atópica é a doença inflamatória cutânea mais prevalente mundialmente. A via JAK/STAT tem papel importante no mecanismo da doença e as pequenas moléculas inibidores de JAK são fármacos com grande potencial de uso na dermatite atópica. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura na base de dados PubMed, utilizando os termos “atopic dermatitis” e/ou “JAK inhibitors” e/ou “small molecules” entre 2017 e 2022. Foram incluídos os resultados disponíveis de estudos de fase 3, avaliando o uso de inibidores de JAK em apresentações tópicas e sistêmicas. Entre 646 estudos, foram selecionados 37 em humanos que avaliaram a eficácia e segurança dos inibidores de JAK. Os resultados do uso, quando bem indicados, mostraram-se positivos e em alguns casos superiores a outros tratamentos já preconizados para o controle da dermatite atópica, com um bom perfil de segurança.

Descritores: Dermatite atópica, inibidores de JAK, pequenas moléculas.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is the most common inflammatory skin disease worldwide. The JAK/STAT pathway plays an important role in the disease mechanism, and small-molecule JAK inhibitors are drugs with great potential for use in atopic dermatitis. We systematically reviewed PubMed using the search terms “atopic dermatitis” AND/OR “JAK inhibitors” AND/OR “small molecules” for studies published between 2017 and 2022. Results from phase III trials evaluating both topical and systemic application of JAK inhibitors were included. Of 646 studies retrieved, 37 evaluating the efficacy and safety of JAK inhibitors in humans were selected for analysis. When properly indicated, the use of JAK inhibitors yielded positive results, some of which were superior to those of recommended treatments for the control of atopic dermatitis, with a good safety profile.

Keywords: Atopic dermatitis, JAK inhibitors, small molecules.

Introdução

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica e recorrente. Também conhecida como eczema atópico, é a moléstia inflamatória cutânea mais prevalente, e evidências recentes a incluem entre as trinta principais doenças crônicas que levam a carga de doença não fatal, ou *years lived with disease* (YLD) no mundo^{1,2}.

É caracterizada pelo prurido e eczema, com morfologia em determinadas localizações anatômicas

que podem variar de acordo com a faixa etária, e se manifesta com um vasto espectro de apresentação clínica. Considerando a sua heterogeneidade clínica, os dados epidemiológicos de sua prevalência são variáveis.

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi um estudo idealizado para estimar a prevalência de doenças alérgicas em crianças e adolescentes mundialmente. Na primeira fase,

1. Residente de Pediatria, Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.
2. Professor Adjunto IV de Pediatria, Universidade Federal do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.
3. Professor Titular de Pediatria, Universidade Federal do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.
4. Professor Associado I de Pediatria, Universidade Federal do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 25/07/2022, aceito em: 01/08/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):331-43.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220038>

crianças entre 6 e 7 anos e adolescentes entre 13 e 14 anos de 56 e 38 países, respectivamente, responderam a um questionário padronizado. Os achados sobre a prevalência de dermatite atópica tiveram variação de 0,3% a 20,5% de prevalência a depender da região geográfica, e a doença mostrou-se mais prevalente em regiões de menor latitude e com menor variação térmica. No Brasil, a prevalência média de eczema foi de 11,5%, dos participantes de 20 cidades brasileiras, entre os anos de 2002 e 2003³.

A fisiopatologia da doença é bem compreendida. A dermatite atópica é desencadeada por fatores genéticos, alterações na resposta imunológica e inflamatória e alteração na barreira cutânea. Pacientes com dermatite atópica apresentam resposta imunológica do tipo 2 exacerbada. As citocinas inflamatórias do tipo 2, principalmente a IL-4, IL-5 e IL-13, conseguem inibir proteínas e lipídios na barreira cutânea, contribuindo para sua desestruturação. Além disso, sabe-se que as mesmas citocinas do tipo 2 também participam da ativação de eosinófilos e mastócitos e aumentam a produção de IgE⁴.

As enzimas Janus Kinase (JAK) são importantes mediadores da ação intracelular de diversas substâncias, entre elas as citocinas inflamatórias. Quando seus receptores são ativados, ocorre a fosforilação das proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição (STAT), que podem ser translocadas para o núcleo celular, induzindo a transcrição e regulação da expressão de genes selecionados. A via estimula a expressão de diversas moléculas e citocinas que facilitam a mobilização de leucócitos e a proliferação celular. Assim, a via JAK/STAT tem um papel fundamental para a função das células hematopoiéticas e imunológicas, e estudos recentes mostram que tal via pode ter mais suscetibilidade para ativação em pacientes com asma, dermatite atópica e rinite alérgica, doenças caracterizadas pelo aumento das interleucinas inflamatórias do tipo 2^{5,6} (Figura 1).

Os pacientes com dermatite atópica moderada-grave que não respondem a tratamentos tópicos necessitam de medicamentos imunossupressores sistêmicos. Com a melhor compreensão da fisiopatologia da doença, foi aprovado o uso de imunobiológicos para dermatite atópica. O dupilumabe é o único aprovado para o tratamento da dermatite atópica^{7,8}. Foi considerado um divisor de águas no rumo que o tratamento da doença poderia tomar. É um anticorpo monoclonal do tipo IgG4, que inibe o receptor α da IL-4 e a IL-13 na resposta inflamatória do tipo 2⁹. É um medicamento bem tolerado e com boa resposta

em grupos de adultos e crianças a partir dos 6 anos. Mesmo com resultados promissores, há um grupo de pacientes que não respondem ao tratamento parcial ou totalmente, reforçando a necessidade da continuação de estudos científicos para o desenvolvimento de novas classes terapêuticas.

Os inibidores de JAK são pequenas moléculas, ou seja, medicamentos com baixo peso molecular, que conseguem facilmente atravessar a membrana celular e atingir alvos intracelulares. Assim, agem inibindo a sinalização mediada por citocinas específicas, agindo em cadeias de receptores específicos dos subtipos da Janus Kinase – JAK-1, JAK-2, JAK-3 e/ou Tirosoquinase 2 (TYK-2)^{10,11}. O primeiro medicamento inibidor de JAK aprovado para a prática clínica ocorreu em 2011, para doença autoimune¹². Seu uso clínico é abrangente, com aplicações desde a oncologia até o combate a doenças virais, e apresenta grande potencial de ação em doenças alérgicas e de resposta imunológica do tipo 2. As perspectivas futuras dos inibidores de JAK vem sendo crescentemente estudadas em dermatite atópica, e seu uso tem sido recentemente regulamentado em diversos países, tanto em apresentação tópica como sistêmicas.

Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura, utilizando a base de dados PubMed/MEDLINE como fonte de pesquisa. Foram utilizados os termos “atopic dermatitis” e/ou “JAK inhibitors” e/ou “small molecules”, durante o período de 2017 até julho de 2022. Tal data teve como fundamentação o fato do ano de 2017 ser marcado pela liberação tanto pela FDA como pela ANVISA do dupilumabe para o uso em dermatite atópica, primeiro medicamento biológico aprovado.

Foram selecionados os estudos clínicos na dermatite atópica em humanos tratados com inibidores de JAK sistêmicos ou tópicos e que avaliaram a eficácia e segurança do fármaco.

Foram excluídos da seleção os trabalhos que se caracterizavam como revisão de literatura, relatos de caso, opinião de especialistas, trabalhos experimentais laboratoriais ou em animais, estudos focados somente na farmacocinética dos medicamentos e estudos que avaliavam o uso de inibidores de JAK em outras doenças.

Resultados

Foram encontrados 646 estudos, dos quais 609 foram excluídos por serem revisões de literatura, estudos experimentais laboratoriais ou em animais,

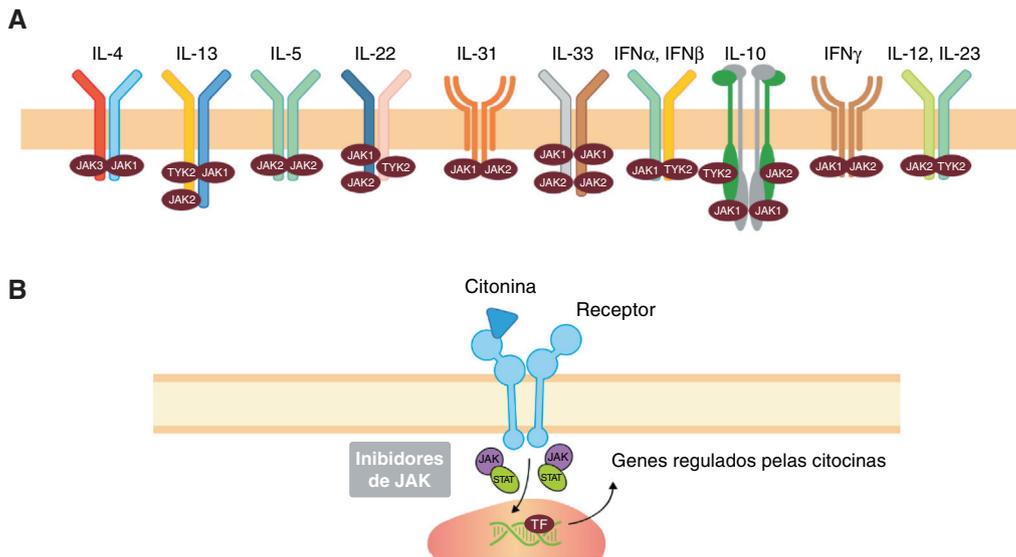


Figura 1

A) Sinalização de JAK's com citocinas envolvidas na resposta imunológica e doenças imunomediadas.
 B) via JAK/STAT

Adaptado de Ahn J, et al.⁵⁶

resultados duplicados ou por não se enquadrarem nos demais critérios de inclusão. Foram selecionadas 37 publicações sobre os resultados de estudos clínicos envolvendo inibidores da JAK. Considerando que algumas publicações retratam pontos de análise diferentes tendo como base uma mesma população, ou seja, são derivadas de um mesmo estudo clínico controlado, foi observado que os 37 artigos selecionados foram baseados em 25 estudos clínicos randômicos e multicêntricos.

Os artigos selecionados analisaram os efeitos de diferentes doses das medicações, comparados com grupo placebo e em alguns casos comparados com outros tratamentos já estabelecidos na literatura. Os principais escores utilizados para avaliação da evolução da doença foram o *Eczema Score and Severity Index (EASI)* e o *Investigator Global Assessment (IGA)*. O escore EASI consiste na avaliação do examinador que define a extensão da lesão em cada região do corpo e em seguida, classifica a gravidade do eritema, edema, escoriação e liquenificação das lesões de 0 a 3. A somatória dos pontos classifica a gravidade da doença, sendo

grave acima de 21 pontos. Os estudos avaliaram a pontuação do EASI dos pacientes pré-tratamento e a melhora em porcentagem após uso das medicações. Um dos desfechos avaliados foi a proporção de pacientes que apresentaram 75% de melhora em relação ao início, denominando de EASI-75, ou 90% de melhora clínica, EASI-90, por exemplo. Já o IGA consiste na descrição morfológica das lesões, variando de 0 a 4. A maioria dos estudos estabeleceu como alvo terapêutico escore de IGA 0/1 (assintomáticos ou leves).

Alguns estudos, além de utilizar também outras escalas para análise do controle das lesões e de qualidade de vida, realizaram avaliação do prurido dos pacientes através da escala *Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)*, que consiste em duas perguntas pontuadas de 0-10. Considerou-se melhora significativa quando os pacientes apresentavam diminuição de 4 pontos ou mais na escala NRS.

Os principais resultados dos estudos de fase 3 encontrados ao aplicar os termos de busca no PUBMED, considerando medicações sistêmicas e tópicas, encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1
Estudos de fase 3 com inibidores de JAK na dermatite atópica

Fármaco	Alvo	Estudo fase 3	Critérios de inclusão	População	Tempo de avaliação	EASI-75	IgA 0/1 (Melhora \geq 2 pontos)	Efeitos adversos mais comuns
Upadacitinibe (Up.)	JAK-1	MEASURE UP 1 (NCT03569293)	EASI \geq 16	847 (12 - 75 anos)	16 semanas	Up. 15 mg: 69,6%	Up. 15 mg: 48,1%	Acne, IVAS, nasofaringite, cefaleia, aumento de CPK
			IGA \geq 3			Up. 30 mg: 79,7%		
			NRS \geq 4			Placebo: 8,4%		
Via oral	JAK-1	MEASURE UP 2 (NCT03607422)	EASI \geq 16	836 (12 - 75 anos)	16 semanas	Up. 15 mg: 60,1%	Up. 15 mg: 38,8%	Acne, IVAS, nasofaringite, cefaleia, aumento de CPK
			IGA \geq 3			Up. 30 mg: 72,9%		
			NRS \geq 4			Placebo: 13,3%		
Via oral	JAK-1	AD UP (NCT03568318)	EASI \geq 16	901 (12 - 75 anos)	16 semanas	Up. 15 mg: 64,6%	Up. 15 mg: 39,6%	Acne, nasofaringite, IVAS, herpes oral, aumento de CPK, cefaleia
			IGA \geq 3			Up. 30 mg: 77,1%		
			NRS \geq 4			Placebo: 26,4%		
Via oral	JAK-1	HEADS UP (NCT03738397)	EASI \geq 16	692 (18 - 75 anos)	16 semanas	Up. 30 mg: 71,0%	não relatado	Acne, IVAS, aumento de CPK, nasofaringite
			IGA \geq 3			Dup. 300 mg: 61,1%		
			NRS \geq 4					
Abrocitinibe (Ab.)	JAK-1	JADE MONO-1 (NCT03349060)	EASI \geq 16	387 (12 - 75 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 39,7%	Ab. 100 mg: 23,7%	Náusea, nasofaringite, cefaleia, IVAS
			IGA \geq 3			Ab. 200 mg: 62,7%		
			NRS \geq 4			Placebo: 11,8%		
Via oral	JAK-1	JADE MONO-2 (NCT03575871)	EASI \geq 16	391 (12 - 75 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 44,5%	Ab. 100 mg: 38,1%	IVAS, nasofaringite, cefaleia, náuseas, vômito, acne
			IGA \geq 3			Ab. 200 mg: 61,0%		
			NRS \geq 4			Placebo: 10,4%		
Via oral	JAK-1	JADE COMPARE (NCT03720470)	EASI \geq 16	837 (\geq 18 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 58,7%	Ab. 100 mg: 36,6%	Similares aos estudos anteriores
			IGA \geq 3			Ab. 200 mg: 70,3%		
			NRS \geq 4			Dup. 300 mg: 58,1%		
Via oral	JAK-1	JADE TEEN (NCT03796676)	EASI \geq 16	285 (12 - 17 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 68,5%	Placebo: 14,0%	IVAS, cefaleia, nasofaringite, tontura, acne, vômitos
			IGA \geq 3			Ab. 200 mg: 72,0%		
			NRS \geq 4			Dup. 300 mg: 41,5%		
Via oral	JAK-1	JADE TEEN (NCT03796676)	EASI \geq 16	285 (12 - 17 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 68,5%	Placebo: 14,0%	IVAS, cefaleia, nasofaringite, tontura, acne, vômitos
			IGA \geq 3			Ab. 200 mg: 72,0%		
			NRS \geq 4			Dup. 300 mg: 41,5%		

Tabela 1 (continuação)
Estudos de fase 3 com inibidores de JAK na dermatite atópica

Fármaco	Alvo	Estudo fase 3	Critérios de inclusão	População	Tempo de avaliação	EASI-75	IgA 0/1 (Melhora ≥ 2 pontos)	Efeitos adversos mais comuns
Baricitinibe (Bar.)	JAK-1 JAK-2	BREEZE 1 (NCT03334396)	EASI ≥ 16	624 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 17,3%	Bar. 1 mg: 11,8%	Nasofaringite, IVAS, diarria, cefaleia
			IGA ≥ 3			Bar. 2 mg: 18,7%	Bar. 2 mg: 11,4%	
	Via oral	BREEZE 2 (NCT03334422)	EASI ≥ 16	615 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 4 mg: 24,8%	Bar. 4 mg: 16,8%	Herpes simplex, nasofaringite, aumento de CPK, cefaleia
			IGA ≥ 3			Placebo: 8,8%	Placebo: 4,8%	
Ruxolitinibe (Rux.)	JAK-1 JAK-2	BREEZE 4 (NCT03428100)	EASI ≥ 16	463 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 12,8%	Bar. 1 mg: 8,8%	Nasofaringite, herpes simplex, influenza, cefaleia, dor nas costas e abdominal, diarria, conjuntivite
			IGA ≥ 3			Bar. 2 mg: 17,9%	Bar. 2 mg: 10,6%	
	Via oral	BREEZE 5 (NCT03435081)	BSA ≥ 10%	440 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 4 mg: 21,1%	Bar. 4 mg: 13,8%	Nasofaringite, IVAS, nasofaringite
			Contraindicação a Ciclosporina			Placebo: 6,1%	Placebo: 4,5%	
Delgocitinibe (Del.)	JAK-1 JAK-2	BREEZE 7 (NCT03733301)	EASI ≥ 16	329 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 22,6%	Bar. 1 mg: 12,9%	Nasofaringite, IVAS
			IGA ≥ 3			Bar. 2 mg: 27,6%	Bar. 2 mg: 15,1%	
	Tópico	TRuE-AD 2 (NCT03745651)	BSA ≥ 10%	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Bar. 4 mg: 31,5%	Bar. 4 mg: 21,7%	Foliculite, IVAS, nasofaringite
			Contraindicação a Ciclosporina			Placebo: 17,2%	Placebo: 9,7%	
Delgocitinibe (Del.)	pan-JAK	TRuE-AD 1 (NCT03745638)	IGA 2/3	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Bar. 1 mg: 12,9%	Bar. 1 mg: 12,9%	Nasofaringite, IVAS, cefaleia
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Bar. 2 mg: 29,5%	Bar. 2 mg: 24,0%	
	Tópico	TRuE-AD 2 (NCT03745651)	IGA 2/3	618 (≥ 12 anos)	8 semanas	Placebo: 8,2%	Placebo: 5,4%	IVAS, nasofaringite
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Bar. 2 mg: 43,1%	Bar. 2 mg: 39,9%	
Delgocitinibe (Del.)	pan-JAK	TRuE-AD 1 (NCT03745638)	IGA 2/3	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Bar. 4 mg: 47,7%	Bar. 4 mg: 30,6%	Nasofaringite, IVAS, cefaleia
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Placebo: 22,9%	Placebo: 14,7%	
	Tópico	TRuE-AD 2 (NCT03745651)	IGA 2/3	618 (≥ 12 anos)	8 semanas	Rux. 0,75%: 56,0%	Rux. 0,75%: 50,0%	Nasofaringite, IVAS, cefaleia
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Rux. 1,5%: 62,1%	Rux. 1,5%: 53,8%	
Delgocitinibe (Del.)	pan-JAK	TRuE-AD 2 (NCT03745651)	IGA 2/3	618 (≥ 12 anos)	8 semanas	Veículo: 24,6%	Veículo: 15,1%	Nasofaringite, IVAS, cefaleia
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Rux. 0,75%: 51,5%	Rux. 0,75%: 39,0%	
	Tópico	TRuE-AD 1 (NCT03745638)	IGA 2/3	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Rux. 1,5%: 61,8%	Rux. 1,5%: 51,3%	IVAS, nasofaringite
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Veículo: 14,4%	Veículo: 7,6%	
Delgocitinibe (Del.)	pan-JAK	TRuE-AD 2 (NCT03745651)	IGA 2/3	618 (≥ 12 anos)	8 semanas	Del. 0,5%: 26,4%	Del. 0,5%: 10,4%	Dermatite de contato
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Veículo: 5,8%	Veículo: 3,8%	
	Tópico	TRuE-AD 1 (NCT03745638)	IGA 2/3	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Del. 0,5%: 22,8%	Del. 0,5%: 22,8%	Dermatite de contato
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Veículo: 4,0%	Veículo: 4,0%	
Delgocitinibe (Del.)	pan-JAK	TRuE-AD 2 (NCT03745651)	IGA 2/3	618 (≥ 12 anos)	8 semanas	Del. 0,25%: 37,7%	Del. 0,25%: 37,7%	Nasofaringite, foliculite
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Veículo: 4,4%	Veículo: 4,4%	
	Tópico	TRuE-AD 1 (NCT03745638)	IGA 2/3	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Del. 0,5%: 26,4%	Del. 0,5%: 10,4%	Dermatite de contato
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Veículo: 5,8%	Veículo: 3,8%	
Delgocitinibe (Del.)	pan-JAK	TRuE-AD 2 (NCT03745651)	IGA 2/3	618 (≥ 12 anos)	8 semanas	FACE:	FACE:	Dermatite de contato
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Del. 0,5%: 22,8%	Del. 0,5%: 22,8%	
	Tópico	TRuE-AD 1 (NCT03745638)	IGA 2/3	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Del. 0,5%: 22,8%	Del. 0,5%: 22,8%	Dermatite de contato
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Veículo: 4,0%	Veículo: 4,0%	
Delgocitinibe (Del.)	pan-JAK	TRuE-AD 2 (NCT03745651)	IGA 2/3	618 (≥ 12 anos)	8 semanas	Não relatado	Não relatado	Nasofaringite, foliculite
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Del. 0,5%: 22,8%	Del. 0,5%: 22,8%	
	Tópico	TRuE-AD 1 (NCT03745638)	IGA 2/3	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Del. 0,25%: 37,7%	Del. 0,25%: 37,7%	Nasofaringite, foliculite
			BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)			Veículo: 4,4%	Veículo: 4,4%	

Upadacitinibe

O upadacitinibe é um inibidor seletivo da JAK-1, bloqueando a ação das principais citocinas pró-inflamatórias. Já foi previamente autorizado para uso em artrite reumatoide em diversos países.

O primeiro estudo de fase 2 do upadacitinibe para dermatite atópica avaliou o uso de doses de 7,5 mg, 15 mg e 30 mg como monoterapia em comparação ao placebo, em 167 pacientes de 18 a 75 anos, com diagnóstico de dermatite atópica moderada-grave, acompanhados por 16 semanas. Notou-se que a melhora clínica dos pacientes foi proporcionalmente maior quanto maior a dose utilizada. Os achados embasaram a decisão de prosseguir com doses de 15 mg e 30 mg nos estudos de fase 3. Cerca de 69% dos pacientes em uso de upadacitinibe 30 mg atingiram EASI-75, seguidos de 52% no grupo tratado com 15 mg, 29% no grupo com dose menor de 7,5 mg e 10% no grupo placebo^{13,14}.

Os estudos Measure UP 1 e 2 foram dois estudos de fase 3, replicados, duplo-cegos, que envolveram 847 e 836 pacientes voluntários, respectivamente, entre 12 e 75 anos, em mais de 150 centros especializados internacionalmente, que foram estratificados em grupos que receberam monoterapia com upadacitinibe com 15 mg, 30 mg, e um grupo placebo, sendo acompanhados inicialmente por 16 semanas. Nos dois estudos, os pacientes que receberam qualquer dose da medicação já começaram a apresentar melhora significativa no EASI com duas semanas de tratamento, sendo que 42,7% dos pacientes tratados com upadacitinibe atingiram EASI-75 no Measure UP 1 e 38,5% no Measure UP 2, comparados a 3,6% dos pacientes com placebo nos dois estudos. Na semana 16, considerando a soma das populações dos dois grupos de estudos, aproximadamente 76,3% dos pacientes tratados com upadacitinibe 30 mg e 64,9% dos pacientes tratados com 15 mg atingiram EASI-75, comparados com apenas 14,8% no grupo placebo. O prurido dos pacientes foi avaliado utilizando a escala NRS, e cerca de 9,8% dos pacientes já começaram a ter melhora de mais de 4 pontos ou mais com 2 dias de tratamento com 30 mg e 9,9% dos participantes com 3 dias de tratamento com 15 mg¹⁵.

O estudo AD UP, avaliou uma população de 901 pacientes entre 12-75 anos recebendo corticoesteroide tópico somado ao upadacitinibe em três grupos, de 15 mg, 30 mg ou placebo. Os pacientes apresentaram boa tolerância às medicações combinadas e a eficácia ao fim das 16 semanas também foi maior nos

pacientes que usaram o inibidor de JAK, com 77,1% de pacientes obtendo EASI-75 com 30 mg, e 64,6% com 15 mg, *versus* 26,4% do grupo placebo. Em relação ao controle de prurido, 63,9% dos pacientes recebendo 30 mg apresentaram redução de 4 pontos ou mais no NRS, 51,7% dos pacientes tratados com 15 mg, e apenas 15,0% no grupo placebo ao final das 16 semanas¹⁶.

Nos estudos Measure UP 1 e 2, a incidência de efeitos adversos foi semelhante no grupo de 15 mg ou de 30 mg. A incidência de infecções graves foi menor que 1% em todos os grupos que receberam tratamento. Os pacientes que receberam a dose maior mostraram mais alterações hematológicas, e até 5% dos pacientes tratados com 30 mg apresentaram neutropenia no Measure UP 1, a maioria transitória, e nenhuma levou a descontinuação do tratamento. Nos dois grupos, os efeitos adversos mais frequentemente observados foram: acne (9,7% com 15 mg e 15,9% com 30 mg), infecção de vias aéreas superiores e nasofaringite (14,7% com 15 mg e 18,7% com 30 mg), cefaleia (5,7% com 15 mg e 6,9% com 30 mg) e elevação de CPK (4,5% com 15 mg e 4,9% com 30 mg). No estudo AD UP os resultados de efeitos adversos mais comuns se mantiveram semelhantes aos citados e não houve diferença de efeito adversos graves em relação aos grupos com tratamento e placebo^{15,16}.

Um dos principais efeitos adversos encontrados nestes dois grandes estudos de fase 3 (Measure Up e AD UP) foi o aparecimento de acne vulgar (mais de 5%). A maioria dos casos eram de acne leve à moderada, sendo apenas um caso de acne grave. No total, três pacientes descontinuaram tratamento devido a acne. O efeito adverso foi mais comumente observado em mulheres, adultas, de população não branca, e sua incidência foi proporcionalmente maior quanto maior a dose recebida. A face foi o local mais acometido. As lesões tiveram início por volta de 40-43 dias de tratamento e cerca de 40-46% dos casos não necessitou de tratamento complementar¹⁷. O eczema herpético foi mais relatado nos estudos que avaliaram upadacitinibe em dermatite atópica do que em outras doenças. Nos estudos Measure Up, 20 pacientes que receberam a medicação apresentaram casos de herpes zoster, *versus* apenas 2 pacientes no grupo placebo¹⁵.

Os estudos foram prorrogados para a observação dos pacientes em uso de upadacitinibe até 52 semanas de tratamento. No estudo Measure UP, 82,0% dos pacientes tratados com 15 mg e 84,9% dos pacientes tratados com 30 mg atingiram EASI-75, mostrando

maior potencial de melhora clínica com persistência da medicação em períodos mais prolongados¹⁸. Já no estudo AD UP, cerca de 69,0% dos pacientes tratados com upadacitinibe 30 mg e 50,8% com 15 mg atingiram EASI-75 na semana 52, sem mostrar mudança significativa em relação aos resultados da semana 16, apresentando uma leve perda de eficácia com as duas doses¹⁹. Não foram notadas diferenças em efeitos adversos nos dois estudos com tratamento mais prolongado. Os participantes dos estudos continuam em acompanhamento, com planos de novas análises ao completar 260 semanas.

O upadacitinibe também foi comparado com o dupilumabe em um estudo com 692 pacientes, entre 18 e 75 anos, que foram divididos em dois grupos, um recebendo tratamento com 30 mg/dia de upadacitinibe e outro 300 mg/14 dias de dupilumabe. Observou-se que ao fim de 16 semanas de tratamento, 60,6% pacientes do grupo tratado com o inibidor de JAK apresentaram EASI-90, comparado a 38,7% no grupo que recebeu o imunobiológico ($p = 0,006$)²⁰.

Foram encontrados dois estudos publicados na plataforma PubMed que retratavam a experiência do uso do upadacitinibe em populações de países específicos. O estudo Rising UP foi realizado no Japão e contou com 272 pacientes, entre 12 e 75 anos de idade, recebendo 15 mg, 30 mg ou placebo. Os resultados mostraram-se semelhantes aos achados dos estudos com população internacional, e aproximadamente 65,3% de pacientes em uso de 15 mg e 76,2% em uso de 30 mg, atingiram EASI-75 ao fim de 16 semanas²¹. Na Espanha, um estudo de Pereyra-Rodriguez e cols., com uma amostra menor de apenas 43 participantes acima dos 12 anos, mostrou que 76,3% dos pacientes tratados com 30 mg e 64,9% do grupo que fez uso de 15 mg chegaram ao EASI-75. Neste estudo, todos os pacientes com menos de 18 anos e mais de 65 anos receberam 15 mg²².

Com os promissores resultados publicados, o upadacitinibe foi aprovado para tratamento de dermatite atópica em pacientes acima de 12 anos pela União Europeia em agosto de 2021²³, pelo FDA em janeiro de 2022²⁴, e pela ANVISA em maio do mesmo ano, para uso com doses iniciais de 15 mg/dia²⁵.

Abrocitinibe

O abrocitinibe também é um inibidor seletivo da JAK-1, de ação sistêmica e administração via oral. Um estudo de fase 2 avaliou 267 pacientes, de 18 a 75 anos por 12 semanas. Os pacientes foram es-

tratificados em grupos recebendo 200 mg, 100 mg, 30 mg, 10 mg ou placebo. Os grupos que receberam doses maiores de 100 mg ou 200 mg apresentaram resultados significativos em relação ao placebo, melhorando a gravidade da doença e o prurido, enquanto os pacientes que receberam as doses menores não mostraram melhora significativa^{26,27}.

O grupo de estudos denominado JADE são os maiores estudos clínicos de fase 3 do abrocitinibe e avaliaram diversas populações com objetivos distintos. O JADE MONO-1 foi o primeiro estudo a avaliar o efeito da monoterapia com abrocitinibe em 387 pacientes, entre 12 e 75 anos, predominantemente com dermatite atópica moderada. Os pacientes foram randomizados em grupos para receber 100 mg, 200 mg ou placebo por 12 semanas. Neste estudo, 62,7% dos pacientes tratados com a dose maior e 39,7% dos pacientes com a menor dose atingiram EASI-75, contra 11,8% no grupo placebo. O controle de prurido foi avaliado com 2 semanas de tratamento, apresentando melhora em 46% e 20% dos pacientes tratados com 200 mg e 100 mg, respectivamente. Esta proporção aumentou ao final das 12 semanas, e cerca de 57,2% e 37,7% dos pacientes apresentaram NRS com melhora de 4 ou mais pontos²⁸.

Em relação aos efeitos adversos, 69% dos pacientes tratados com 100 mg, e 78% dos pacientes tratados com 200 mg, relataram alguma reação potencialmente relacionada ao tratamento. O sintoma mais frequente foi náusea, presente em 20% dos pacientes que receberam 200 mg e em 9% dos pacientes com dose reduzida, contra 3% no grupo placebo. Outros sintomas comuns foram nasofaringite (12% com 200 mg e 15% com 100 mg), cefaleia (10% com 200 mg e 8% com 100 mg) e infecção das vias aéreas superiores (7% nos dois grupos). Cerca de 14% dos pacientes tratados com 100 mg apresentaram piora dos sintomas da dermatite. No grupo controle, esse percentual foi de 17%, e caiu para 5% nos pacientes tratados com 200 mg. Houve dois efeitos adversos graves considerados relacionados ao tratamento, onde um paciente desenvolveu doença inflamatória intestinal enquanto fazia uso de abrocitinibe 200 mg, e outro evoluiu com pancreatite durante o uso de 100 mg, não havendo óbitos. No total, 22 pacientes (14%) desenvolveram infecções relacionadas a herpes-vírus (herpes simplex, zoster, oral ou eczema herpético) enquanto receberam tratamento em qualquer dose, e apenas 1 paciente apresentou eczema herpético no grupo placebo. Notou-se uma tendência a plaquetopenia dose-dependente, por volta da quarta

semana de tratamento. Um paciente descontinuou o tratamento devido a plaquetopenia persistente²⁸.

O JADE MONO 2 foi um estudo replicado, com a mesma metodologia do anterior, com 391 pacientes e apresentou resultados semelhantes. Ao final das 12 semanas, 61% dos pacientes tratados com 200 mg e 44,5% dos tratados com 100 mg atingiram o EASI-75. O controle do prurido também foi similar, e a mediana de tempo para melhora foi de 29 dias no grupo com 200 mg, e 58 dias com 100 mg²⁹.

Em relação ao escore IGA, no estudo JADE MONO 1, 43,8% dos pacientes com 200 mg e 23,9% dos indivíduos com 100 mg alcançaram IGA0/1 na análise de 12 semanas de tratamento. No JADE MONO 2, ainda menos pacientes atingiram o alvo, com 38,1% no grupo de 200 mg, e 28,4% no grupo tratado com 100 mg. No geral, os pacientes não respondedores no IGA tinham dermatite atópica mais grave no início dos estudos. Considerando toda a população avaliada do estudo de fase 2b somado ao JADE MONO 1 e 2, observou-se que uma maior porcentagem de pacientes que atingiram a pontuação desejada no IGA foi classificada com dermatite atópica moderada no início dos estudos, quando comparados com os não respondedores (72,7% vs. 58,8% de pacientes com IGA 3 no início dos estudos). Ao considerar outras escalas para avaliação da dermatite, observa-se que muitos pacientes que não chegaram no alvo do IGA obtiveram melhora clínica e de pontuações de outras ferramentas, sugerindo que a avaliação da eficácia do medicamento pelo IGA pode ser limitada. Entre não respondedores no IGA, nota-se que 41,0% dos que receberam 200 mg chegaram ao EASI-75 na semana 12, seguidos de 27,0% dos que receberam 100 mg de abrocitinibe³⁰.

O estudo JADE REGIMEN foi feito com o objetivo de avaliar a terapia de manutenção. Em um primeiro momento, foram selecionados pacientes com dermatite atópica moderada/grave para realizarem tratamento com abrocitinibe 200 mg por 12 semanas. Ao final do período, estratificaram somente os pacientes respondedores, considerando os critérios do IGA, EASI e NRS em três grupos: o primeiro continuaria recebendo 200 mg, outro com 100 mg e outro placebo, para serem avaliados por 40 semanas. Neste período, a taxa de falha no tratamento de manutenção foi significativamente maior no grupo de 100 mg em relação ao grupo que recebeu a maior dose (HR 0,36; $p < 0,0001$). Notou-se que 39,6% dos pacientes tratados com 100 mg tiveram falha terapêutica, definida por redução de 50% do EASI em relação a pontuação

obtida na semana 12 ou IGA de 2 ou mais, enquanto apenas 16,5% do grupo tratado com 200 mg. Em relação ao placebo, os dois grupos que receberam o medicamento apresentaram redução significativa de taxa de falha terapêutica, onde 77,5% dos pacientes no grupo placebo apresentaram falha³¹.

O estudo JADE COMPARE avaliou 837 pacientes estratificados em grupos para receber doses de abrocitinibe de 100 mg e 200 mg, comparados com dupilumabe 300 mg e um grupo placebo. Não houve diferença no desfecho entre os pacientes tratados com abrocitinibe 100 mg e dupilumabe – ambos os grupos englobaram 36% com IGA 0/1 e 58% com EASI-75 após 12 semanas de tratamento. No entanto, o grupo tratado com 200 mg de abrocitinibe apresentou melhores resultados, chegando a 48% no IGA 0/1 e 70% da amostra atingiu EASI-75. Os pacientes com dose mais alta apresentaram pouco mais efeitos adversos leves, como náuseas³². Ao avaliar o tempo de tratamento para melhora clínica, pacientes que usaram abrocitinibe 200 mg também apresentaram resultados melhores, com uma média de 29 dias para atingir EASI-75. No grupo de 100 mg, a média para atingir EASI-75 foi de até 32 dias, podendo chegar até 57 dias para melhora de lesões na cabeça, pescoço e membros superiores, resultado semelhante ao grupo tratado com dupilumabe³³.

Os pacientes tratados com dupilumabe após 12 semanas foram novamente estratificados para receber tratamento com abrocitinibe com 100 mg ou 200 mg até completar 40 semanas de tratamento. Dos 54 pacientes que obtiveram melhora de 75 a 90% no EASI com o dupilumabe, cerca de 61,1% chegaram a EASI-90. Entre os 29 pacientes não respondedores em nenhum critério de avaliação ao dupilumabe, 8 tiveram melhora com a troca de medicação. No entanto, alguns pacientes que haviam respondido ao dupilumabe, com EASI-75, IGA 0/1 e/ou NRS com melhora de 4 ou mais pontos, não mantiveram a resposta com o uso do abrocitinibe, com variação de 7,6% a 23,1% a depender da dose e da escala utilizada³⁴.

Os estudos JADE MONO 1 e 2 incluíram uma pequena parcela de adolescentes de 12 a 17 anos (21,7% e 10,2% da amostra). Os achados nessas populações seguiram a tendência de eficácia da população geral, com EASI-75 de 54,5% e 60% com abrocitinibe 200 mg, e de 44,1% e 43,8% com 100 mg no grupo 1 e 2, respectivamente. O estudo JADE TEEN contemplou 295 pacientes exclusivamente adolescentes e evidenciou que a diferença dos re-

sultados com as doses diferentes foi menor (EASI-75 em 72,0% com 200 mg, e 68,5% com 100 mg). No entanto, nesse estudo os participantes puderam utilizar medicação tópica associada, o que se relacionou inclusive com o fato de uma maior porcentagem de pacientes no grupo controle ter melhor resposta clínica, onde cerca de 24,5% dos pacientes que receberam placebo atingiram EASI-75 em semanas^{35,36}.

O medicamento também já está aprovado para uso em pacientes com dermatite atópica pela FDA para pacientes acima dos 18 anos nos Estados Unidos, desde janeiro de 2022³⁷.

Baricitinibe

O baricitinibe é um inibidor da JAK-1 e 2 e seu uso em dermatite atópica vem sendo estudado desde 2016, quando iniciaram-se os estudos de fase 2³⁸. O programa BREEZE-AD engloba 7 estudos de fase 3 para avaliar a eficácia do baricitinibe. Os primeiros estudos, denominados BREEZE-AD 1 e 2, foram dois estudos idênticos, duplo-cegos, que analisaram 624 e 615 participantes, respectivamente, com mais de 18 anos, por 16 semanas, recebendo placebo, 1 mg, 2 mg ou 4 mg de baricitinibe. Nestes primeiros estudos, o uso do inibidor de JAK mostrou redução significativa nas escalas de prurido com 2 mg e 4 mg de tratamento, mas as melhorias em relação ao EASI não foram igualmente relevantes³⁹.

O estudo BREEZE 4 incluiu 463 participantes, maiores de 18 anos para analisar a resposta dos pacientes ao baricitinibe junto com corticoide tópico *versus* placebo. Os pacientes que receberam 4 mg do medicamento apresentaram EASI-75 em 32% dos casos. Já entre os pacientes que receberam 2 mg, 28% chegaram ao EASI-75, sem diferença significativa em relação ao placebo (17%)⁴⁰.

O BREEZE 5 é um estudo que contempla apenas a população dos Estados Unidos e Canadá, com 440 participantes, e analisa o efeito somente de doses menores de baricitinibe de 1 mg e 2 mg, comparadas ao placebo. Observou-se que somente o baricitinibe na dose de 2 mg teve resultado significativo comparado com placebo, após 16 semanas de uso, em pacientes com superfície corporal afetada entre 10-50% - EASI-75 de 37,1% e IGA 0/1 de 31,7% no grupo de 2 mg, comparado com 9,9% e 6,9%, respectivamente, no grupo placebo ($p < 0,001$). Em pacientes com maior superfície corporal acometida e com dose de 1 mg não houve diferenças significativas em relação ao placebo^{41,42}.

Entre os 329 pacientes do BREEZE 7, cerca de 31% dos que receberam 4 mg apresentaram IGA 0/1, comparado a 15% do grupo placebo. A diferença entre o grupo com 2 mg e placebo também não foi estatisticamente significativa, considerando o escore IGA. Ao considerar o EASI-75, notou-se que 48% e 43% dos pacientes tratados com 4 mg e 2 mg, alcançaram o alvo respectivamente, e apenas 23% do grupo placebo⁴³.

Considerando todos os estudos, a porcentagem de pacientes que alcançou EASI-75 com 4 mg de baricitinibe nos estudos BREEZE AD 1, 2, 4 e 7 foi de 24,8%, 21,1%, 31,1% e 47,7%, respectivamente. Os achados são inferiores se comparados com outros inibidores de JAK⁴⁴. Em uma comparação indireta com estudos anteriores utilizando dupilumabe, os estudos BREEZE não mostraram superioridade em relação ao imunobiológico (EASI-75 de 51% em SOLO 1 e 44% em SOLO 2, estudos que validaram o dupilumabe na dermatite atópica)⁴⁵⁻⁴⁶.

Apesar de uma eficácia demonstrada menor em relação aos outros dois inibidores de JAK via oral com estudos de fase 3 para dermatite atópica, o baricitinibe foi o primeiro inibidor de JAK aprovado para eczema na Europa, em setembro de 2020⁴⁴.

Ruxolitinibe

O ruxolitinibe é um inibidor tópico da JAK-1 e JAK-2. Foi desenvolvido para otimizar a ação do medicamento diretamente nas áreas afetadas e diminuir os riscos de efeitos adversos sistêmicos. Em estudo de fase 2, o ruxolitinibe apresentou melhora das lesões de forma rápida e sustentada, e não foi observado nenhum efeito adverso significativo⁴⁷. Realizado com população dos Estados Unidos e Canadá, avaliou 307 pacientes, entre 18 e 70 anos, a fim de comparar o efeito tópico de ruxolitinibe em doses de 0,15%, 0,5% e 1,5%, uma ou duas vezes ao dia, com o Triancinolona 0,1%, e o veículo. Os pacientes foram inicialmente avaliados por um período de 4 semanas e as medicações não foram aplicadas na região facial. Após o primeiro mês de tratamento, as concentrações menores de ruxolitinibe não se mostraram superiores em relação ao corticoide tópico. Entre os pacientes que receberam ruxolitinibe 1,5% duas vezes por dia, 56% atingiram EASI-75, *versus* 47,1% do grupo com corticoide e 17,3% do grupo veículo. Após a quarta semana, os pacientes que receberam Triancinolona passaram por 4 semanas com veículo e após a oitava semana, todos os pacientes receberam ruxolitinibe

1,5% duas vezes ao dia para completar 12 semanas de análise. Nesse momento, 73,2% dos 252 pacientes que completaram o estudo, apresentaram EASI-75, indicando que a mudança para o inibidor de JAK tópico acarretou melhora adicional das lesões⁴⁸.

Os estudos TRuE-AD 1 e 2 foram dois estudos em paralelo, duplo-cegos, de fase 3, que avaliaram o efeito do ruxolitinibe tópico em pacientes com 12 anos ou mais, com dermatite atópica leve/moderada, avaliados por 8 semanas. Foram randomizados 631 pacientes no TRuE-AD 1, e 616 pacientes no TRuE-AD 2, para receber ruxolitinibe creme 0,75%, 1,5% ou um veículo sem o composto ativo, aplicados 2 vezes ao dia⁴⁹.

As duas concentrações de ruxolitinibe mostraram melhora das lesões em relação ao veículo. Entre os pacientes que usaram 0,75%, no TRuE-AD 1, 50% atingiram IGA 0/1 e 56% chegaram a EASI-75, comparado a IGA 0/1 de 53,8% e EASI-75 de 62,1% entre os indivíduos que receberam concentração de 1,5%. No TRuE-AD 2, observou-se que 39% e 51,5% dos pacientes que receberam a medicação em menor concentração chegaram a IGA 0/1 e EASI-75, respectivamente, e que no grupo que recebeu a dose maior, 51,3% atingiram IGA 0/1 e 61,8% chegaram a EASI-75. No grupo veículo, 15,1% e 24,6% dos pacientes chegaram a IGA 0/1 e EASI-75 no TRuE-AD 1, e 7,6% e 14,4% atingiram os alvos de IGA e EASI no TRuE-AD 2, respectivamente⁴⁹.

O efeito adverso mais comum observado no estudo foi queimação no local de aplicação, que foi relatado em maior porcentagem inclusive no grupo veículo (4,4% contra 0,6% com ruxolitinibe 0,75%, e 0,8% com ruxolitinibe 1,5%). Nenhum efeito adverso grave foi relacionado ao uso da medicação⁴⁹.

Em setembro de 2021, o ruxolitinibe foi aprovado para uso em dermatite atópica pela FDA, sendo o primeiro inibidor de JAK aprovado para uso nos Estados Unidos, na concentração de 1,5% em pacientes acima dos 12 anos⁵⁰.

Delgocitinibe

O delgocitinibe é um inibidor pan-Janus Kinase, ou seja, inibe JAK-1, JAK-2, JAK-3 e TYK-2, de apresentação tópica. Foram encontrados resultados de estudos de fase 1, 2 e 3, realizados no Japão. Nos estudos de fase 1, o medicamento foi testado em adultos, e a aplicação local do medicamento se mostrou segura, sem reações locais imediatas e aparente melhora após 7 dias de uso⁵⁰.

Um estudo de fase 2 envolveu 38 centros e contou com 366 participantes de 16 a 65 anos, randomizados em grupos para receber delgocitinibe a 0,25%, 0,5%, 1%, 3%, ou ainda, para receber o veículo ou Tracolumus 0,1% por 4 semanas. O grupo veículo demonstrou as maiores taxas de necessidade de tratamento de resgate, que foi caindo progressivamente de acordo com o aumento da dose do delgocitinibe. Neste estudo, 23% dos pacientes tratados com medicação a 3% atingiram IGA 0/1 comparado com 3% do grupo veículo. Apenas a dose mais alta mostrou-se igual ou superior ao Tracolumus⁵¹.

Foi encontrado um estudo de fase 2 que avaliou o uso de delgocitinibe na população pediátrica. Foram avaliados 103 pacientes, entre 2 e 15 anos, com EASI maior do que 5, excluindo as regiões de cabeça e pescoço, IGA maior ou igual a 2 e área do eczema entre 5 e 30%. Os pacientes foram estratificados para receberem a medicação a 0,25%, 0,5% ou o veículo. Ao final de 4 semanas, 50% dos pacientes tratados com 0,5% atingiram EASI-75%, 38,2% do grupo que recebeu 0,25% e 8,6% do grupo controle. A melhora do prurido já começou a ser observada na primeira semana de tratamento, com as duas doses⁵².

O estudo de fase 3 com a população pediátrica englobou uma primeira parte, onde 137 pacientes foram randomizados para receber delgocitinibe 0,25% ou veículo por 4 semanas. Nesta etapa, 37,7% dos pacientes que receberam a medicação chegaram a EASI-75, comparados a 4,4% do grupo controle. Na segunda etapa do estudo, os pacientes foram acompanhados por mais 52 semanas de uso do medicamento, recebendo delgocitinibe a 0,25% ou 0,5%. Cerca de 52,5% dos pacientes atingiram EASI-75. Os efeitos adversos foram leves e relacionados ao tratamento em 9,7% dos pacientes. O mais comum foi foliculite no local de aplicação e um paciente descontinuou o tratamento devido a acne⁵³.

Os pacientes acima de 16 anos também foram incluídos em estudos de fase 3. O estudo QBA4-2 avaliou os pacientes por 52 semanas, onde todos os pacientes receberam delgocitinibe 0,5%, sem grupo controle. A proporção de pacientes que atingiu EASI-75 na semana 4 foi de 10,9%, e após 52 semanas foi de 27,5%. Ocorreram efeitos adversos graves em 1,4% dos pacientes. Um participante apresentou erupção variceliforme de Kaposi considerada relacionada à aplicação, com início após 26 dias de tratamento, e necessitou suspender a medicação. Cerca de 3,4% dos pacientes suspenderam o tratamento devido a

efeitos adversos, sendo dermatite de contato o efeito mais comum^{54,55}.

O delgocitinibe foi aprovado para uso tópico em dermatite atópica no Japão, na concentração 0,25% e 0,5% para a população adulta e crianças acima dos dois anos de idade, desde março de 2021⁵⁵.

Conclusão

O uso dos inibidores de JAK iniciou, recentemente, a ser regulamentado para uso em dermatite atópica na prática clínica em diversos países. Esta classe de pequenas moléculas mostrou-se promissora no tratamento de diversas doenças, desde doenças autoimunes, câncer, doenças virais e alérgicas. No entanto, como toda medicação nova, requer atenção para seus potenciais eventos adversos. Ao estudar o mecanismo de ação destes medicamentos, é possível levantar preocupações quanto aos demais potenciais efeitos em outros sistemas que eles eventualmente podem afetar. Sabe-se que a via JAK-STAT não está presente apenas na inflamação do tipo 2, mas também participa na modulação de outras funções de fundamental importância, como em outras vias da imunidade e hematopoética. Os resultados do uso, quando bem indicados, mostraram-se positivos, e em alguns casos, superiores a outros tratamentos já preconizados para o controle da dermatite atópica.

Referências

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1). doi: 10.1038/s41572-018-0001-z.
- Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. Atopic dermatitis - Level 4 cause. [Internet]. Disponível em: https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/atopic-dermatitis-level-4-cause. Acessado em: 05/07/2022.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, Group IB. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6. doi:10.2223/jped.1521.
- Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(8):835-52. doi: 10.1080/1744666x.2021.1940962.
- Howell MD, Fitzsimons C, Smith PA. JAK/STAT inhibitors and other small molecule cytokine antagonists for the treatment of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(4):367-75. doi:10.1016/j.anai.2018.02.012.
- Klein B, Treudler R, Simon JC. JAK inhibitors in dermatology – small molecules, big impact? Overview of the mechanism of action, previous study results and potential adverse effects. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(1):19-24. doi: 10.1111/ddg.14668.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dupixent (dupilumabe): nova indicação [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao>. Acessado em: 10/07/2022.
- FDA. Dupilumab - Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Acessado em: 10/07/2022.
- Stölzl D, Weidinger S, Drerup K. A new era has begun: Treatment of atopic dermatitis with biologics. *Allergol Select*. 2021;5:265-73. doi.org: 10.5414/alx02259e
- Soeberdt M, Kilic A, Abels C. Small molecule drugs for the treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol*. 2020;881: 73242. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173242
- Li Q, Kang C. Mechanisms of Action for Small Molecules Revealed by Structural Biology in Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5262. doi: 10.3390/ijms21155262.
- FDA. Ruloxitinib. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs; [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=215309>. Acessado em: 10/07/2022.
- Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):877-84. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025.
- Mohamed MF, Gopalakrishnan S, Teixeira HD, Othman AA. Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy in Subjects With Atopic Dermatitis-Analyses of Phase 2b Study to Support Selection of Phase 3 Doses. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(5):628-35. doi: 10.1002/jcph.1782.
- Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151-68. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
- Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169-81. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4.
- Mendes-Bastos P, Ladizinski B, Guttman-Yassky E, Jiang P, Liu J, Prajapati VH, et al. Characterization of acne associated with upadacitinib treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A post hoc integrated analysis of 3 phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2022. doi: 10.1016/j.jaad.2022.06.012.
- Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol* 2022;158(4):404-13. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029
- Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(3):977-87.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036.
- Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021;157(9):1047-55. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023.

21. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int.* 2021;6:27-36. doi: 10.1016/j.jdin.2021.11.001.
22. Pereyra-Rodriguez JJ, Herranz P, Figueras-Nart I, Perez B, Elosua M, Munera-Campos M, et al. Treatment of severe atopic dermatitis with upadacitinib in real clinical practice. Short-term efficacy and safety results. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022. doi: 10.18176/jiaci.0831.
23. European Medicines Agency [Internet]. Rinvoq - european medicines agency. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>. Acessado em: 10/07/2022.
24. FDA. Upadacitinib - Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Acessado em: 15/07/2022.
25. Diário Oficial da União. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/2ª Diretoria/Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos. Resolução Re N° 1.355, de 28 de Abril de 2022; 2022 Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-1.355-de-28-de-abril-de-2022-396547245>. Acessado em: 15/07/2022.
26. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients with Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1371-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855.
27. Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Silverberg JI, Papacharalambous J, Zhu L, et al. Patient-Reported Symptoms and disease impacts in adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: results from a Phase 2b study with Abrocitinib. *Dermatitis* 2021;32:S53-S61. doi: 10.1097/DER.0000000000000725.
28. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863-73. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406.
29. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10246):255-66. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7.
30. Blauvelt A, Boguniewicz M, Brunner PM, Luna PC, Biswas P, DiBonaventura M, et al. Abrocitinib monotherapy in Investigator's Global Assessment nonresponders: improvement in signs and symptoms of atopic dermatitis and quality of life. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(5):2605-13. doi: 10.1080/09546634.2022.2059053.
31. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):104-12. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.
32. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(2):351-8. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.009.
33. Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, Kwatra SG, Chu CY, DiBonaventura M, et al. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(3):434-43. doi: 10.1111/jdv.17813.
34. Alexis A, de Bruin-Weller M, Weidinger S, Soong W, Barbarot S, Ionita I, et al. Rapidity of Improvement in Signs/Symptoms of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis by Body Region with Abrocitinib in the Phase 3 JADE COMPARE Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(3):771-85. doi: 10.1007/s13555-022-00694-1.
35. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(10):1165-73. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2830.
36. Cork MJ, McMichael A, Teng J, Valdez H, Rojo R, Chan G, et al. Impact of oral abrocitinib on signs, symptoms and quality of life among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: an analysis of patient-reported outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(3):422-33. doi: 10.1111/jdv.17792.
37. FDA. Abrocitinib - Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Acessado em: 12/07/2022.
38. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):913-21.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018.
39. Reich K, DeLozier AM, Nunes FP, Thyssen JP, Eichenfield LF, Wollenberg A, et al. Baricitinib improves symptoms in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: patient-reported outcomes from two randomized monotherapy phase III trials. *J Dermatolog Treat.* 2020;22:1-10. doi: 10.1080/09546634.2020.1839008.
40. Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, Augustin M, Lacour JP, et al. BREEZE-AD4 study group. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol.* 2022. doi: 10.1111/bjd.21630.
41. Silverberg JI, Boguniewicz M, Waibel J, Weisman J, Strowd L, Sun L, et al. Clinical Tailoring of Baricitinib 2 mg in Atopic Dermatitis: Baseline Body Surface Area and Rapid Onset of Action Identifies Response at Week 16. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022 Jan;12(1):137-48. doi: 10.1007/s13555-021-00640-7.
42. Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, Zirwas M, Maverakis E, Han G, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):62-70. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.028.
43. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333-1343. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3260.
44. European Medicines Agency. Olumiant. [Internet] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>. Acessado em: 22/07/2022.
45. de Bruin-Weller MS, Serra-Baldrich E, Barbarot S, Grond S, Schuster C, Petto H, et al. Indirect Treatment Comparison of Baricitinib versus Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(6):1481-91. doi: 10.1007/s13555-022-00734-w.
46. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-48. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
47. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME; INCB 18424-206 Study Investigators. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(2):572-82. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.042.
48. Kim BS, Sun K, Papp K, Venturanza M, Nasir A, Kuligowski ME. Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1305-13. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.009.

49. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, Forman SB, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):863-72. doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.085.
50. Nakagawa H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T, Ninomiya N. Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2018;45(6):701-9. doi: 10.1111/1346-8138.14322.
51. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):424-32. doi: 10.1111/bjd.16014.
52. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Oda M, Kabashima K, Nagata T. Phase 2 clinical study of delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(6): 1575-83. doi:10.1016/j.jaci.2019.08.004
53. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):854-62. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.014.
54. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Murata R, Kaino H, Nagata T. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2020;47(2):114-20. doi: 10.1111/1346-8138.15173.
55. Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. *Drugs* 2020;80(6):609-15. doi: 10.1007/s40265-020-01291-2.
56. Ahn J, Choi Y, Simpson EL. Therapeutic New Era for Atopic Dermatitis: Part 2. Small Molecules. *Ann Dermatol* 2021;33(2):101-7. doi: 10.5021/ad.2021.33.2.101.

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

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

Qualidade de vida de acordo com o controle e gravidade da asma em pacientes pediátricos atendidos em um hospital em Belém do Pará

Quality of life according to asthma control and severity in pediatric patients at a hospital in Belém do Pará, north of Brazil

Maria Emilia da Silva Coelho¹, Gabriele Arja de Abreu¹, Mariane Cordeiro Alves Franco¹, José Tadeu Colares Monteiro², Lillian França dos Santos Monteiro Pereira³

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença inflamatória obstrutiva crônica que, mesmo com baixa letalidade, pode prejudicar a qualidade de vida das crianças e adolescentes. Estabelecer o quanto a gravidade da asma e o seu controle podem influenciar na qualidade de vida dos pacientes pode auxiliar em um melhor desfecho para os pacientes. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida em crianças asmáticas de acordo com o controle de sintomas e a gravidade da doença. **Métodos:** Estudo transversal com inclusão de crianças asmáticas de 7 a 13 anos de idade acompanhadas no ambulatório de pneumologia pediátrica da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPa). Dados sociodemográficos e clínicos foram obtidos por meio de uma ficha de identificação e do prontuário. O controle de sintomas foi avaliado pelo Teste de Controle da Asma e a gravidade foi determinada com base nos critérios do Global Initiative for Asthma. Para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ). **Resultados:** Foram entrevistados 45 pacientes (57,7% meninos) com média de idade de $9,53 \pm 1,89$ e mediana de 9 anos. Destes, 19, 11 e 15 foram classificados, respectivamente, com asma controlada (AC), asma parcialmente controlada (APC) e asma não controlada (ANC). Quanto à gravidade, 25, 19 e 1 foram classificados, respectivamente, com asma leve (AL), asma moderada (AM) e asma grave (AG). O grupo AC, quando comparado ao APC e ANC, apresentou maiores valores no escore geral do PAQLQ e em todos os domínios ($p < 0,05$). Quanto à adesão ao tratamento, verificou-se que pacientes com adesão terapêutica têm aproximadamente três vezes mais chance de ter prejuízo mínimo ou ausente na qualidade de vida do que pacientes não aderentes. **Conclusão:** Crianças asmáticas têm comprometimento da qualidade de vida relacionado ao inadequado controle dos sintomas e à não adesão terapêutica.

Descritores: Asma, qualidade de vida, criança.

ABSTRACT

Background: Asthma is a chronic obstructive inflammatory disease that, even with low mortality, can impair the quality of life (QoL) of children and adolescents. Establishing to what extent asthma severity and control can influence patient QoL may contribute to better patient outcomes. **Objective:** To evaluate the QoL of children with asthma according to disease severity and symptom control. **Methods:** This was a cross-sectional study of asthmatic children aged 7 to 13 years followed up at the pediatric pulmonology outpatient clinic of Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPa). Sociodemographic and clinical data were obtained using an identification form and from medical records. Symptom control was assessed by the Asthma Control Test, and severity was determined using the Global Initiative for Asthma criteria. The Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) was used to assess QoL. **Results:** We interviewed 45 patients (57.7% boys) with a mean age of 9.53 ± 1.89 years (median, 9 years). Of these, 19, 11, and 15 were classified as having well-controlled, partially controlled, and uncontrolled asthma, respectively. As for severity, 25, 19, and 1 were classified as having mild, moderate, and severe asthma, respectively. Children with well-controlled asthma had higher scores in total and in all domains of the PAQLQ than those with partially controlled or uncontrolled asthma ($p < 0.05$). Regarding treatment adherence, patients with good adherence were approximately 3 times more likely to have minimal or no impairment in QoL than those with poor adherence. **Conclusion:** Asthmatic children have impaired QoL as a result of inadequate symptom control and non-adherence to treatment.

Keywords: Asthma, quality of life, child.

1. Universidade do Estado do Pará, Medicina - Belém, PA, Brasil.

2. Centro Universitário do Pará, Medicina - Belém, PA, Brasil.

3. Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Pneumologia Pediátrica - Belém, PA, Brasil.

Submetido em: 02/06/2020, aceito em: 17/07/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):344-53.

Introdução

Segundo as diretrizes da *Global Initiative for Asthma* (GINA), a asma é uma doença inflamatória obstrutiva crônica, caracterizada por uma hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo¹. As manifestações clínicas incluem episódios recorrentes de tosse, sibilância, dispneia e dor torácica, com predomínio diurno e noturno. O quadro pode ser revertido espontaneamente ou com o uso de medicações².

A asma acomete cerca de 1 a 18% da população em diferentes países¹. A prevalência global vem aumentando nas últimas duas décadas, apesar dos avanços terapêuticos e do melhor entendimento de sua patogênese. Do total, 1/3 concentra-se em menores de 18 anos³.

No Brasil, existem cerca de 20 milhões de asmáticos, sendo um dos países com maior prevalência da doença na infância e com um alto índice de asma grave⁴. Devido sua cronicidade e de ser a doença crônica mais atendida em serviços de emergência na faixa etária pediátrica, a asma tem grande impacto no âmbito econômico⁵. Segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), as internações por asma na faixa etária de zero a 19 anos totalizaram um custo para o sistema de saúde de 31.844.124,84⁶.

O custo elevado de um quadro de asma não controlada não ocorre somente no sistema de saúde, mas também em nível familiar. Estima-se que entre os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), a asma grave requer gastos superiores a um quarto da renda familiar, e o controle da doença reduziria substancialmente esse ônus⁷.

O manejo adequado da terapia medicamentosa, aliado à educação em asma para os pacientes e seus cuidadores, são fundamentais para o controle da doença⁸. Além disso, o acompanhamento com avaliações periódicas do paciente, visando o controle da asma, é importante para determinar o nível da doença e se há necessidade de ajustes no plano terapêutico⁷.

Associado ao controle dos sintomas e à gravidade da asma há a qualidade de vida. Mesmo tendo uma baixa letalidade, a asma é uma doença que pode prejudicar a qualidade de vida das crianças e adolescentes acometidos, bem como dos cuidadores, por variados motivos, como a instabilidade das condições de saúde, necessidade de tratamentos prolongados,

efeitos colaterais às medicações e visitas constantes aos médicos e serviços de urgência⁹.

A avaliação da qualidade de vida com base na saúde, realizada por meio de questionários voltados a pacientes pediátricos, tem sido estimulada no acompanhamento clínico, a fim de proporcionar um entendimento holístico da saúde nessa faixa etária¹⁰. O conhecimento sobre o quanto a gravidade da asma e o seu controle podem influenciar na qualidade de vida dos pacientes auxilia no estabelecimento de estratégias terapêuticas, comportamentais e ambientais pelo sistema de saúde, que venham a melhorar o desfecho de pacientes com asma¹¹.

Embora avaliar a qualidade de vida para um adequado seguimento clínico seja estimulado, ainda há poucas pesquisas com ênfase em pacientes pediátricos asmáticos. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a qualidade de vida em crianças asmáticas de acordo com o controle de sintomas e a gravidade da asma em pacientes atendidos em um hospital em Belém do Pará, Brasil.

Método

Estudo clínico analítico, de corte transversal, realizado em um serviço ambulatorial de pneumologia pediátrica em Belém do Pará, no período de abril a dezembro de 2019. Foram incluídas todas as crianças e adolescentes de 7 anos a 14 anos incompletos com diagnóstico prévio de asma que compareceram ao atendimento ambulatorial no período citado. Foram excluídos os pacientes faltosos, portadores de comorbidades com repercussões no seu estado geral, pacientes que realizavam acompanhamento ambulatorial por outra patologia pulmonar, e aqueles com alterações cognitivas que dificultavam a aplicação e o entendimento dos testes.

Os pais e responsáveis, assim como as crianças e adolescentes, foram convidados a participar da pesquisa antes do início da consulta médica, sendo devidamente informados de todos os procedimentos da pesquisa. Todos os participantes e seus respectivos responsáveis que aceitaram participar assinaram o Termo de assentimento e consentimento esclarecido, respectivamente.

Inicialmente, foi aplicada aos pais uma ficha de identificação e avaliação básica objetivando obter as seguintes informações: idade do participante, sexo, procedência (zona urbana ou rural), peso e altura (informações obtidas por meio de acesso aos dados

da consulta ambulatorial realizada no mesmo dia), antecedentes mórbidos pessoais do paciente, antecedentes familiares (asma, rinite, sinusite, tabagismo atual de algum cuidador), número de crises de asma no último ano e nos últimos três meses, adesão ao tratamento e sobre a interrupção do uso da medicação na ausência de sintomas ou na presença de algum efeito não desejável relacionado ao uso.

Posteriormente, foi aplicado o questionário de avaliação de controle da asma (ACT) composto por 5 questões referentes a sinais e sintomas da asma, uso da medicação de resgate nas últimas quatro semanas e percepção em relação ao controle da asma. A pontuação das cinco perguntas foi somada ao final para obtenção do escore, considerando as seguintes pontuações como definidoras para os níveis de controle considerados, segundo as Recomendações para manejo da Asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2020:

- escore maior ou igual a 20: asma controlada;
- escore de 16 a 19: asma parcialmente controlada;
- escore menor ou igual a 15: asma não controlada.

A avaliação do nível de gravidade da asma foi feito de maneira retrospectiva, pela análise dos prontuários dos pacientes entrevistados de acordo com o esquema de tratamento adotado: asma leve é aquela que necessita de um tratamento não muito intenso para o controle (etapa 1 e etapa 2), asma moderada é aquela que necessita de tratamento em uma intensidade também moderada (etapa 3), e asma grave necessita de tratamento intenso (etapas 4 e 5).

A avaliação da qualidade de vida foi feita pela aplicação do questionário sobre qualidade de vida na asma pediátrica (PAQLQ), específico para indivíduos asmáticos na faixa etária de 7 a 17 anos. O questionário é composto por 23 perguntas divididas em três domínios, conforme descrito a seguir.

- Limitação de atividades: cinco questões referentes ao incômodo que a asma ocasionou na execução de determinadas atividades.
- Sintomas: dez questões relacionadas ao incômodo que crises, tosse, dispneia, sibilos, sensação de aperto no peito e despertares noturnos provocam nos indivíduos.
- Função emocional: oito questões referentes à frequência com que a doença faz o paciente sentir raiva, sentir-se diferente dos outros, sentir

medo por conta de alguma crise e ficar irritado ou chateado por não conseguir acompanhar o ritmo das outras pessoas.

Todos os itens possuem peso igual, e ao final, calculou-se a pontuação e média aritmética correspondente a cada domínio para obtenção do escore individualizado e também a média aritmética das 23 questões para se obter o escore geral de qualidade de vida. Para analisar o quanto o nível de controle e a gravidade da asma interferem na qualidade de vida das crianças e adolescentes do estudo, foi considerado:

- escore ≥ 6 : prejuízo mínimo ou ausente;
- escore < 6 e ≥ 3 : prejuízo moderado;
- escore < 3 : prejuízo grave.

A amostra foi avaliada através de estatística descritiva, através de medidas de tendência central (média aritmética e mediana), variância (desvio padrão) e frequências absoluta e relativa. Avaliações considerando variáveis contínuas foram realizadas através dos testes de Kruskal-Wallis (com pós-teste de Dunn em caso de significância estatística) ou Mann-Whitney, de acordo com o número de grupos analisados. Variáveis categóricas foram avaliadas através do Teste G. Para variáveis categóricas dicotômicas foi avaliado o *odds ratio*, considerando intervalo de confiança de 95%. Toda a inferência estatística foi realizada no *software* BioEstat 5.4, considerando p-valor significativo $\leq 0,05$.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de ética e Pesquisa envolvendo seres humanos, sob o parecer de número 3.238.653.

Resultados

Entre abril a dezembro de 2019, foram realizados 190 atendimentos no serviço ambulatorial pediátrico em questão. Destes, 45 pacientes eram elegíveis para a pesquisa e foram entrevistados; 145 não foram elegíveis, sendo que 76 por estar fora da faixa etária pesquisada e 69 estavam em uma das seguintes categorias: acompanhamento por outra patologia pulmonar, possuíam comorbidades com repercussão sistêmica ou alteração cognitiva que dificultava o entendimento dos procedimentos da pesquisa.

A casuística teve a participação de 26 meninos (57,7%) e 19 meninas (42,2%). A média de idade dos pesquisados foi de $9,53 \pm 1,89$, com mediana de 9 (7-13,9) anos. A média do IMC foi de $18,5 \pm 3,61$, me-

diana de 17,92. A média da altura foi de 139,46±12,59, com mediana de 141.

Em relação a antecedentes mórbidos pessoais dos pacientes, 41 dos entrevistados (91%) também possuíam rinite alérgica e 17 pacientes (37,7%) tinham histórico de internação hospitalar relacionada à asma. Com relação ao histórico familiar, 35 pacientes (77,7%) tinham histórico positivo para asma, e 31 (68,8%) para rinite alérgica.

Por meio da interpretação dos resultados do ACT, 19 pacientes (42,2%) estavam com a asma controlada, 11 com a doença parcialmente controlada (24,4%), e 15 (33,3%) com asma não controlada. Em relação à gravidade da asma, 25 (55,5%) apresentava asma leve, 19 (42,2%) asma moderada, com apenas 1 caso (2,2%) de asma grave.

Dos pacientes com asma controlada, 14 (73,6%) possuíam asma leve, 4 (21%) asma moderada e 1 (5,2%) asma grave. No grupo de asma parcialmente controlada, 7 (63,63%) tinham asma moderada e 4 (36,3%) asma leve. No grupo com asma não con-

trolada, 8 pacientes apresentavam asma moderada (53,3%), e 7 asma leve (46,6%). Houve associação significativa entre os grupos asma controlada e asma leve ($p < 0,05$), mostrando que os pesquisados com asma controlada tinham maior probabilidade de serem classificados como asma leve. Não houve a mesma associação entre os outros níveis de controle de sintomas e gravidade no presente estudo.

Não houve associação entre idade, IMC e altura com controle dos sintomas e gravidade da asma, tornando os grupos comparáveis entre si.

Em relação à associação entre controle de sintomas da asma e a qualidade de vida por meio da pontuação do PAQLQ, o grupo asma controlada apresentou valores significativamente maiores no escore geral e em todos domínios do que os grupos asma parcialmente controlada e não controlada ($p < 0,05$). A distribuição dos valores dos componentes do PAQLQ com a média da pontuação, desvio padrão e mediana de cada domínio encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1

Distribuição dos valores dos componentes do *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* segundo o nível de controle da asma

Variável	Grupo	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
Geral	AC	6,51	0,81	3,69	6,91	7,00	0,0083
	ANC	5,13	1,65	2,95	5,21	7,00	
	APC	4,98	1,50	2,82	4,86	7,00	
	AC	6,34	1,10	3,40	7,00	7,00	
Limitação de atividades	ANC	4,84	1,91	2,20	4,60	7,00	0,0160
	APC	5,16	1,31	2,80	5,00	7,00	
	AC	6,61	0,67	5,00	7,00	7,00	
Sintomas	ANC	5,21	1,53	2,40	5,40	7,00	0,0035
	APC	5,18	1,60	2,70	5,80	7,00	
	AC	6,62	0,74	3,87	7,00	7,00	
Função emocional	ANC	5,39	1,70	2,50	6,00	7,00	0,0497
	APC	5,12	1,69	2,62	4,75	7,00	

AC = asma controlada (n = 19), ANC = asma não controlada (n = 15), APC = asma parcialmente controlada (n = 11).

* Teste de Kruskal-Wallis.

No presente estudo, não houve associação significativa entre a pontuação no PAQLQ e a gravidade da asma, sendo os grupos de asma leve, moderada e grave comparáveis entre si nesse aspecto, como pode ser visto na Tabela 2.

O prejuízo à qualidade de vida de acordo com o controle e a gravidade da asma está relatado nas Tabelas 3 e 4, respectivamente. No escore geral, 25 (55,5%) dos pesquisados apresentaram prejuízo mínimo ou ausente, 18 (40%) prejuízo moderado e 2 (4,4%) prejuízo grave. Houve associação significativa ($p < 0,05\%$) entre controle de sintomas e prejuízo na qualidade de vida, em relação ao escore geral aos domínios limitação de atividades e função emocional. A mesma associação não foi verificada em relação ao ao domínio dos sintomas e controle da asma, sendo que a gravidade da asma também não demonstrou relação com o prejuízo à qualidade de vida no presente estudo ($p > 0,05\%$).

Dos pacientes pertencentes ao grupo com prejuízo mínimo/ausente no PAQLQ, 16 (64%) são do grupo asma controlada, enquanto que 85% dos pacientes

com prejuízo moderado a grave pertencem aos grupos asma parcialmente controlada e não controlada. Em relação à gravidade da asma, 68% dos pacientes com asma leve apresentou prejuízo mínimo/ausente na qualidade de vida, enquanto que 63,16% dos pacientes com asma moderada apresentou prejuízo moderado a grave.

No domínio limitação de atividades, 24 (53,3%) dos pesquisados apresentava prejuízo mínimo/ausente, 17 (37,7%) prejuízo moderado e 4 (8,8%) prejuízo grave. Dos que apresentavam prejuízo mínimo, 15 (62,5%) são do grupo asma controlada e 16 (66,6%) tinham asma leve. Dos entrevistados com prejuízo moderado a grave, 17 (80,95%) são dos grupos asma parcialmente controlada e não controlada, sendo 12 (57,14%) do grupo asma moderada.

No domínio dos sintomas, 26 (57,7%) participantes apresentaram prejuízo mínimo/ausente, 17 (37,7%) prejuízo moderado e 2 (4,4%) prejuízo grave. Dezesesseis pacientes (61,53%) que possuíam prejuízo mínimo/ausente tinham asma controlada e asma leve, respectivamente. Dos 19 pacientes com prejuízo

Tabela 2

Distribuição dos valores dos componentes do *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* segundo o nível de gravidade da asma

Variável	Grupo	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
Geral	AL	5,92	1,42	2,95	6,69	7,00	0,1966
	AM	5,28	1,51	2,82	5,43	7,00	
	AG	–	–	–	–	–	
	AL	5,79	1,59	2,60	6,60	7,00	
Limitação de atividades	AM	5,16	1,57	2,20	5,00	7,00	0,1807
	AG	–	–	–	–	–	
	AL	6,02	1,36	2,40	6,80	7,00	
Sintomas	AM	5,44	1,47	2,70	5,90	7,00	0,1731
	AG	–	–	–	–	–	
	AL	6,04	1,35	3,00	6,75	7,00	
Função emocional	AM	5,53	1,68	2,50	6,25	7,00	0,3313
	AG	–	–	–	–	–	

AL = asma leve (n = 25), AM = asma moderada (n = 19), AG = asma grave (n = 1).

* Teste de Mann-Whitney.

moderado a grave, 16 (84,2%) pertenciam ao grupo asma parcialmente controlada e não controlada e 10 (52,63%) ao grupo asma moderada.

Em relação ao domínio emocional, 30 (66,6%) pesquisados apresentaram prejuízo mínimo/ausente, 13 (28, 8%) prejuízo moderado e 2 (4,4%) prejuízo grave. Dezoito (60%) dos entrevistados com prejuízo mínimo/ausente eram do grupo asma controlada e possuía asma leve, enquanto que 14 (93,3%) do grupo com prejuízo moderado a grave tinham asma parcialmente ou não controlada, e 8 (53,3%) tinham asma moderada.

A adesão ao tratamento mostrou associação com o prejuízo à qualidade de vida. Como pode ser visto na Tabela 5, levando em consideração o escore geral do PAQLQ, um paciente com a correta adesão ao tratamento teria uma probabilidade cerca de 2,66 maior de ter prejuízo mínimo/ausente do que aquele sem

adesão. A mesma relação também foi verificada entre adesão ao tratamento e os outros domínios.

Discussão

A obtenção de um quadro mais completo sobre o estado de saúde da criança envolve, além de parâmetros clínicos, a verificação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)¹², já que um melhor controle da doença está associado a uma melhor qualidade de vida em crianças¹³. Um dos obstáculos para tal aferição seria a falta de instrumentos próprios ou versões adaptadas à cultura local de ferramentas já existentes¹².

Nesse sentido, o PAQLQ (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) foi criado com o objetivo de aferir a QV em crianças e adolescentes, sendo capaz de detectar, quando corretamente aplicado, mudanças sutis nesse sentido¹⁴, sendo o único instrumento

Tabela 3

Distribuição de casos de asma segundo o nível de controle da asma e o tipo de prejuízo relatado nos componentes do *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*

Variáveis	AC n (%)	ANC n (%)	APC n (%)	p-valor*
Geral				
Mínimo ou ausente	16 (84,21)	6 (40,00)	3 (27,27)	0.0301
Moderado	3 (15,79)	8 (53,33)	7 (63,64)	
Grave	–	1 (6,67)	1 (9,09)	
Limitação de atividades				
Mínimo ou ausente	15 (78,95)	6 (40,00)	3 (27,27)	0.0243
Moderado	4 (21,05)	6 (40,00)	7 (63,64)	
Grave	–	3 (20,00)	1 (9,09)	
Sintomas				
Mínimo ou ausente	16 (84,21)	6 (40,00)	4 (36,36)	0.0601
Moderado	3 (15,79)	8 (53,33)	6 (54,55)	
Grave	–	1 (6,67)	1 (9,09)	
Função emocional				
Mínimo ou ausente	18 (94,75)	8 (53,33)	4 (36,36)	0.0167
Moderado	1 (5,26)	6 (40,00)	6 (54,55)	
Grave	–	1 (6,67)	1 (9,09)	

AC = asma controlada (n = 19), ANC = asma não controlada (n = 15), APC = asma parcialmente controlada (n = 11).

* Teste G.

Tabela 4

Distribuição de casos de asma segundo o nível de gravidade da asma e o tipo de prejuízo relatado nos componentes do *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*

Variáveis	AL n (%)	AM n (%)	AG n (%)	p-valor*
Geral				
Mínimo ou ausente	17 (68,00)	7 (36,84)	1	0,6290
Moderado	7 (28,00)	11 (57,90)	–	
Grave	1 (4,00)	1 (5,26)	–	
Limitação de atividades				
Mínimo ou ausente	16 (64,00)	7 (36,84)	1	0,5959
Moderado	7 (28,00)	10 (52,63)	–	
Grave	2 (8,00)	2 (10,53)	–	
Sintomas				
Mínimo ou ausente	16 (64,00)	9 (47,37)	1	0,8966
Moderado	8 (32,00)	9 (47,37)	–	
Grave	1 (4,00)	1 (5,26)	–	
Função emocional				
Mínimo ou ausente	18 (72,00)	11 (57,89)	1	0,7191
Moderado	7 (28,00)	6 (31,58)	–	
Grave	–	2 (10,53)	–	

AL = asma leve (n = 25), AM = asma moderada (n = 19), AG = asma grave (n = 1).

* Teste G.

com validação completa e adaptação cultural para medição da QV em pacientes asmáticos pediátricos no Brasil¹². Em estudo realizado por 20 anos com pacientes asmáticos e seus cuidadores, foi demonstrado que crianças e adolescentes com asma têm pior QV se comparados a indivíduos sem asma¹⁵.

Na faixa etária pediátrica, há registro de associação da idade dos pesquisados com controle de sintomas, gravidade da asma e QV, como foi demonstrado em estudos realizados no Egito¹⁶ e na Sérvia¹⁷, em que houve associação de maior gravidade e maior prejuízo à QV em pacientes mais velhos. Tal associação não foi verificada pelo presente estudo, assim como em pesquisas anteriores realizadas no Brasil¹¹, no Líbano¹⁸ e na Nigéria¹⁹.

Em relação ao índice de massa corporal (IMC) também não houve relação de significância com o

controle de sintomas, gravidade da asma e qualidade de vida, o que concorda com resultados obtidos por Matsunaga¹¹ e El-Gilany²⁰. Um estudo dinamarquês²¹, porém, encontrou relação entre IMC, controle de sintomas e gravidade da asma, sendo estes proporcionais ao IMC do indivíduo pesquisado.

Já é bem documentada a relação entre o controle de sintomas da asma e a QV da criança e adolescente asmático, sendo que um pior controle dos sintomas está relacionado a piores índices de QV^{5,16,18,22}. Essa associação foi demonstrada entre a casuística pesquisada, com piores pontuações no ACT associadas a menores pontuações no escore geral e em todos os domínios do PAQLQ. No presente trabalho, houve relação do escore geral do PAQLQ e de todos seus domínios com o controle dos sintomas, assim como verificado em diferentes estudos^{5,11,20,23}. Porém em

relação aos domínios, dois são usualmente mais afetados a depender da casuística pesquisada: limitação de atividades e sintomas²⁴.

Diferente de outras pesquisas que mostraram o domínio dos sintomas como sendo o mais afetado^{5,16,19}, no presente estudo o domínio limitação de atividades foi o mais afetado, como também foi demonstrado em estudo realizado em Portugal²⁵. Essa diferença entre o domínio mais afetado pode ser explicada por diferenças na percepção sobre limitações, nível de atividade física, critérios diferentes de inclusão de cada estudo e seguimento clínico adequado^{5,16}.

No presente estudo, não houve associação significativa entre gravidade da asma e qualidade de vida, o que se assemelha a resultados encontrados por estudos feitos em Israel²⁶ e na Turquia¹³. Como a classificação da gravidade da asma está relacionada à intensidade do esquema terapêutico estabelecido, podem haver diferenças na categorização da gravi-

dade dos quadros de acordo com o serviço considerado e adoção de diferentes medidas terapêuticas²⁶. Além disso, a falta de correlação entre gravidade e QV vista nos trabalhos citados e no presente estudo pode estar relacionada à presença de poucos casos de asma grave na casuística (neste estudo, apenas um), e ao próprio número relativamente limitado de pacientes entrevistados.

Entretanto, outros estudos atestaram a associação entre QV e nível de gravidade da asma^{5,11,19,24}, porém alguns destes usaram outras ferramentas para aferir a gravidade do quadro asmático, o que poderia explicar a diferença entre os resultados obtidos.

A rinite alérgica é uma comorbidade altamente prevalente entre pacientes asmáticos^{3,5,27}, o que foi verificado na casuística pesquisada, com 91% de prevalência entre os entrevistados. Tal associação também foi vista em estudos realizados anteriormente, que mostraram essa concomitância na maior parte

Tabela 5

Adesão ao tratamento de asma segundo o comprometimento de qualidade de vida através do *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*

Fatores associados	Comprometimento de qualidade de vida		Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)	p-valor
	Nenhum/mínimo (%)	Moderado/grave (%)			
Geral					
Com adesão ao tratamento	20 (80,00)	12 (60,00)	2,6667	0,71-10,05	0,2543
Sem adesão ao tratamento	5 (20,00)	8 (40,00)			
Total	25 (100,00)	20 (100,00)			
Limitação de atividades					
Com adesão ao tratamento	19 (79,17)	13 (61,90)	2,3385	0,72-8,77	0,3447
Sem adesão ao tratamento	5 (20,83)	8 (38,10)			
Total	24 (100,00)	21 (100,00)			
Sintomas					
Com adesão ao tratamento	21 (80,77)	11 (57,89)	3,0545	0,80-11,60	0,1805
Sem adesão ao tratamento	5 (19,23)	8 (42,11)			
Total	26 (100,00)	19 (100,00)			
Função emocional					
Com adesão ao tratamento	23 (76,67)	9 (60,00)	2,1905	0,58-8,33	0,4157
Sem adesão ao tratamento	7 (23,33)	6 (40,00)			
Total	30 (100,00)	15 (100,00)			

da casuística pesquisada, no Brasil e na América Latina^{3,27}. Pelo fato de a rinite possivelmente também afetar a QV das crianças asmáticas, é necessária a adoção do conceito de via aérea única com mais frequência para um adequado manejo da doença⁵.

Em doenças crônicas, como a asma, é de suma importância que haja uma correta adesão ao tratamento para alcance dos resultados esperados clinicamente. Nesse estudo, a adesão ao tratamento de manutenção e resgate da asma foi medida de forma subjetiva²⁸, com o questionamento aos responsáveis sobre as medicações em uso atual e comparação destes dados com as informações sobre prescrição presentes no prontuário médico. Dessa forma, a taxa de adesão verificada foi de 71,1%, diferindo da taxa média de 52% encontrada em um estudo de grande escala sobre adesão ao tratamento da asma no Brasil²⁹, porém é compatível com a taxa variável citada em estudo da Bélgica, em que níveis de adesão variam até valores próximos a 70%²⁸.

No presente estudo, houve associação entre correta adesão medicamentosa com a qualidade de vida dos pesquisados, sendo que pacientes com adesão inadequada tinham mais chance de possuir prejuízo na QV. Tal associação também é citada no estudo ADERE²⁹, que verificou associação positiva entre adesão ao tratamento e qualidade de vida do asmático, não sendo vista a mesma relação em estudo feito em um ambulatório especializado no estado de São Paulo⁵.

Um fator que contribui para menor adesão citado por alguns dos responsáveis entrevistados foi o alto custo do tratamento de manutenção da asma, principalmente dos beta-2 agonistas de longa duração. Em estudos anteriores, a restrição financeira e o alto custo dos medicamentos também foram fatores importantes citados e que predispunham a uma menor adesão medicamentosa^{28,29}.

Para melhora persistente e duradoura do controle de sintomas e da QV de pacientes asmáticos, um acompanhamento continuado é necessário^{13,16}, já que pacientes acompanhados de forma regular têm melhores índices de controle da asma ao longo do tempo³. Dessa forma, o acompanhamento dos índices de qualidade de vida de pacientes asmáticos é importante porque piores índices estão diretamente associados a um pior controle de sintomas da asma^{23,30}. Essa estratégia pode facilitar decisões clínicas e guiar o estabelecimento de esquemas de tratamento mais eficazes³⁰.

Citamos como limitações relacionadas ao presente estudo o número reduzido da casuística e o fato de ser um estudo transversal, sem acompanhamento do quadro clínico dos pacientes em longo prazo. Além disso, houve falta de representatividade do grupo asma grave na pesquisa (com apenas um caso). Outra possível limitação é a verificação da adesão ao tratamento, que foi feita de forma subjetiva, e por isso há o risco de ter sido superestimada pelo relato dos responsáveis, havendo também possibilidade de má técnica inalatória e relatos não acurados em relação a nome de medicamentos e doses utilizadas. Esses fatores contribuem para que os resultados obtidos possam ser uma representação da população estudada localmente, porém não necessariamente representam a realidade dos asmáticos de forma geral, sendo limitada a extrapolação dos dados para outras populações.

Conclusões

Conclui-se que um inadequado controle dos sintomas se relaciona a piores índices de qualidade de vida em pacientes asmáticos. Não se obteve o mesmo resultado em relação à gravidade da asma, possivelmente pela limitação quantitativa de pacientes com asma grave, com apenas um caso dentre os entrevistados ou ainda pela pequena casuística estudada. Além disso, verificou-se que pacientes com adesão terapêutica adequada tiveram chance aproximadamente três vezes maior de ter melhores índices de qualidade de vida do que os pacientes sem adesão. Portanto, a aplicação de questionário que avalie a qualidade de vida em pacientes asmáticos com um adequado seguimento clínico pode demonstrar o real impacto da doença na vida desses pacientes e de seus familiares. A partir da análise dessa percepção individual, podem ser estabelecidas novas estratégias terapêuticas, comportamentais e ambientais a fim de que com o devido controle da doença, estes pacientes tenham melhoria da qualidade de vida.

Referências

1. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf. Acessado em: 20/02/2017.
2. Mascarenhas JMO, Silva RCR, Assis AMO, Pinto EJ, Conceição JS, Barreto ML. Sintomas de asma e fatores associados em adolescentes de Salvador, Bahia. Rev Bras Epidemiol. 2016;19(1):181-93.

3. Lage BA, Souza DD, Oliveira RF, Cardoso WCC, Gaspar LR. Avaliação do controle da asma em crianças e adolescentes do Programa Respirar da cidade de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. *Rev Med.* 2017;96(3):165-71.
4. Cardoso TA, Roncada C, Silva ER, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):163-8.
5. Fontan FCS, Duwe SW, Santos K, Silva J. Avaliação da qualidade de vida e fatores associados em crianças e adolescentes asmáticos atendidos em ambulatório especializado. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2018172.
6. Brazil - Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) 2017. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nruf.def>. Acessado em: 06/08/2017.
7. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cansaço JED, Rubin AS, Neto AC, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. *J Bras Pneumol.* 2020;46(1):e20190307.
8. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult to Control Asthma: Epidemiology and its Link with Environmental Factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(5):397-401.
9. Amaral S, Pimenta F, Sant'anna C. Asma infantil e estresse familiar: revisão de literatura sobre intervenções familiares. 12º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde; 25, 26 e 27 Janeiro de 2018; Portugal. Lisboa: ISPA – Instituto Universitário.
10. Farnik M, Pierzchala W, Broek G, Zejda J, Skrzypek M. Quality of life protocol in the early asthma diagnosis in children. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:1095-102.
11. Matsunaga NY, Ribeiro MAGO, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Avaliação da qualidade de vida de acordo com o nível de controle e gravidade da asma em crianças e adolescentes. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):502-08.
12. Roncada C, Mattiello R, Pitrez PM, Sarria EE. Specific tools to assess quality of life in children and adolescents with asthma. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89:217-25.
13. Karadeniz P, Özdo an S, Ayyıldız-Emecen D, Öncül U. Asthma control test and pediatric asthma quality of life questionnaire association in children with poor asthma control. *Turkish J Pediatr.* 2016; 58:464-72.
14. Silva AAM, Maciel ACC, Furtado PR, Tomaz RR, Maced TMF, Mendonça KMP. Aplicabilidade de um questionário genérico de avaliação de qualidade de vida para crianças asmáticas. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(2):207-13.
15. Silva N, Carona C, Crespo C, Canavarro MC. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a meta-analysis on 20 years of research. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* Early online. 2015;15(3):499-519. doi: 10.1586/14737167.2015.1008459.
16. Al-Gewely MS, El-Hosseiny NFAE, El-Ghoneimy DH, Hassan AM. Health-related quality of life in childhood bronchial asthma. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* 2013;11(2):83-93.
17. Spiriae VT, Bogiae M, Jankoviae S, Maksimoviae N, Miljanoviae SM, Popadiae AP, et al. Assessment of the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ): Serbian Translation. *Croat Med J.* 2004;45(2):188-94.
18. Hallit S, Raheison C, Waked M, Hallit R, Layoun N, Salameh P. Validation of the mini pediatric asthma quality of life questionnaire and identification of risk factors affecting quality of life among Lebanese children. *J Asthma.* 2018;56(2):200-10. doi: 10.1080/02770903.2018.1441417.
19. Ayuk AC, Oguonu T, Ikefuna NA, Ibe BC. Health-related quality of life in school-aged children with and without asthma in Enugu, South East Nigeria. *Niger J Paed.* 2013;40(4):364-9.
20. El-Gilany AH, El-Desoky T, El-Hawary A, Farrag M. Quality of life of children with bronchial asthma and their caregivers: A hospital-based study. *Prog Med Sci.* 2018;2(1):1-8.
21. Bildstrup L, Backer V, Thomsen SF. Increased body mass index predicts severity of asthma symptoms but not objective asthma traits in a large sample of asthmatics. *J Asthma.* 2015;52(7):687-92.
22. Ibrahim NK, Alhainiah M, Khayat M, Abulaban O, Almaghrabi S, Felmban O. Quality of Life of asthmatic children and their caregivers. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):521-6. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.35.2.686>.
23. Nordlund B, Konradsen JR, Pedroletti C, Kull I, Hedlin G. The clinical benefit of evaluating health-related quality-of-life in children with problematic severe asthma. *Acta paediatr.* 2011;100:1454-60.
24. Ricci G, Dondi A, Baldi E, Bendandi B, Gianneti A, Masi M. Use of the Italian version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in the daily practice: results of a prospective study. *BMC Pediatr.* 2009;9:30.
25. Almeida A, Figueiredo C, Rodrigues C. Avaliação da qualidade de vida em crianças e adolescentes com asma. *Value Health.* 2017;20:889.
26. Mussaffi H, Omer R, Prais D, Mei-Zahav M, Weiss-Kasirer T, Botzer Z, et al. Computerised paediatric asthma quality of life questionnaires in routine care. *Arch Dis Child.* 2007;92:678-82. doi: 10.1136/adc.2006.111971.
27. Vieira LMN, Ibiapina CC, LMLB Lasmar, Alvim CG, Andrade CR. Gravidade da asma em adolescentes e sua evolução temporal. *Rev Med Minas Gerais.* 2019;29(Supl 13):S44-9.
28. Desager K, Vermeulen F, Bodart E. Adherence to asthma treatment in childhood and adolescence – a narrative literature review. *Acta Clinica Belgica.* 2018 Oct;73(5):348-55. doi: 10.1080/17843286.2017.1409684.
29. Chatkin JM, Cavalet-Blanco D, Scaglia NC, Tonietto RG, Wagner MB, Fritscher CC. Adesão ao tratamento de manutenção em asma (estudo ADERE). *J Bras Pneumol.* 2006;32(4):277-83.
30. Howell CR, Thompson LA, Gross HE, Reeve BB, Huang SW, DeWalt DA, et al. Consistently suboptimal quality of life parallels consistently poor asthma control in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):562-4. doi:10.1016/j.ana.2017.09.053.

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

Correspondência
 Maria Emilia Coelho
 E-mail: emiliasc_@hotmail.com



Mudanças na sazonalidade de polens de *Poaceae* em Curitiba

Seasonal changes in Poaceae pollen counts in Curitiba, south of Brazil

Juliana Francis de Camargo¹, Ricardo H. M. Godoi¹, Cristine Secco Rosário², Nelson Augusto Rosario²

RESUMO

Introdução: Doenças alérgicas afetam de 10 a 30% da população mundial, e polens são frequentes desencadeantes. A polinose é doença decorrente da sensibilização ao pólen e é a forma sazonal da rinite alérgica e/ou asma mediada pela imunoglobulina E (IgE). A família *Poaceae* tem o maior número de gêneros de plantas que contribuem para a polinose, pois liberam alta quantidade de pólen na atmosfera e são largamente distribuídas. **Objetivo:** O presente trabalho quantificou a concentração de polens da família *Poaceae* na atmosfera de Curitiba e comparou a curva de distribuição de polens com os dados das décadas de 1980 e 90. Também classificou a concentração diária de pólen de gramíneas segundo a *National Allergy Bureau* (NAB). **Método:** O equipamento de amostragem foi o captador volumétrico Hirst, instalado a uma altura de aproximadamente 25 metros. **Resultados:** O pico de concentração diária de pólen total ocorreu no começo do mês de agosto, correspondendo a 302 grãos/m³. O mês de agosto também concentrou oito dos maiores picos diários de pólen total, sendo sete deles superiores a 200 grãos/m³. Foi encontrado pólen *Poaceae* ao longo de todo o ano e o maior pico de concentração foi de 27 grãos/m³ em agosto e setembro. Nas décadas de 80 e 90, os picos de polens foram no mês de novembro e período de polinização entre outubro e abril. Isso não foi observado no ano de 2018, uma vez que a época de polinização das gramíneas se adiantou, com início em agosto, e o pico de concentração foi em de agosto e setembro. **Conclusão:** Este estudo mostra que houve mudança na estação polínica. Os dois picos de dispersão de polens de *Poaceae* se repetem ao longo dos anos, mas têm sido encontrados em outros meses. Pacientes com alergia a polens podem ter sintomas por exposição fora das estações determinadas anteriormente.

Descritores: Pólen, rinite alérgica sazonal, conjuntivite alérgica.

ABSTRACT

Background: Allergic diseases affect 10% to 30% of the world population, with pollen as a major trigger. Pollinosis results from sensitization to pollen and is the seasonal form of allergic rhinitis and/or immunoglobulin E (IgE)-mediated allergic asthma. The *Poaceae* family is distributed worldwide and has the largest number of plant genera contributing to pollinosis, as they release large amounts of pollen into the atmosphere. **Objective:** To quantify pollen grains from the *Poaceae* family in the atmosphere of Curitiba, compare the pollen distribution curve with data from the 1980s and 1990s, and classify the daily concentration of grass pollen according to the *National Allergy Bureau* (NAB). **Method:** A Hirst-type volumetric sampler was placed at approximately 25 meters from the ground. **Results:** The peak of daily total pollen concentration occurred in early August, corresponding to 302 grains/m³. August also had 8 of the highest daily total pollen concentrations, 7 of which were greater than 200 grains/m³. *Poaceae* pollen was found throughout the year, with the highest concentration peak of 27 grains/m³ in August and September. In the 1980s and 1990s, the pollen peaks occurred in November and the pollen season occurred between October and April. In 2018, however, the pollen season started earlier, in August, and the pollen peaks occurred in August and September. **Conclusion:** This study shows a change in the grass pollen season. Although the 2 peaks of *Poaceae* pollen dispersion have repeated over the years, grass pollen is currently observed in other months of the year. Patients with pollen allergy may experience symptoms from allergen exposure outside the previously established grass pollen seasons.

Keywords: Pollen, seasonal allergic rhinitis, allergic conjunctivitis.

1. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Engenharia Ambiental - Curitiba, PR, Brasil.

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

Introdução

A rinite alérgica (RA) é uma reação inflamatória da mucosa nasal caracterizada por espirros, prurido nasal, rinorreia e congestão nasal em ausência de um resfriado¹. Embora às vezes erroneamente considerada uma doença trivial, os sintomas podem afetar significativamente a qualidade de vida e estar associados a condições como fadiga, cefaleia, problemas cognitivos, distúrbios do sono, além de afetar o desempenho escolar e laboral². Atualmente, estima-se que a RA e conjuntivite alérgica afetem até 40% da população mundial^{3,4}. Sintomas oculares relacionados à RA ocorrem em 30-70% dos pacientes e são mais comumente desencadeados por alérgenos intra do que extradomiciliares⁵.

A rinoconjuntivite provocada por pólen representa a doença alérgica mais prevalente, mediada por anticorpos IgE e resulta da interação de mediadores químicos, citocinas e moléculas de adesão com diferentes tipos de células, como endoteliais, mastócitos, linfócitos, eosinófilos e basófilos, entre outras. A consequência é a inflamação alérgica e a hiperreatividade inespecífica⁶.

Os polens são os alérgenos mais comuns no ar e são frequentes desencadeantes de doenças alérgicas no ser humano. A polinose é a doença por sensibilização ao pólen e é considerada a forma sazonal aguda da rinoconjuntivite alérgica e/ou asma brônquica mediada pelo anticorpo IgE que repete-se com a mesma periodicidade^{7,8}.

A dispersão de polens na atmosfera é uma maneira de se demonstrar a causa de sintomas alérgicos sazonais em complemento aos testes para demonstração da sensibilização IgE, seja na pele, no soro ou por provocação em mucosas. No Brasil, as gramíneas são o principal agente de polinose, e de identificação relativamente recente^{5,8}.

Dentre as espécies não nativas de gramíneas que foram introduzidas no Brasil por imigrantes europeus está o azevém (*Lolium multiflorum*), espécie que se adaptou muito bem à Região Sul e, por isso, pode ser encontrada crescendo desordenadamente pelas cidades do Brasil⁹. De acordo com testes cutâneos feitos com pacientes de polinose com extratos de diferentes espécies de gramíneas, a espécie *Lolium multiflorum* é a que provocou mais reações alérgicas, portanto, é considerada a principal espécie de gramínea causadora de polinose⁹⁻¹².

A família *Poaceae*, mais comumente chamada de gramíneas, é constituída por 668 gêneros e aproxima-

damente 10.000 espécies. No Brasil, estão registradas cerca de 1.500 espécies da família *Poaceae*¹³.

Por se tratar de uma família grande, as gramíneas foram subdivididas entre subfamílias e tribos. As subfamílias que compreendem 90% das espécies de gramíneas e 95% das espécies imunologicamente relevantes são as subfamílias *Chloridoideae*, *Pooideae* e *Panicoideae*¹⁴.

Apesar da extensa distribuição de gramíneas na cidade de Curitiba, outras espécies anemófilas têm grande participação na concentração polínica na atmosfera da cidade ao longo do ano, fato também observado em Caxias do Sul, onde *Poaceae* correspondeu a 12% do total de pólen¹⁵.

Estudos em outros países mostraram grande amplitude na porcentagem de pólen de gramíneas. Em Montevideo, Uruguai, a *Poaceae* contribuiu com 47% em 2013-14 do total de pólen (TP)¹⁶; em San Carlos de Bariloche, na Argentina, as gramíneas contribuíram em média em 6% do TP¹⁷; e em Portugal, na cidade de Porto, chegou a 8% do TP¹⁸.

Historicamente a amostragem de polens era feita pelo método gravimétrico utilizando o anemopalinômetro de Durham, sendo os polens registrados em uma área de 1 cm². A partir desta contagem, em 1981 e 1982 foi possível observar dois picos anuais de concentração de pólen de gramíneas em Curitiba, o maior ocorrendo na segunda e terceira semana de novembro e chegando a 117 grãos/cm², e um pico menor de concentração (48 grãos/cm²) no mês de março⁸. O método mais utilizado atualmente é o volumétrico, em que as contagens de pólen são expressas em número de grãos por m³ de ar¹⁴.

A prevalência da polinose tem aumentado em regiões de clima subtropical com estações do ano bem definidas¹⁸⁻²¹. O desmatamento associado ao clima dos estados do Sul do Brasil e a introdução de espécies de gramíneas não nativas, provavelmente possibilitaram a propagação das gramíneas *Poaceae* nessas regiões.

Fatores meteorológicos afetam positiva ou negativamente o desenvolvimento da planta, floração e concentração polínica na atmosfera. A umidade relativa e a temperatura influenciam na produção e liberação dos polens, pois afetam a formação e abertura das anteras para liberação do pólen. A velocidade do vento favorece na liberação de polens de plantas anemófilas, mas dilui a concentração de pólen na atmosfera. Por fim, a precipitação influencia positivamente na concentração de pólen na atmosfera

se ocorrer durante o crescimento da planta, uma vez que no geral, aumenta a produção polínica na planta. Porém, caso a precipitação ocorra quando o pólen já foi liberado no ar, a influência é negativa pela lavagem das partículas biogênicas²¹.

A poluição atmosférica e o aquecimento global estimulam as plantas a se desenvolverem mais, com maior produção de pólen e maior conteúdo alergênico; a polinização ocorre mais cedo, é mais prolongada e mais intensa. Em consequência, haverá maior número de alérgicos a polens, novas sensibilizações, sintomas mais intensos e iniciando-se mais precocemente^{11,20,21}.

Com a ocorrência de modificações ambientais e fenológicas, fez-se necessário atualizar por método volumétrico a concentração de polens de gramíneas em nossa cidade.

Métodos

O local de amostragem escolhido foi o terraço do prédio de Administração do Centro Politécnico da Universidade Federal do Paraná (UFPR), em Curitiba. O amostrador foi posicionado à altura de aproximadamente 25 metros do solo. O equipamento de amostragem foi o captador volumétrico do tipo Hirst, *Sporewatch Spore Sampler*, mais utilizado para o monitoramento e contagem de pólen ao redor do mundo¹⁴ (Figura 1).

Externamente, o amostrador é composto por um catavento que orienta o orifício na direção do vento dominante, uma proteção na parte superior contra a precipitação e uma base para a fixação na superfície do terraço. Internamente, o amostrador possui um tambor, o qual é revestido por uma fita de poliéster e fixado de forma a permitir o seu giro à velocidade de 2 mm/h por 7 dias seguidos. O período de amostragem ocorreu entre os meses de janeiro e dezembro de 2018, em que foram amostradas aproximadamente 40 semanas.

O material para aderência das partículas foi gelatina contendo 20% de glicerol, 5% de gelatina ágar-ágar e 0,5% de fenol em água destilada para 100 mL uniformemente espalhada sobre a fita com o auxílio de uma pipeta. Após a secagem da gelatina sobre a fita, esta foi fixada sobre o tambor do aparelho amostrador com uma fita dupla-face.

Utilizou-se fita de poliéster tipo Melinex com 19 mm de largura e recortada em tamanho de 48 mm, cada qual correspondendo a um dia de amostragem. Cada pedaço foi fixado em lâmina de vidro e corada



Figura 1
Amostrador do tipo Hirst, *Sporewatch Spore Sampler*

com solução de fucsina básica para análise em microscópio ótico Nikon Eclipse E200, com aumento de 400 vezes.

Foram identificados os polens de gramíneas, morfológicamente semelhantes, e de outras plantas contados em número de grãos/m³ de ar. A intensidade da dispersão de polens seguiu a classificação do *National Allergy Bureau* (NAB), que faz parte da *American Academy of Allergy Asthma & Immunology*²².

Tabela 1

Classificação da dispersão diária de polens de gramíneas segundo o *National Allergy Bureau* (NAB)²²

Concentração diária (grãos/m ³)	Classificação
0	Ausente
1 – 4	Baixo
5 – 19	Moderado
20 – 199	Alto
> 200	Muito alto

Foram amostrados no ano de 2018 o total de 222 dias, correspondendo a 60% do ano. Todos os meses estão representados, sendo que os dias sem amostras estão relacionados a problemas técnicos com o amostrador ou com a amostra, por exemplo dias de chuva, feriados.

Resultados

A contabilização dos bioaerossóis se deu utilizando dois critérios: (1) total de pólen (TP), no qual inclui *Poaceae*; (2) pólen da família *Poaceae*.

A maior concentração diária de pólen total registrada ocorreu no início do mês de agosto, correspondendo a 302 grãos/m³. O mês de agosto teve oito dos maiores picos diários de concentração de pólen total, sendo sete deles superiores a 200 grãos/m³. A maior porcentagem de gramíneas ocorreu em março, chegando a 29% em relação ao total de polens, e dezembro com a menor contribuição de polens *Poaceae*, somente 0,9% em relação ao TP.

De todos os dias amostrados em 2018, somente 12 deles não continham nenhuma partícula polínica, nos quais cinco dias eram no mês de maio e quatro dias no mês de junho. Foi encontrado pólen de *Poaceae* ao longo de todo o ano e a maior concentração diária de *Poaceae* foi de 27 grãos/m³ em agosto

e setembro. O segundo maior pico foi de 23 grãos/m³ e ocorreu em um dia nos meses de fevereiro, março, abril e outubro.

Entre os dias amostrados, 21 dias tiveram concentração de *Poaceae* superior a 10 grãos/m³ e seis dias com concentração maior do que 20 grãos/m³. Em 54% das amostras, correspondentes a 120 dias dos amostrados, não foi observado nenhum pólen de *Poaceae* (Figura 2).

Discussão

Este estudo mostra que a distribuição de pólen total e de *Poaceae* ocorreu durante todo o ano, embora em concentrações variáveis. A contribuição da *Poaceae* na concentração total de polens em Curitiba na média anual foi de aproximadamente 10% dos polens amostrados. Em seis dias dispersos ao longo do ano as contagens estavam dentro de limites considerados altos pelo NAB²².

Apesar da extensa distribuição de gramíneas na cidade de Curitiba, outras espécies anemófilas têm grande participação na concentração polínica no ar da cidade ao longo do ano, fato também observado em Caxias do Sul, onde *Poaceae* correspondeu a 12% do total de pólen¹⁴.

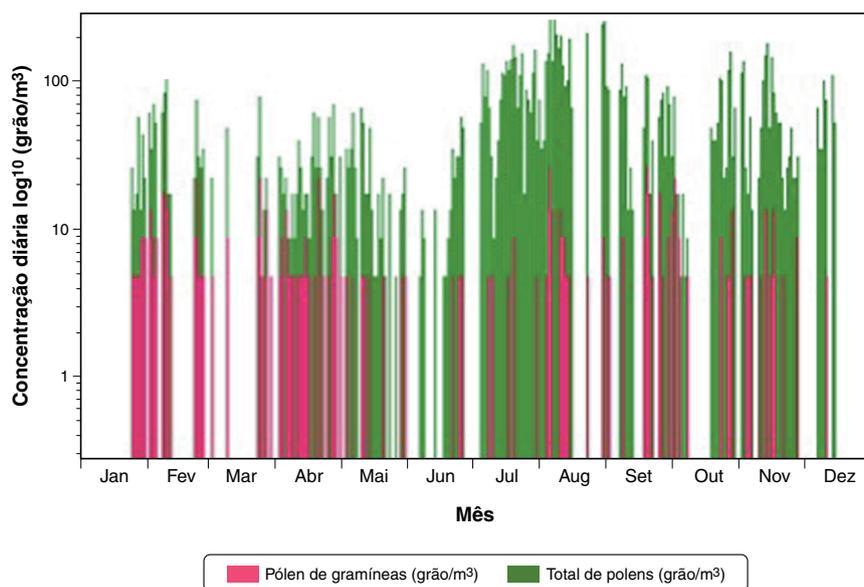


Figura 2

Concentração diária de grãos de pólen de gramíneas (rosa) e total de polens (verde)

A primeira contagem polínica da cidade de Curitiba ocorreu em 1944 por sete meses seguidos, mostrando que a estação de polinização das gramíneas foi entre os meses de maio e junho²³. A segunda contagem polínica foi realizada nos meses de fevereiro a agosto de 1960, no entanto, não foi observada estação polínica das gramíneas, somente de *Cupressaceae*²⁴.

Estima-se que a polinose no Sul do país surgiu entre as décadas de 1970 e 1980, com base na observação de rinoconjuntivite alérgica sazonal com intensa sensibilização a testes alérgicos com extratos de diferentes espécies de gramíneas, na cidade de Curitiba, até então considerada uma exceção no Brasil. Por ocorrerem nos meses de primavera e não nos meses de maio/junho como mostrado em estudos anteriores, motivou amostragem dos polens aéreos nos anos de 1981/1982, para verificar a estação polínica das gramíneas^{5,10,11}.

A coleta dos polens foi feita por anemopalinômetro de Durham pelo método gravimétrico e os polens contados em uma área de 1 cm². A partir dos resultados, foi possível observar dois picos anuais de concentração de pólen de gramíneas, o maior ocorrendo na segunda para a terceira semana de novembro e chegando a 114 grãos/cm², e um pico menor de concentração no mês de março e abril.

A amostragem com o anemopalinômetro de Durham foi repetida dez anos depois em 1991 e observou-se que o pico de contagens dos polens de gramínea ocorreu na segunda semana de novembro, com 105 grãos de pólen/cm², confirmando a sazonalidade primaveril e mostrando que a intensidade de dispersão de polens de gramíneas havia aumentado na cidade de Curitiba^{7,20,21}.

O estudo da concentração de polens na Região Sul e a relação com doenças alérgicas é de alta relevância no contexto de saúde populacional no Brasil. No presente estudo, foi possível estabelecer um padrão de polinização para a *Poaceae* ao longo do ano em Curitiba. Os meses entre agosto e abril apresentaram as concentrações mais altas e o total de pólen desse período correspondeu a aproximadamente 91% do total de pólen de gramínea amostrado. Os meses de maio até julho foram aqueles com as menores concentrações e que representaram somente 9% do total de pólen de *Poaceae*⁸.

Em 1982, o maior pico de concentração de *Poaceae* aconteceu no mês de novembro, seguido por picos menores em março e janeiro, além de concentrações quase nulas entre os meses de julho, agosto

e setembro⁸. O estudo repetido em 1991 mostrou que o pico de dispersão atmosférica de polens das gramíneas ocorreu duas semanas mais cedo, porém ainda em novembro^{10,11}.

No presente estudo, todavia, observou-se que a época de polinização das gramíneas teve o seu início adiantado para o mês de agosto, mas o término da polinização das gramíneas manteve-se no mês de abril. Portanto, para o ano de 2018, 36 anos após a primeira coleta de Rosário Filho, a época de polinização das gramíneas se estendeu por mais dois meses, com o pico de concentração também sendo transferido para o mês de agosto e setembro. Esse fenômeno também foi notado na Itália, no qual mediuse a polinização das gramíneas ao longo de 33 anos e notou-se que o início da polinização diminuiu -0,4 dias/ano, sem alteração significativa na data do fim da polinização⁹.

Diversas pesquisas em longo prazo ao redor do mundo vêm estudando as correlações entre as mudanças climáticas, como o aumento da temperatura, e as alterações nas concentrações polínicas na atmosfera obtidas ao longo dos anos. A introdução de espécies de gramíneas não nativas, desmatamento e mudanças climáticas antropogênicas provavelmente possibilitaram a propagação de gramíneas *Poaceae* no Sul do Brasil e o surgimento de alergia polínica nessas regiões^{5,7,20}. Um estudo recente sobre o tema encontrou evidências de que entre 17 cidades de diferentes países no hemisfério Norte, 12 tiveram aumento da carga anual de pólen, e em 11 localizações a duração da polinização se prolongou ao longo do tempo, resultados que demonstram que as modificações são globais e independentes da latitude^{9,25,26}.

Conclusão

Os resultados deste estudo mostram estimativas atuais das concentrações polínicas na capital do estado do Paraná. O intuito desta pesquisa é viabilizar medidas de planejamento, previsão e prevenção para mitigar as doenças alérgicas devido às gramíneas, principais responsáveis pela polinose ao redor do mundo.

Uma limitação da amostragem de polens aéreos é não permitir identificar qual espécie predomina e em qual época do ano, pois os polens de gramíneas são morfológicamente idênticos. Para o clínico é importante, pois *Cynodon dactylon* é uma espécie de distribuição ampla pelo Brasil e com índice de sensibilização alérgica semelhante ao de *Lolium spp.*

Este trabalho deve ser complementado com outras amostragens ao longo do ano em Curitiba para observar se o adiantamento da polinização e a distribuição mais prolongada e em dois picos de concentração, estão prevalecendo. Essas mudanças na dispersão de polens servem para alertar os alergistas do Sul do Brasil para a possibilidade de ocorrerem sintomas em sensibilizados ao pólen de gramíneas mais cedo e por mais tempo do que previamente demonstrado.

Referências

- Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, et al. Rhinitis 2020: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:721-67.
- Sakano E, Sarinho ES, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschner F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84:3-14.
- Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON-Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):118-34.
- Geraldini M, Chong Neto HJ, Riedi CA, Rosário Filho NA. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr*. 2013;89(4):354-60.
- Rosário Filho NA. Pollinosis in Brazil: changing concepts. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:819-20.
- Naclerio RM. Alergic rhinitis. *NEJM*. 1991;325:860-9.
- Rosário Filho NA. Alergia ao pólen de gramíneas: “back to the future”. *Rev bras alerg imunopatol*. 2012;35:82-4.
- Rosário Filho NA. Contagem de polens aéreos na Cidade de Curitiba. *Rev bras alerg imunopatol*. 1983;6:12-5.
- Sofia G, Emma T, Veronica T, Giuseppe F. Climate change: consequences on the pollination of grasses in Perugia (Central Italy). A 33-year-long study. *Int J Biometeorol*. 2017;61(1):149-58.
- Rosário Filho NA. Reflexões sobre Polinose: 20 anos de Experiência. *Rev bras alerg imunol*. 1997;20:210-3.
- Dutra BMRS, Rosario Filho NA, Zavadniak AF. Alérgenos inaláveis em Curitiba: uma revisão de sua relevância clínica. *Rev bras alerg imunol*. 2001;24(5):189-95.
- Rosário Filho NA. Epidemiologia da polinose no Sul do Brasil. *Rev bras alerg imunopatol*. 2009;32:209-10.
- Kellogg EA. Evolutionary History of the Grasses. *Plant Physiology*. 2001;125:1198-205.
- Levetin E. Methods for Aeroallergen Sampling. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4:376-83.
- Vergamini SM. Estudo aerobiológico da atmosfera de Caxias do Sul em 2007. *Rev Bras Alerg Imunol*. 2012;35(3):103-8.
- Tejera L, Bari A, Blanco XM. General Characteristics of Airborne Pollen in Montevideo city, Uruguay. *Boletín de la Sociedad Argentina de Botánica*. 2018;53(2):239-53.
- Bianchi MM, Olabuenaga SE. A 3-year airborne pollen and fungal spores record in San Carlos de Bariloche, Patagonia, Argentina. *Aerobiologia*. 2006;22:247-57.
- Ribeiro H, Abreu I. A 10-year survey of allergenic airborne pollen in the city of Porto (Portugal). *Aerobiologia*. 2014;30(3):333-44.
- Souza, VC. Botânica Sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG III. 3ª ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2012.
- Vieira FM, Ferreira EM, Matter LB. A prevalência de polinose está associada com a cultura de *Lolium multiflorum*? *Rev bras alerg imunol*. 2005;28(1):47-52.
- D’Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansoategui I, Rosario N, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*. 2020;75(9):2219-28.
- NAB pollen and mold spore levels. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology [Internet]. Disponível em: <<https://www.aaaai.org/global/nab-pollen-counts/reading-the-charts>>. Acessado em: 13/11/2019.
- Lima AO, Costa PD, Galeno R, Santos PP. Contagem de polens aéreos na cidade de Curitiba (Paraná) durante 7 meses consecutivos. *Brasil Med*. 1945;59:267-8.
- Seabra O, França A, Andrade FL. Contagens de polens aéreos na cidade de Curitiba, durante 5 meses consecutivos. *Arq Brasil Med*. 1961;51:197-200.
- Ziska LH, Beggs PJ. Anthropogenic climate change and allergen exposure: The role of plant biology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:27-32.
- Rosario NA, D’Amato G, Ansoategui I. Global warming and warning. *Clinics*. 2019;74:e1219.

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

Correspondência:
Juliana Francis de Camargo
E-mail: julianafcamargo01@gmail.com

Avaliação da adesão ao tratamento da asma em crianças: a influência do atendimento especializado

Assessment of asthma treatment adherence in children: the influence of specialized care

Rafael Aureliano Serrano¹, Isabela Grazia de Campos¹, Bárbara Padilha Aroni¹,
Jessé Lana¹, Carlos Antônio Riedi¹, Herberto Jose Chong-Neto¹,
Débora Carla Chong-Silva¹, Nelson Augusto Rosario-Filho¹

RESUMO

Introdução: A asma é a doença crônica mais prevalente na infância. O controle da doença é desafiador, porém fundamental para evitar exacerbações graves e danos em longo prazo. Estudos em adultos já mostraram que a baixa adesão medicamentosa, bem como aos cuidados do ambiente, impactam no controle da doença. **Objetivo:** Conhecer a adesão ao tratamento da asma na população pediátrica e associá-lo ao controle da doença e outras variáveis clínicas. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal onde foram incluídos 104 pacientes com asma, acompanhados no Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Foram realizadas entrevistas com base em questionários sobre adesão ao uso de medicação, controle ambiental e crenças populares sobre a asma. **Resultados:** Foi possível identificar uma correlação positiva entre pacientes que acreditavam em um ou mais mitos sobre a asma e pior adesão ao uso da medicação ($p = 0,025$). Também foi possível identificar uma relação significativa, entre uma boa adesão à medicação e o controle total da asma ($p = 0,038$) medido pelo *Asthma Control Test* (ACT) de 25 pontos. Cinquenta e um por cento dos participantes entrevistados relatou boa e ótima adesão ao controle de ambiente. **Conclusão:** A adesão e o controle de ambiente avaliados foram satisfatórios na população de crianças asmáticas de um ambulatório de referência. As crenças populares mostraram influência na adesão e no controle da asma dos pacientes entrevistados. Os achados reforçam a importância da comunicação assertiva entre médico e paciente, bem como do papel da educação da asma também voltada para a população pediátrica.

Descritores: Asma, criança, tratamento farmacológico, adesão à medicação.

ABSTRACT

Background: Asthma is the most common chronic disease in childhood. Disease control is challenging but critical to prevent severe exacerbations and long-term damage. Studies in adults have shown that poor adherence to medication and environmental control practices has an impact on disease control. **Objective:** To determine pediatric asthma treatment adherence and associate it with disease control and other clinical variables. **Methods:** This was a cross-sectional observational study of 104 patients with asthma followed up at the Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology Service of the Hospital de Clínicas Complex of the Federal University of Paraná, south of Brazil. Participants were interviewed using questionnaires about medication adherence, environmental control, and popular myths about asthma. **Results:** There was a positive correlation between patients who believed in 1 or more myths about asthma and poorer medication adherence ($p=0.025$). There was also a significant association between good medication adherence and total asthma control ($p=0.038$) measured by the 25-point Asthma Control Test. Good and excellent adherence to environmental control practices was reported by 51% of respondents. **Conclusion:** Medication adherence and environmental control were satisfactory in the population of asthmatic children from a specialized outpatient clinic. Popular beliefs influenced adherence and asthma control in these patients. The findings highlight the importance of assertive communication between physicians and patients, as well as of pediatric asthma education programs.

Keywords: Asthma, child, drug therapy, treatment adherence and compliance.

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

Submetido em: 17/06/2022, aceito em: 10/07/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):360-8.

Introdução

A asma é uma doença heterogênea, multifatorial e de alta prevalência. Caracteriza-se como inflamação crônica das vias aéreas e apresenta-se com sintomas respiratórios recorrentes como sibilância, tosse, aperto no peito e encurtamento da respiração¹. Assim como em outras doenças crônicas, para o tratamento adequado, exige o seguimento de recomendações farmacológicas e não farmacológicas em longo prazo, o que requer disciplina do paciente e uma boa relação com a equipe médica assistente^{1,2}.

O aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis em todo o mundo faz chamar atenção para um problema relevante, a má adesão ao tratamento medicamentoso³. Na população pediátrica existem situações especiais que influenciam a adesão ao tratamento, tais como o fato de as crianças, especialmente as pré-escolares e escolares, dependerem de um adulto para cuidar de si, o qual nem sempre está habilitado para seguir as recomendações médicas de maneira adequada⁴.

A desinformação, bem como os mitos e crenças populares, podem contribuir diretamente para o número de exacerbações, baixa adesão ao tratamento proposto e consequente aumento da procura ao serviço médico e uso de recursos de saúde⁵. Outro fator importante é o controle ambiental, sendo definido como o conjunto de medidas que visam diminuir a quantidade de alérgenos e outras substâncias nocivas às vias aéreas. O controle ambiental é uma das vertentes do tratamento não farmacológico da asma, e a ausência desta prática, pode ser responsável pela falta de controle e exacerbações da doença⁶.

Nos últimos anos, instrumentos foram criados para tornar prática a avaliação da adesão ao tratamento de doenças crônicas. O MARS (*Medicine Adherence Rate Scale*) é um questionário com confiabilidade e reprodutibilidade significativas, validado para uso em doenças crônicas inespecíficas e traduzido para a língua portuguesa^{7,8}.

Apresenta-se em duas versões, com 10 perguntas (versão original) e com 5 perguntas, MARS-5, com comprovada eficiência na determinação do grau de adesão^{7,8}.

Sugere-se que o conjunto de medidas que incluem um controle ambiental adequado, adesão ao tratamento prescrito e uso correto do dispositivo inalatório otimizem o controle da asma também na população pediátrica. A escassez de estudos que quantificam

esses aspectos na população pediátrica foi a motivação para desenvolvimento deste estudo.

Método

Participantes

Trata-se de um estudo observacional e transversal. Foram incluídos os pacientes atendidos no Ambulatório do Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas (CHC) da Universidade Federal do Paraná.

Os critérios de inclusão foram crianças com diagnóstico de asma, com idade entre 2 e 14 anos, que utilizavam medicação de uso contínuo, em acompanhamento regular por no mínimo 6 meses, nas quais os acompanhantes e a própria criança concordassem em participar. Foram excluídos os participantes cujo acompanhante referia desconhecimento sobre o tratamento utilizado, bem como sobre os dados das condições ambientais da moradia.

Procedimentos

Os pacientes foram abordados pela equipe de pesquisa no ambulatório, após a consulta médica programada. No próprio consultório, os pesquisadores explicaram e coletaram a assinatura do responsável no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do adolescente no Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE). Após, os questionários foram aplicados aos acompanhantes, quando se tratava de crianças escolares e, no caso de adolescentes, aos próprios pacientes, com complementação de resposta dos acompanhantes, se necessário. Neste caso, se houvessem respostas divergentes, estas eram excluídas da análise.

Nas consultas também foi testada a técnica de uso das medicações inalatórias, de maneira prática, classificando-a como correta, parcialmente correta (somente um erro) ou incorreta (mais de um erro).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - CAAE: 29628220.4.0000.0096.

Instrumentos

As entrevistas consistiram na aplicação de 3 questionários: inicialmente, sobre “Recomendações de controle ambiental a serem seguidas no tratamento da asma” (Anexo 1)⁶, com 15 perguntas e possibilidade, em escala de Likert, com as respostas “Faço

sempre, faço às vezes e nunca faço”; após, sobre “Mitos e verdades sobre a asma” (Anexo 2)⁴, com 6 perguntas contendo respostas simples de “sim e não”; e, por último, o questionário MARS-5 (*Medication Adherence Rating Scale* - Anexo 3)⁷ que contém 5 perguntas com possibilidade de resposta em escala de Likert, com as respostas: “Nunca, quase nunca, às vezes, quase sempre ou sempre”.

A escala MARS-5, uma forma mais curta da escala MARS-10, compreende itens que descrevem alguns comportamentos não aderentes, formulados de forma não ameaçadora e sem julgamento, com uma escala de resposta que permite a categorização dos pacientes em “dimensões da adesão” e não somente com base em uma resposta dicotômica “sim/não” ou “alto/baixo”, proporcionando maior detalhamento e diferenciação entre os indivíduos⁸.

A fim de avaliar o controle da asma nos 30 dias anteriores à consulta, foi utilizado o escore ACT (*Asthma Control Test*)⁹, que é composto por 5 perguntas, com pontuação variando de 5 a 25 pontos. Considera-se o controle total quando a pontuação for 25, asma controlada quando a pontuação estiver entre 25 e 20 pontos, e asma não controlada quando a soma resultar abaixo de 20 pontos.

Além disso, dados sobre a classificação da gravidade da asma, valores dos níveis séricos de IgE total, eosinófilos e resultado do teste cutâneo alérgico por puntura (*prick test*) foram obtidos dos registros nos prontuários médicos.

O diagnóstico de asma, bem como a classificação da gravidade da doença, foram baseados em critérios descritos pela *Global Initiative for Asthma* – GINA¹, realizado na primeira consulta e revisto a cada consulta ambulatorial programada. Asma moderada/grave foi aquela que necessitou um passo a mais no tratamento, acima dos descritos nos *steps* 1 e 2 para a faixa etária¹. Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do CHC, e foi considerada eosinofilia periférica, presença de eosinófilos acima de 400, e IgE elevada quando os valores se encontravam acima de 150 kU/L.¹⁰

O teste cutâneo alérgico de leitura imediata por puntura é realizado de rotina no serviço e os alérgenos testados incluem controle positivo (histamina), *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Blatella germanica*, *Canis familiaris*, *Felis domesticus*, *Lolium multiflorum* e controle negativo (soro fisiológico a 0,9%). É considerado teste positivo, comprovando sensibilização à determinado alérgeno,

se mostrar reação com presença de pápula de diâmetro superior ou igual a 3 mm, sem considerar a área de eritema e quando o controle negativo não apresentar reação¹¹.

Resultados

Foram incluídas 98 crianças e adolescentes asmáticos. Houve predomínio do sexo masculino (68%), sendo a maioria da amostra composta por escolares (73%). A média de idade foi de 8,9 anos ($\pm 3,68$). Em 84% das consultas a mãe era a única acompanhante presente.

A gravidade da asma predominante foi moderada e grave (82%). Sessenta e sete por cento dos participantes utilizam terapia com mais de um fármaco, em todos os casos o corticoide inalatório estava associado a uma segunda escolha (beta-2 de longa duração e/ou outro fármaco). O uso da associação corticoide inalatório + beta-2 de longa duração foi a opção terapêutica mais frequente. A mediana de eosinofilia sérica foi de 710 cel/mm³ (70 – 2.311), e a média geométrica de IgE foi de 1,172 kU/L. Oitenta participantes apresentaram teste cutâneo positivo a pelo menos um dos alérgenos testados (81%), sendo a maioria (72%) polissensibilizados (Tabela 1).

Quando aplicado o questionário sobre controle ambiental, 44% disseram não ter controle sobre o uso de bichos de pelúcia no quarto da criança, 41% afirmaram não evitar fazer faxinas perto da criança, e em 36% dos casos os entrevistados afirmaram fumar com alguma frequência dentro de casa. Quando indagados sobre a atividade física, 63% relataram que a criança/adolescente praticava atividade física de maneira regular.

Quando explorado o tema “Mitos e Verdades”, 74% dos entrevistados responderam positivamente em pelo menos uma das seis perguntas, sinalizando acreditar em pelo menos um mito/crença sobre a doença. Vinte e um por cento afirmaram ter desconfiança sobre a segurança do dispositivo inalatório, 29% relataram ter medo do uso de corticoide e 45% acreditam que o uso da bombinha pode viciar o paciente.

Oitenta por cento dos entrevistados mostraram boa adesão ao tratamento contínuo, segundo o questionário MARS-5 (pontuação maior ou igual a 20 pontos), com média de 21,7 pontos ($\pm 3,68$) (Figura 1). As perguntas “Eu esqueço de tomar a medicação” e “Só tomo a medicação se estiver me sentindo doente” foram as questões mais frequentes nos entrevistados com baixa pontuação, determinando baixa adesão.

Oitenta e dois pacientes testados (83%) mostraram técnica correta do uso dos dispositivos inalatórios, sendo que o uso incorreto ou parcialmente correto correspondeu 17% da amostra.

Ao buscar associação entre a adesão ao tratamento e as variáveis clínicas, controle da asma, confiança em mitos e crenças e técnica do uso dos dispositivos encontrou-se que nenhum entrevistado do grupo de boa adesão ao tratamento referiu ter receio no uso das “bombinhas”, e aqueles que responderam positivamente ao maior número de mitos e crenças populares apresentaram menor adesão ao tratamento

Tabela 1

Descrição das frequências das variáveis clínicas dos entrevistados (n = 98)

Variáveis	n (%)
Teste cutâneo positivo	80 (81%)
Polissensibilizados	(71%)
Monossensibilizados	9 (9%)
Gravidade da asma	
Grave/moderada	77 (78%)
Leve	21 (22%)
Comorbidades atópicas	
Nenhuma	44 (44%)
Rinite	32 (32%)
Rinoconjuntivite	14 (14%)
Dermatite atópica	8 (8%)
Controle da asma (ACT)	
Controle total (ACT = 25)	18 (19%)
Controle (ACT entre 20-24)	60 (61%)
Não controlada (ACT < 20)	20 (20%)
Tratamento de manutenção	
Corticoide inalatório isolado	32 (33%)
Corticoide inalado + associações	66 (67%)
Eosinófilos em sangue periférico [mediana (variação)] ^a	710 (70-2.311)
IgE total (média geométrica em kU/L/mL) ^b	1.172

^a Número de participantes que coletaram amostra para análise de eosinófilos em sangue periférico = 67.

^b Número de participantes que coletaram amostra para análise de IgE total = 69.

pelo questionário MARS-5. Ambos os achados foram estatisticamente significativos ($p = 0,012$ e $0,0256$, respectivamente) (Tabela 2).

Houve uma correlação positiva entre o controle total da doença (pontuação máxima no ACT) e a boa adesão ao tratamento ($p = 0,038$) (Tabela 2).

Discussão

O estudo traz uma avaliação do perfil das crianças e adolescentes com asma atendidos em um ambulatório especializado, com foco no entendimento dos pacientes e das famílias sobre a doença, no grau de confiança em crenças e mitos populares, adesão às medidas de controle ambiental e na adesão ao tratamento farmacológico e nível de adequação da técnica de uso dos dispositivos inalatórios.

Chaptman e cols.¹² enfatizam a prática de medidas de controle ambiental, valorizando os cuidados com a de poeira domiciliar, pelos e penas, poluentes, pólenes e outros fatores irritantes como importantes na redução de crises em pacientes sensibilizados, e Kuster e cols.¹³ sugeriram medidas no quarto da criança asmática, como uso de plástico protetor para cama e retirada de carpetes. Apenas 3% dos nossos entrevistados disseram utilizar o plástico como protetor. Outras medidas como evitar pelúcia

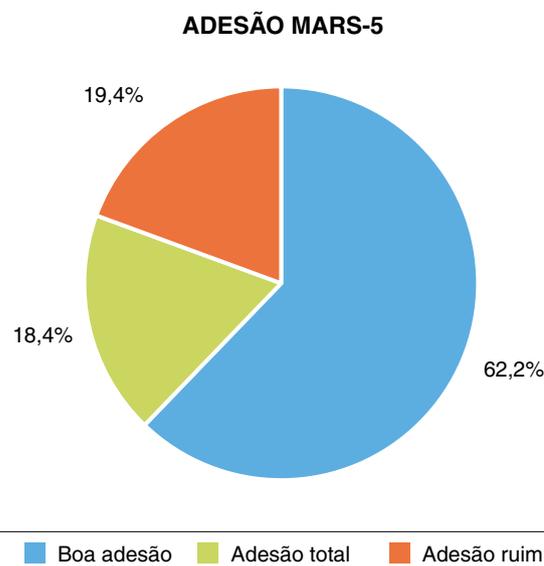


Figura 1

Distribuição dos achados do questionário MARS-5 com estratificação utilizando a nota máxima (25 pontos) n = 98

Tabela 2Adesão ao tratamento *versus* variáveis clínicas e mitos/crenças populares (n = 98)

Variáveis	Boa adesão MARS >20	Má adesão MARS < 20	p ^a
Faixa etária			
Escolares	62 (63%)	7 (8%)	0,06
Adolescentes	16 (17%)	12 (12%)	
Controle da asma (ACT)			
Controle Total (ACT = 25)	20 (20%)	0	0,03
Controlada e não controlada (ACT < 25)	63 (64%)	(15) 16%	
Técnica do dispositivo inalatório			
Correta	66 (68%)	15 (15%)	0,19
Parcialmente correta	6 (6%)	0	
Incorreta	7 (7%)	4 (4%)	
Mitos			
Algum medo ou receio da “bombinha”	0	8 (8%)	0,01
Acha que a “bombinha” pode viciar?	34 (35%)	9 (10%)	0,45
Tem receio de usar CTC inalatório	20 (21%)	8 (8%)	0,16
Número de mitos e crenças			
Nenhum	24 (25%)	1 (1%)	0,02
1	24 (25%)	6 (6%)	
2	18 (19%)	6 (6%)	
3	0	3 (3%)	
4	4 (4%)	1 (1%)	
5	1 (1%)	1 (1%)	
6	1 (1%)	1 (1%)	

^a Teste do qui-quadrado.

no quarto e uso de lã em cobertores e casacos foi demonstrado em um pouco mais da metade: 56% e 52% respectivamente, em uma população com alto índice de sensibilização (81%), sendo que mais de 70% mostraram-se sensíveis a mais de um aeroalérgeno testado. Somente metade (51%) apresentou ótimo ou bom controle ambiental, sinalizando a necessidade de uma abordagem enfática, clara e compreensível das medidas de controle ambiental em consultas de acompanhamento.

Roncada e cols.⁴, em 2016, estudaram mitos sobre a asma em uma população pediátrica no Sul do Brasil e encontrou que a maioria dos pais achou que o uso de nebulizadores era preferível em relação à bombinha/*spray*, por ser “mais natural” e “agredir menos” a criança, mesmo dado encontrado por Zhang e cols.¹⁴, em 2005. Apenas 12% dos entrevistados, nesta pesquisa, afirmaram achar melhor o nebulizador em detrimento do inalador dosimetrado (bombinha), provavelmente por este dispositivo ser adotado e

encorajado como escolha para crianças com maior gravidade da asma, com fármacos de manutenção e de alívio, e gradativamente, as dúvidas serem esclarecidas e os receios atenuados. Na amostra estudada, pacientes com maior quantidade de mitos acreditados tiveram menor adesão ao tratamento, o que reforça ainda mais a importância das orientações corretas e de esclarecimento, contínuo e periódico, sobre a doença.

A adesão ao tratamento tem sido estudada nos últimos anos, especialmente em pacientes adultos com doenças crônicas^{4,15,16}. Leite & Vasconcellos definem boa adesão como a utilização de pelo menos 80% dos medicamentos prescritos ou procedimentos indicados¹⁵, e que a má adesão corresponde a um real problema de saúde pública em todo o mundo, sendo considerada uma “epidemia invisível”¹⁵.

Estima-se que a adesão mundial ao tratamento de doenças crônicas seja de 50%⁴, porém, a grande maioria destes estudos visa a população adulta e doenças como a hipertensão arterial e diabetes mellitus, mais prevalentes que a asma na pediatria⁴. O estudo ADERE¹⁶ foi o primeiro realizado no Brasil objetivando analisar a adesão ao tratamento da asma em diferentes regiões do Brasil, e apontou uma taxa de adesão de 51,9% em adultos, com média de idade de 44 anos. Neste estudo, utilizando como instrumento o questionário MARS-5, encontramos uma taxa de adesão ao tratamento de 80,6%, maior do que na população em geral. Os cuidados com a população pediátrica costumam ser potencializados quando comparados aos adultos, os fármacos e outras medidas são realizados pelos responsáveis e cuidadores que, habitualmente, se mostram mais preocupados quando o portador da doença é um filho ou tutorado¹⁵. Os pacientes incluídos apresentam, na sua maioria asma moderada e grave, o que gera consultas programadas com menores intervalos e em um ambulatório especializado, com estudantes de Medicina, residentes e professores, onde, como parte do ensino, dispensam tempo para explicar a doença, a importância do uso dos medicamentos de forma regular e orientar a técnica de uso dos dispositivos inalatórios a cada consulta. Vale lembrar que o estudo foi desenvolvido no período da pandemia de COVID-19, quando pais e filhos permaneciam mais tempo dentro de casa. Na mesma linha de pensamento, entende-se o número alto (83%) de crianças e adolescentes que realizam a técnica adequada dos dispositivos inalatórios testados.

Boulet e cols.¹⁷ relatam instrumentos utilizados na avaliação da adesão a medicação em asmáticos, como autorrelato, pesagem do dispositivo inalatório, registro de dispensação em farmácia e monitoramento eletrônico, e consideram este último como sendo padrão ouro. O instrumento utilizado no estudo foi um questionário que se comporta como o autorrelato, descrito como uma limitação em alguns estudos^{8,17}.

Embora o monitoramento eletrônico da adesão seja considerado o método padrão ouro, apresenta alto custo e falha na identificação dos tipos de não adesão (intencional ou não intencional), sendo recomendado, em determinadas situações, métodos válidos e confiáveis para captação destas informações, como os autorrelatos do paciente⁸.

Crianças com asma totalmente controlada (ACT 25) apresentaram adesão completa ao tratamento farmacológico determinado pelo MARS-5, corroborando com a ideia de que o uso dos fármacos propostos para a asma, de forma correta e regular, reflete em bom controle da doença em crianças e adultos.

Os impactos da asma não controlada na saúde pública do Brasil são enormes. Cardoso e cols.¹⁸ estudaram a repercussão da asma no Brasil mostrando gastos de mais 168 milhões de dólares entre 2008 e 2013 em hospitalizações por asma, com uma média de 120.000 hospitalizações por asma no período. Somente em 2013, ocorreram 2.407 óbitos, representando uma média de 5 óbitos por dia¹⁸. No Brasil, desde 2009 há um programa de fornecimento gratuito de corticoide e broncodilatador de curta ação em Unidades de Saúde e farmácias cadastradas pelo Ministério da Saúde¹⁹.

Ponte e cols.²⁰ analisaram, em 2007, o impacto de um programa de política pública de saúde nos gastos do sistema de saúde com pacientes portadores de asma no estado da Bahia. O PROAR (Programa de Controle de Asma e Rinite Alérgica na Bahia) trata-se de um programa de assistência, ensino e pesquisa que oferece ao paciente com asma grave, medicação gratuita, atendimento médico, psicológico, assistência farmacêutica e educação em asma²⁰. Foi observada redução nos números de dias ausentes na escola e trabalho, atendimento em emergências, hospitalizações e uso de corticoide sistêmico em um ano de programa, estimando-se que foram evitados 7.000 atendimentos em emergência e 300 internações no período estudado²⁰.

Métodos de lembrete na forma de mensagens de texto, chamadas telefônicas automatizadas e dispo-

sitivos de lembretes audiovisuais foram testados para aumentar a adesão aos medicamentos em pacientes com doenças crônicas, incluindo a asma, com bons resultados na adesão, apesar de não impactar na qualidade de vida e em resultados clínicos²¹.

Não somente por ser a doença crônica mais prevalente na pediatria, a asma requer atenção especial buscando evitar exacerbações, internamentos, mortalidade e perda de qualidade de vida, e ainda evitar as consequências da doença na vida adulta.

A adesão ao tratamento no sentido mais global é fator fundamental para garantir todos estes aspectos e deve ser buscada por médicos e equipe multiprofissional, pacientes e familiares²².

Medidas de educação em asma devem ser priorizadas e adotadas, não exclusivamente em ambulatórios especializados, mas em todos os serviços que atendam a criança com asma, na esfera pública e privada, buscando o controle desta doença prevalente e de grande impacto social e econômico.

Anexo 1

Questionário sobre Controle Ambiental: “Recomendações a serem seguidas no tratamento da asma”⁶

Responder com “faço sempre, faço às vezes ou nunca faço”.

1. Reveste travesseiro e colchão com material plástico.
2. Não usar cobertores de lã, nem agasalhos.
3. Se tiver que dormir outra pessoa no mesmo quarto, também proteger a cama.
4. Não permitir brincar com tapetes, sofá. Evita brinquedo de pelúcia, pêlo, lã.
5. Não aplicar inseticida.
6. Evitar odores ativos, como perfume, cera, gasolina, fumo.
7. Evitar poeira domiciliar, não espanar, varrer, arrumar a cama na presença da criança. Limpa o quarto todos os dias.
8. Aplicar antimofa onde seja suscetível.
9. Evitar ambientes úmidos e manuseio de objetos guardados por muito tempo.
10. Não fumar perto.
11. Ter vida ao ar livre.
12. Praticar esportes, principalmente natação.
13. Tomar banhos frios.
14. Dormir em quarto arejado.
15. Não usar o ventilador.

Anexo 2

Questionário sobre “Mitos e verdades sobre a asma”⁴

Responder com “sim ou não”.

1. O(a) senhor(a) possui algum medo ou receio em utilizar a “bombinha/spray” como forma de tratamento para a asma no seu/sua filho(a)?
2. O(a) senhor(a) possui algum medo ou receio em utilizar corticoides inalatórios para o tratamento da asma em seu/sua filho(a)?
3. O(a) senhor(a) acha que a “bombinha/spray” pode viciar as pessoas que a utilizam como forma de tratamento para a asma?
4. O(a) senhor(a) utiliza nebulizador como forma de tratamento para a asma no seu/sua filho(a)?
5. O(a) senhor(a) considera a utilização de nebulizador mais eficiente que a utilização de “bombinhas/spray” no tratamento da asma em seu/sua filho(a)?
6. O(a) senhor(a) considera que a prática das atividades físicas pode auxiliar no tratamento da asma de seu/sua filho(a)?

Anexo 3Questionário: *Medication Adherence Report Scale – MARS-5*⁷**Responder como “sempre, quase sempre, às vezes, raramente, nunca”, sendo:**

sempre = 1, quase sempre = 2, às vezes = 3, raramente = 4, e nunca = 5.

Adesão total = 25 pontos.

Boa adesão > 20 pontos.

Baixa adesão < 20 pontos.

1. Alguma vez se esqueceu de tomar a sua medicação?
2. Por vezes é descuidado a tomar a sua medicação?
3. Quando se sente melhor, deixa, por vezes, de tomar a sua medicação?
4. Por vezes, se sente pior quando toma a medicação, deixa de tomar?
5. Só tomo a medicação quando me sinto doente?

Referências

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022 [Internet]. Disponível em: www.ginasthma.org.
2. Carroll WD, Wildhaber J, Brand PL. Parent misperception of control in childhood/adolescent asthma: the Room to Breathe survey. *Eur Respir J*. 2012;39(1):90-6.
3. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000011. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD000011.
4. Roncada C, Oliveira SG, Cidade SF, Rafael JG, Ojeda BS, Santos BR, et al. Asthma treatment in children and adolescents in an urban area in southern Brazil: popular myths and features. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):136-42.
5. Loughheed MD, Lemièrre C, Dell SD, Ducharme FM, Fitzgerald JM, Leigh R, et al.; Canadian Thoracic Society Asthma Committee. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum-2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J*. 2010;17(1):15-24.
6. Jentsch NS, Camargos PAM, Melo EM. Adesão às medidas de controle ambiental na asma. *Rev bras alerg imunopatol*. 2002;25(6):192-9.
7. Pereira MG, Pedras S, Machado JC. Adaptação do questionário de adesão à medicação numa amostra de pacientes portugueses com diabetes tipo 2. *Rev SBPH*. 2012;15(2):148-66.
8. Chan AHY, Horne R, Hankins M, Chisari C. The Medication Adherence Report Scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(7):1281-8.
9. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil: validation for use in Brazil [Portuguese-language version of the Asthma Control Test. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-66. Portuguese.
10. Kartasamita CB, Rosmayudi O, Demedts M. Total serum IgE and eosinophil count in children with and without a history of asthma, wheezing, or atopy in an urban community in Indonesia. The Respiratory Disease Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(6 Pt 1):981-8. doi: 10.1016/0091-6749(94)90116-3. PMID: 7798546.
11. Lopes, LK, Rosário CS, Riedi CR, Chong Neto HJ, Rosário NA. Dispositivos únicos ou múltiplos para testes cutâneos alérgicos em crianças? *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):116-22.
12. Chapman MD, Heymann PW, Sporik RB, Platts-Mills TA. Monitoring allergen exposure in asthma: new treatment strategies. *Allergy*. 1995;50(25 Suppl):29-33.
13. Kuster PA. Reducing risk of house dust mite and cockroach allergen exposure in inner-city children with asthma. *Pediatr Nurs*. 1996;22(4):297-303.
14. Zhang L, Costa MG, Ávila LH, Bonfanti T, Ferruzzi EH. Conhecimentos de pais de crianças asmáticas sobre a doença no momento da admissão a um serviço especializado. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;51(6):342-7.
15. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2003;8(3):775-82.
16. Chatkin JM, Cavalet-Blanco D, Scaglia NC, Tonietto RG, Wagner MB, Fritscher CC. Compliance with maintenance treatment of asthma (ADERE study). *J Bras Pneumol*. 2006;32(4):277-83.
17. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012;33(3):405-17.
18. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):163-8.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Farmácia Popular do Brasil: Manual de Informação às Unidades Credenciadas: Sistema de Co-Pagamento / Ministério de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Editora do Ministério da Saúde, 2008.

20. Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):15-9.
21. Tran N, Coffman JM, Sumino K, Cabana MD. Patient reminder systems and asthma medication adherence: a systematic review. *J Asthma*. 2014;51(5):536-43.
22. Makhinova T, Barner JC, Brown CM, Richards KM, Rascati KL, Nag A. Improving Asthma Management: Patient-Pharmacist Partnership Program in Enhancing Therapy Adherence. *Pharmacy (Basel)*. 2022;10(1):34.

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

Correspondência:
Débora Carla Chong-Silva
E-mail: debchong@uol.com.br

Anafilaxia durante o primeiro ano de vida em pacientes com alergia à proteína do leite de vaca

Anaphylaxis during the first year of life of infants with cow's milk protein allergy

Giovanna Hernandez y Hernandez¹, Larissa Marinovich², Rosane Vieira², Cynthia Mafrá Fonseca de Lima³, Cleonir de Moraes Lui Beck⁴, Antonio Carlos Pastorino⁴, Ana Paula Beltran Moschione Castro⁴

RESUMO

Objetivo: Descrever as manifestações de anafilaxia precoce em lactentes com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e descrever as condutas terapêuticas utilizadas. **Método:** Estudo observacional transversal retrospectivo que analisou pacientes com APLV atendidos no Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da FMUSP, entre 1990-2015, que apresentaram sintomas de alergia no primeiro ano de vida, com diagnóstico de anafilaxia, comparados a pacientes alérgicos sem anafilaxia desencadeada por ingestão de leite de vaca. Os pacientes foram caracterizados de maneira epidemiológica, tipo de sintoma apresentado e tratamento realizado. Os dados foram analisados no programa estatístico GraphPad Software Inc. Para avaliar a associação entre categorias, foi utilizado o Teste Exato de Fisher, e para comparações entre grupos, o Teste de Mann Whitney. Os resultados de $p < 0,05$ foram considerados significativos. **Resultados:** De um total de 120 crianças avaliadas (68 M:52 F), 85 (70,83%) lactentes preencheram os critérios da *World Allergy Organization* (WAO) para anafilaxia. As manifestações de alergia IgE mediada foram prioritariamente cutâneas [102 (85%)]. Nos pacientes com diagnóstico de anafilaxia, as principais manifestações foram urticária [39 (45,8%)], vômito [36 (42,3%)] e dispnéia [19 (22,3%)]. A recorrência do episódio de anafilaxia ocorreu em 41 (34,16%) pacientes. A adrenalina (45%) e o anti-histamínico (63,3%) foram os medicamentos mais utilizados. Observa-se também que 6 (7%) pacientes com diagnóstico de anafilaxia não receberam nenhum tratamento. **Conclusão:** Anafilaxia no primeiro ano de idade apresenta quadro clínico semelhante aos pacientes mais velhos, mas ainda há elevada taxa de recorrência de episódios e subtratamento. Mais estratégias de educação precisam ser desenvolvidas.

Descritores: Anafilaxia, hipersensibilidade ao leite, hipersensibilidade alimentar.

ABSTRACT

Objective: To describe the early manifestations of anaphylaxis in infants with cow's milk protein allergy (CMPA) and the therapeutic approach. **Method:** In this cross-sectional observational study, we retrospectively reviewed the medical records of patients with CMPA treated at the Institute for Children and Adolescents of Hospital das Clínicas, University of São Paulo Medical School, from 1990 to 2015. Patients who developed allergic symptoms during the first year of life and had a diagnosis of anaphylaxis were compared with allergic patients without anaphylaxis triggered by cow's milk. Patients were characterized according to epidemiological features, type of symptoms, and treatment received. Data were analyzed using GraphPad software. Associations between categories were assessed by Fisher's exact test, and groups were compared by the Mann-Whitney test. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. **Results:** Of 120 infants evaluated (68 male: 52 female), 85 (70.83%) met the World Allergy Organization criteria for anaphylaxis. Most infants had cutaneous manifestations of immunoglobulin E (IgE)-mediated allergy ($n=102$, 85%). In those with a diagnosis of anaphylaxis, the main manifestations were urticaria ($n=39$, 45.8%), vomiting ($n=36$, 42.3%), and dyspnea ($n=19$, 22.3%). Anaphylaxis recurred in 41 patients (34.16%). Epinephrine (45%) and antihistamines (63.3%) were the most used drugs. Six patients (7%) with a diagnosis of anaphylaxis received no treatment. **Conclusion:** Anaphylaxis during the first year of life showed clinical features similar to those of older pediatric patients, but the rates of episode recurrence and undertreatment are still high. More education strategies need to be developed.

Keywords: Anaphylaxis, milk hypersensitivity, food hypersensitivity.

1. Hospital Israelita Albert Einstein, Residência Médica de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

2. Escola de Ciências Médicas da Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo, SP, Brasil.

3. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica - São Paulo, SP, Brasil.

4. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Instituto da Criança - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

A alergia alimentar é alvo de importante preocupação no que tange a saúde pública, pois atinge pelo menos 1-2% das crianças e adultos^{1,2}. Caracteriza-se por uma reação adversa a alimentos com comprometimento do sistema imunológico envolvendo reações mediadas por IgE, mecanismos mediados por células (não IgE mediadas), ou ambos (mecanismos mistos), como na esofagite eosinofílica ou dermatite atópica². Nas reações IgE mediadas os sintomas ocorrem em até duas horas após a ingestão do alimento, e a liberação de histamina é o principal resultado da ação da IgE. Pacientes com alergia IgE mediada apresentam sintomas em sistemas variados, o que os difere das alergias não IgE mediadas, onde os sintomas gastrointestinais predominam. Urticária, angioedema, vômitos e broncoespasmo são alguns dos sintomas relatados pelos pacientes com alergia IgE mediada, mas é a anafilaxia a manifestação mais temida².

A anafilaxia é um evento agudo sistêmico ou generalizado que coloca em risco a vida do paciente. Diversos sistemas podem estar envolvidos, mas é a instabilidade vascular ou o comprometimento respiratório que conferem maior gravidade à reação anafilática^{2,3}. A crescente prevalência das doenças alérgicas trouxe consigo o aumento dos registros de anafilaxia⁴.

Os alimentos são causas importantes do desencadeamento de reações graves em adultos, mas ainda mais em crianças⁵. Nos estudos americanos o amendoim e as castanhas são as principais causas de anafilaxia, mas o leite segue em terceiro lugar⁵. No Brasil, o leite figura como o principal alérgeno alimentar, e, embora não haja estudos de prevalência de alergia alimentar, dois estudos nacionais que envolvem prevalência presumida ou inquérito em consultórios ratificam esta premissa^{6,7}. Em um estudo nacional, a alergia ao leite de vaca em crianças foi de maneira mais prevalente por mecanismo não IgE, mas é um resultado conflitante com a literatura, portanto essa hipótese diagnóstica deve ser aventada principalmente de acordo com a clínica do paciente^{8,9}.

É sabido que pacientes com APLV apresentam sintomas precocemente, em sua maioria no primeiro ano de vida e, neste cenário, a identificação da anafilaxia pode ser mais difícil, o que pode prejudicar o desfecho. Sabe-se que o reconhecimento precoce da doença é fator crucial para o início da abordagem terapêutica, que inclui a aplicação de adrenalina in-

tramuscular, sendo esta uma medida importante para minimizar o risco de morte destes pacientes. Há uma grande escassez de estudos que avalie esta faixa etária em especial, principalmente se considerarmos a América Latina¹⁰. É importante o reconhecimento das características da anafilaxia no primeiro ano de vida, os sintomas apresentados e a avaliação da terapêutica aplicada. Neste contexto propõe-se este estudo, cujo objetivo é descrever as manifestações de anafilaxia no primeiro ano de vida em lactentes com APLV, e caracterizar esta população, comparando-os aos pacientes com a mesma alergia que não apresentaram anafilaxia. Foi também um objetivo secundário descrever as condutas terapêuticas que foram realizadas frente à anafilaxia nessa faixa etária.

Método

Foi realizado um estudo observacional transversal retrospectivo que analisou os registros com diagnóstico de APLV que iniciaram seus sintomas no primeiro ano de vida atendidos no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR-HC/FMUSP), no período de 1990 a 2015. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Anhembi Morumbi com o CAEE: 46370315.6.0000.5492.

População do estudo

Estudo retrospectivo que incluiu dados catalogados no arquivo digital do ICR-HC/FMUSP dos pacientes que apresentaram os seguintes critérios de inclusão:

- início dos sintomas de APLV IgE mediada antes de um ano de idade;
- diagnóstico confirmado através de história clínica sugestiva associado à IgE específica positiva para LV e/ou frações (IgE sérico específico $\geq 0,35$ kUA/L ou teste de puntura positivo ≥ 3 mm, considerado controle negativo 0) e reprodutibilidade clínica evidenciada no TPO com LV puro OU História clínica de anafilaxia nos últimos 12 meses após exposição ao LV, associada à presença de IgE específica para LV e/ou frações, mesmo sem a realização de TPO.

Foram excluídos pacientes cujos dados presentes no prontuário não foram suficientes para a análise.

Os dados coletados permitiram a caracterização epidemiológica e clínica da população através de

um protocolo que inclui a descrição do sexo, data de início dos sintomas, presença de doenças atópicas, diagnóstico de anafilaxia, descrição dos sintomas manifestados, sistemas acometidos, tratamento instituído e recorrência do quadro anafilático. Os pacientes foram separados em dois grupos: os que apresentaram sintomas característicos de anafilaxia e aqueles que não apresentavam estes sintomas

As manifestações dos pacientes foram nomeadas anafiláticas quando algum dos três critérios propostos pela Organização Mundial de Alergia para diagnóstico de anafilaxia foi preenchido (WAO - 2011)¹¹.

Os dados foram analisados em programa estatístico GraphPad Software Inc. através do site <http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.com>. As variáveis numéricas foram descritas em média, desvio padrão e intervalo de confiança de 95% (IC95%) e as variáveis categóricas em porcentagens ou proporções. As variáveis contínuas foram expressas em mediana com seus valores mínimo e máximo.

Para avaliar a associação entre categorias foi utilizado o Teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher e, ainda, a comparação entre grupos foi realizada pelo Teste de Mann Whitney ou Kruskal Wallis de acordo com o número de grupos. Foram reportados os dados de erro padrão, intervalo de confiança de 95% e significância estatística.

Os resultados de p menores de 5% foram considerados significativos.

Resultados

Foram analisados 120 prontuários de pacientes que apresentaram sintomas de alergia à proteína do leite de vaca antes de completar um ano de vida. Dentre estes lactentes, 52 (43,5%) eram do sexo feminino, e 68 (56,7%) do sexo masculino. Avaliando criteriosamente o diagnóstico dos 120 pacientes, 85 (70,83%) preencheram os critérios para anafilaxia quando analisamos os sintomas apresentados no primeiro episódio de alergia à proteína do leite de vaca, enquanto 35 (29,17%) não preenchiam os critérios. Ambos os grupos foram nomeados com siglas para facilitar suas menções, o grupo com diagnóstico de anafilaxia foi nomeado como “ANA” e o sem o diagnóstico como “N-ANA”. Ainda que este estudo tenha as limitações inerentes a um estudo retrospectivo, vale destacar que todos os sintomas referidos pelos pais foram revisados e o diagnóstico de anafilaxia foi revisto de acordo com os critérios propostos.

As características clínicas e epidemiológicas estão apresentadas na Tabela 1. Não foram observadas diferenças com relação a sexo e idade de início dos sintomas dos pacientes (Teste Exato de Fisher). O acometimento por sistemas dos sintomas foi prioritariamente cutâneo, acometendo 102 (85%) lactentes, seguido de sintomas gastrointestinais, com 58 (48,3%), respiratório com 38 (31,6%) e cardiovascular/sistêmico com 13 (10,8%) (Tabela 1).

Nos pacientes com diagnóstico de anafilaxia, as principais manifestações foram a urticária [39

Tabela 1

Tratamento utilizado no episódio referido como anafilático em menores de um ano de idade comparado com tratamento realizado nos pacientes que não apresentaram anafilaxia nesse episódio

Tratamento do primeiro episódio referido como anafilático	Total (n = 120) n (%)	ANA (n = 85) n (%)	N-ANA (n = 35) n (%)
Adrenalina	54 / 45	52 / 61,1	2 / 5,7
Anti-histamínico	76 / 63,3	44 / 51,7	32 / 91,4
Corticoide	44 / 36,6	20 / 23,5	24 / 68,5
Nenhum	9 / 7,5	6 / 7	3 / 8,6
Beta-2 inalatório	4 / 3,3	4 / 4,7	–

(45,8%), vômito [36 (42,3%)] e dispneia [19 (22,3%)]. Nos pacientes que não tiveram o diagnóstico de anafilaxia, as principais manifestações foram urticária [7 (20%)], hiperemia perilabial [7 (20%)] e vômito [9 (25,7%)] (Tabela 1).

Houve recorrência de episódios de anafilaxia em 41 (34,16%) pacientes, que sabidamente já tinham recebido o diagnóstico de anafilaxia previamente. A avaliação da recorrência de anafilaxia foi realizada somente nos pacientes com diagnóstico de anafilaxia com menos de um ano de idade.

Dentre os pacientes que não tiveram o diagnóstico prévio de anafilaxia, nove tiveram sua primeira manifestação após o primeiro ano de vida, não sendo possível através da análise de prontuário definir precisamente a quantidade de episódios que ocorreram, apenas sua existência (Tabela 1).

Com relação a doenças atópicas associadas ao longo do seguimento, a rinite foi a mais prevalente, com 50 (41,7%) pacientes com diagnóstico, seguida da asma, com 48 (40%) e da dermatite atópica, com 25 (20,8%) não apresentando diferenças significantes entre os dois grupos (Tabela 1).

Com relação ao tratamento instituído na anafilaxia (Tabela 2), considerando toda a amostra ($n = 120$), observamos que a adrenalina (45%) e o anti-histamínico (63,3%) foram os medicamentos mais prevalentes. Em se tratando dos pacientes com diagnóstico de anafilaxia, esse padrão se repete [adrenalina (61,1%) e anti-histamínico (51,7%)], e nos pacientes sem o diagnóstico de anafilaxia, os tratamentos mais prevalentes foram o anti-histamínico (91,4%) e o corticoide (68,5%). Observa-se também que 6 (7%) pacientes com diagnóstico de anafilaxia não receberam nenhum tratamento. Em contrapartida, 2 (5,7%) dos pacientes sem o diagnóstico de anafilaxia receberam adrenalina.

O Teste Exato de Fisher foi realizado para comparar os pares ANA e N-ANA no que tange às manifestações respiratórias ($p = 0,6832$) e gastrointestinais ($p = 0,1098$), não obtendo valor de p significativo. Já ao avaliar as manifestações cutâneas ($p = 0,01$) e cardiovasculares ($p = 0,003$), houve significância estatística.

A taxa de recorrência de anafilaxia foi elevada, 41/120 pacientes tiveram anafilaxia e recorreram no quadro posteriormente. Nove pacientes não tiveram anafilaxia antes de 1 ano e depois desta idade apresentaram anafilaxia ao leite de vaca. Não houve correlação entre anafilaxia precoce e recorrência de

anafilaxia ($p = 0,2928$). Foi observada uma elevada prevalência de outras sem relação com presença de anafilaxia antes do primeiro ano de vida.

Discussão

A maior contribuição deste estudo foi a melhor compreensão das manifestações de anafilaxia em lactentes jovens, em especial no primeiro ano de vida. Há poucos estudos na literatura que avaliem especificamente crianças nesta faixa etária. Sabe-se que alimentos são as principais causas de anafilaxia, e as proteínas do leite de vaca figuram entre os mais frequentes desencadeadores de alergia^{11,12}. A precocidade do início dos sintomas é um dos destaques deste estudo, com relatos de sintomas como placas eritematosas e vômitos já no primeiro dia de vida. Estas manifestações reforçam a possibilidade de sensibilização por via intrauterina e ressaltam a oferta de fórmula polimérica ainda no berçário como possível desencadeante de sintomas. A mediana de início de sintomas das alergias IgE mediadas foi bastante precoce (4 meses), mas não houve distinção quanto à idade de início de sintomas entre pacientes anafiláticos ou não. Um aspecto a ser discutido e uma limitação deste estudo é a não uniformidade das quantidades de leite ingeridas pelos pacientes dos grupos anafiláticos e não anafiláticos. Como as ingestões foram casuais, é possível especular que pacientes com anafilaxia possam ter ingerido quantidades maiores ou preparações mais alergênicas (alimentos não processados) que os pacientes que não apresentaram anafilaxia no primeiro ano de vida, sendo este um possível fator de confusão. É importante destacar que não são totalmente esclarecidas as razões porque determinados pacientes com APLV desenvolvem anafilaxia e outros não. Mas fatores como jejum, presença de infecções ou quantidade do alimento ingerido podem ser relevantes no desfecho da anafilaxia, e estes fatores não foram avaliados neste estudo.

As manifestações clínicas de alergia alimentar IgE mediada ocorreram principalmente na pele em ambos os grupos, mas de maneira significativamente mais frequente entre os anafiláticos. A frequência das manifestações cutâneas neste grupo foi semelhante às descritas nas populações mais velhas. Sabe-se que as manifestações cutâneas costumam ser as mais frequentes, aproximadamente 80%, em crianças que têm diagnóstico de anafilaxia, independente do agente desencadeante¹³⁻¹⁵. Logo após a pele, o sis-

Tabela 2

Características clínico-epidemiológicas dos 120 pacientes com manifestações de APLV no primeiro ano de vida (descrição dos sintomas de acordo com dados do prontuário médico)

Características	Total n (%)	ANA (n = 85) n (%)	N-ANA (n = 35) n (%)	p
Sexo				
Masculino	68 (56,6)	47 (55,2)	21 (60)	0,689
Idade de início dos sintomas mediana em dias (min-máx.)	120 (1-365)	120 (7-365)	120 (1-300)	
Manifestações de anafilaxia em menores de um ano de idade				
Sintomas cardiovasculares /sistêmicos	13 (10,8)	13 (5,2)		NA
Hipotonia	7 (5,8)	7 (8,2)	–	–
Cianose	4 (3,3)	4 (4,7)	–	–
Perda de consciência	1 (0,8)	1 (1,1)	–	–
Choro intenso	1 (0,8)	–	1 (2,8)	–
Choque anafilático	1 (0,8)	1 (1,1)	–	–
Sintomas cutâneos	102 (85)	78(91,7)	24 (68,5)	0,003
Urticária	66 (55)	56 (65,8)	10 (2,8)	–
Angioedema	67 (56)	64 (75,2)	3 (0,08)	–
Hiperemia perilabial	11 (9,1)	4 (4,7)	7 (0,2)	–
Pápula perioral + Hiperemia de face	7 (5,8)	2 (2,3)	5 (0,1)	–
Eritrodermia/ <i>Rash</i>	7 (5,8)	6 (7)	1 (0,02)	–
Prurido	5 (4,1)	4 (4,7)	1 (0,02)	–
Sintomas respiratórios	38 (31,6)	33 (38,8)	5 (14,2)	0,6832
Dispneia	21 (17,5)	19 (22,3)	2 (0,05)	–
Sibilância	13 (10,8)	12 (14,1)	1 (0,02)	–
Tosse	6 (5)	5 (14,2)	1 (0,02)	–
Coriza	1 (0,8)	1 (1,1)	–	–
Sintomas gastrointestinais	58 (48,3)	46 (54,1)	12 (34,2)	0,1098
Vômito	45 (37,5)	36 (42,3)	9 (25,7)	–
Diarreia	11 (9,1)	8 (9,4)	3 (8,5)	–
Cólica	5 (4,1)	3 (3,5)	2 / (5,7)	–
Regurgitação	2 (1,6)	2 (2,3)	–	–
Outros episódios de anafilaxia				
Pacientes com anafilaxia durante o primeiro ano que apresentaram outros episódios de anafilaxia	41 (34,1)	41 (48,2)	NA	–
Primeira anafilaxia em > 1 ano de idade	9 (7,5)	NA	9 (25,7)	–

tema gastrointestinal parece ser o mais afetado, acometendo quase metade dos pacientes. Neste estudo, sintomas respiratórios foram bem mais frequentes nos pacientes com anafilaxia, sendo descritos de maneira isolada numa minoria dos casos. Vale o destaque que manifestações respiratórias de maneira isolada são mesmo as menos frequentes entre pacientes com alergia IgE mediada, mas não são desprezíveis. Entretanto, vale sempre a observância de que os sintomas respiratórios associados à alergia alimentar IgE mediada ocorrem cerca de duas horas após a administração do alimento, e não permanecem de maneira contínua, como outras causas de sibilância¹³⁻¹⁵.

Em nosso trabalho, não houve relação entre a ocorrência de anafilaxia e desenvolvimento de outras doenças atópicas, em especial dermatite atópica. É conhecida a associação entre dermatite atópica e anafilaxia, sendo um fator de risco já conhecido, compreendendo cerca de 58% dos casos analisados em um estudo multicêntrico realizado na Itália¹¹. Entretanto, o resultado do presente estudo nos permite discutir que, embora a anafilaxia e dermatite atópica estejam fortemente correlacionadas, a precocidade da anafilaxia abaixo de um ano de idade não configure um fator de risco ainda maior. Outro fator de risco analisado neste estudo italiano foi o sexo, sendo os meninos os mais acometidos¹¹. Esse dado é compatível com nossa amostra, que demonstrou mais pacientes do sexo masculino, mas este não foi um fator de risco para o desenvolvimento de anafilaxia durante o primeiro ano de vida.

A recorrência de anafilaxia foi outro ponto levantado e estudado em nosso trabalho, alcançando, nos dados gerais, uma porcentagem de 34,1%. Acreditamos que o número de pacientes incluídos neste estudo foi insuficiente para nos mostrar uma relação entre o episódio prévio de anafilaxia e sua recorrência, no entanto é importante ressaltar que existe a possibilidade de escapes, pois pacientes que sabidamente já haviam sido diagnosticados com anafilaxia recorreram, mostrando a importância da orientação para os pais, de modo a evitar os escapes.

O tratamento realizado durante as crises anafiláticas também foi levantado, demonstrando uma desigualdade entre condutas tomadas frente ao quadro anafilático em lactentes com idade igual ou inferior a um ano. Chama atenção perceber que pacientes com quadros de anafilaxia não receberam o tratamento adequado, mas não somente, o mais agravante é que houve pacientes que sequer receberam algum

tratamento, felizmente não houve nenhum desfecho fatal. Isso reflete uma dificuldade dos médicos em realizar o diagnóstico de anafilaxia e também uma falta de conhecimento no que tange a escolha da medicação adequada. Todos estes fatores podem ser ainda mais agravados em crianças abaixo de um ano de idade. A inexperiência dos pais, dos pediatras em alguns serviços de emergência, o medo da utilização da adrenalina, a dificuldade de se estabelecer o diagnóstico são apenas alguns dos fatores que podem contribuir para o retardo na medicação, como também destacado por Simons e cols.¹⁵.

O uso da adrenalina como terapia de resgate é uma realidade largamente difundida em outros países, e a recomendação de uso é dada em grande escala. Visto que a adrenalina é a medicação com melhores resultados diante de uma reação anafilática, seu uso, inclusive em mais de uma dose, poderia ser mais recomendado e conhecido pelos profissionais que atuam no primeiro atendimento^{16,17}. A injeção de adrenalina por via intramuscular é o tratamento de escolha na anafilaxia. Seu pico plasmático alcança altas concentrações em um curto período de tempo, trazendo efeitos quase imediatos ao paciente¹⁸.

Um estudo realizado no Japão demonstra que os pediatras são pouco treinados e pouco aptos a identificar um quadro anafilático em curso, e tão pouco são capacitados a tratar corretamente os pacientes pediátricos em crise anafilática, sendo que com isso suas deficiências no manejo podem resultar em falha no diagnóstico e na prevenção de recorrências de anafilaxia¹⁹.

Uma vez que o diagnóstico nesses pacientes pode ser bastante difícil dada a inespecificidade dos sintomas, faz-se importante uma adequação do reconhecimento dos lactentes de risco, fatores desencadeantes, fatores de risco e recorrência presentes nos antecedentes pessoais, e tratamento adequado.

Existem diversas hipóteses para explicar o crescimento da alergia alimentar em lactentes, como por exemplo o uso de antibioticoterapia pela gestante no período perinatal e prematuridade. O uso de antimicrobianos afetaria a resposta imune fetal, diminuindo as citocinas de tolerância intestinal como IL-10 e TGFB; já na prematuridade a imaturidade da barreira gastrointestinal poderia estar relacionada à quebra da barreira intestinal e menor evolução de tolerância¹⁷. Em nossa amostra, não foi possível coletar esses dados sobre o período perinatal, não sendo viável estabelecer relações.

Anafilaxia em lactentes abaixo de um ano de idade é um evento que precisa ser conhecido especialmente com o aumento da prevalência de alergia alimentar. Nesta faixa etária o leite de vaca se destaca como o alimento mais frequente. Ainda que as manifestações se assemelhem aos sintomas em faixas etárias mais elevadas, há um grande número de crianças que não recebem o tratamento adequado mesmo nos serviços de emergência. O aumento de informações e educação continuada para familiares e médicos em sala de emergência podem minimizar a recorrência dos sintomas e permitir tratamento mais adequado.

Referências

1. Gupta R, Springsten E, Warriar M, Smith B, Kumar R, Pongratic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128: e9-e17.
2. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):992-1007. doi: 10.1111/all.12423. Epub 2014 May 10. PMID: 24816523.
3. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):7-38.
4. Vieira T, Cunha L, Neves E, Falcão H. Diagnostic usefulness of component-resolved diagnosis by skin prick tests and specific IgE to single allergen components in children with allergy to fruits and vegetables. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):127-35.
5. Lee S, Hess EP, Lohse C, Gilani W, Chamberlain AM, Campbell RL. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001-2010: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):182-8.
6. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:33-7.
7. Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Jan;51(1):135-47.
8. Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT, Nudelman V, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr*. 2010 Apr 23;10:25.
9. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1114-24. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.025.
10. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Mar-Apr;43(2):185-95. doi: 10.1016/j.aller.2013.07.001. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24207003.
11. Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al.; World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011 Feb;4(2):13-37. doi: 10.1097/WOX.0b013e318211496c. Epub 2011 Feb 23
12. Chipps ED. Update in Pediatric Anaphylaxis: A Systematic Review. *Clinical Pediatrics*. 2013;52(5):415-61.
13. Galvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Panetta V. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(1):813-9.
14. Serbes M, Can D, Atlıhan F, Günay I, Asilsoy S. Common features of anaphylaxis in children. *Allergologia et Immunopathologia*. 2013;41(4): 255-60.1.
15. Elizur A, Katz Y. Timing of allergen exposure and the development of food allergy: treating before the horse is out of the barn. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:157-64.
16. Simons S, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1125-31.
17. Vetander M, Ly D, Wickman M, Bergstrom A. Recurrent reactions to food among children at paediatric emergency departments. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013;44(1):113-20.
18. Jarvinen K, Sicherer S, Sampson H, Nowak-wegrzyn A. Use of Multiple Doses of Epinephrine in Food-Induced Anaphylaxis in Children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;124(1):133-8.
19. Goldman R. Acute treatment of anaphylaxis in children. *Child Health Update*. 2013;59(1):740-1.

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

Correspondência:
Giovanna Hernandes y Hernandes
E-mail: gi_hyh@hotmail.com

Dificuldades do diagnóstico de rinite alérgica em lactentes: revisão sistemática

Difficulties in diagnosing allergic rhinitis in infants: a systematic review

Juliana Asfura Pinto Ribeiro¹, Alana Ferraz Diniz¹, Georgia Vêras De Araujo¹, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹

RESUMO

Introdução: Rinite alérgica em lactentes é uma condição negligenciada, principalmente pelo seu diagnóstico desafiador. **Objetivo:** O presente estudo propõe identificar os métodos de investigação usados para o diagnóstico de rinite alérgica em lactentes. **Método:** Dois examinadores, de forma independente, realizaram busca sistemática da literatura, de abril a agosto de 2020, utilizando quatro bases de dados: Scopus, PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS. Foram usadas as seguintes palavras-chaves: rinite alérgica, diagnóstico e lactente. Foram pesquisados estudos originais na língua inglesa e espanhola, com crianças de 0 a 2 anos de idade, sem distinção de data de publicação. **Resultados:** Em análise crítica dos cinco estudos selecionados, percebeu-se grande heterogeneidade de definição de rinite alérgica em crianças menores de dois anos. Não foram encontrados estudos que estabeleceram um teste índice e o padrão ouro e não houve comparação entre os métodos diagnósticos disponíveis. A variabilidade e a inespecificidade de sintomas clínicos de rinite alérgica em lactentes, associadas ao fato de que a sensibilização a aeroalérgenos não tem necessariamente significado clínico, representam uma dificuldade para o correto diagnóstico de rinite alérgica em crianças pequenas. **Conclusão:** Para o diagnóstico de rinite alérgica em lactentes, é fundamental que o médico assistente realize cuidadosa anamnese e exame físico, além de testes para detectar sensibilização alérgica com correta interpretação do resultado e correlação com a história clínica e exame físico do paciente.

Descritores: Rinite alérgica, lactente, diagnóstico.

ABSTRACT

Background: Allergic rhinitis has been neglected in infants, mainly because the diagnosis is challenging. **Objective:** To identify the methods used to diagnose allergic rhinitis in infants. **Methods:** From April to August 2020, 2 independent reviewers systematically searched Scopus, PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS databases using the following keywords: allergic rhinitis, diagnosis, and infant. The search considered original studies in English or Spanish involving children aged 0 to 2 years, regardless of publication date. **Results:** A critical analysis of the 5 included studies showed great heterogeneity in the definition of allergic rhinitis in children under 2 years of age. No studies were found that established an index test or gold standard, and there was no comparison between the available diagnostic methods. Because the clinical symptoms of allergic rhinitis in infants are variable and nonspecific and sensitization to aeroallergens is not necessarily clinically significant, making an accurate diagnosis of allergic rhinitis remains difficult in young children. **Conclusion:** Careful medical history and physical examination by the attending physician are essential for the diagnosis of allergic rhinitis in infants, as are the tests to be used for the detection of allergic sensitization, whose results should be correctly interpreted and correlated with the patient's medical history and physical examination.

Keywords: Allergic rhinitis, infant, diagnosis.

1. Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia – Recife, PE, Brasil.

Introdução

A rinite alérgica (RA) é uma doença mediada por IgE que causa inflamação da mucosa nasosinusal em indivíduos geneticamente predispostos, e é desencadeada pela exposição a alérgenos inaláveis^{1,2}. Sintomas típicos incluem congestão nasal, rinorreia, espirros e prurido¹⁻³. Estudos reportam que a prevalência de RA em lactentes varia de 0 a 48% e essa variabilidade é decorrente, além de diferenças geográficas, dos diferentes métodos e definições adotados para diagnóstico em crianças pequenas⁴. O aumento de RA em crianças tem se tornado um problema, pois causa prejuízo do sono, fadiga, dificuldade de atenção e aprendizado, alto custo com medicamentos e absenteísmo escolar, além de poder progredir para asma ou exacerbar uma asma preexistente^{2,3,5}. Entretanto, RA em lactentes é uma condição despercebida, maltratada e mal compreendida, sendo assim negligenciada em todos os aspectos, principalmente pela sua dificuldade diagnóstica^{2,6}.

O diagnóstico em lactentes é desafiador, tanto pela similaridade com infecções de vias aéreas superiores, frequentes nessa faixa etária, quanto pela dificuldade de se realizar testes para o diagnóstico etiológico e pela dificuldade de acessar sintomas subjetivos². Lactentes com sintomas de rinite alérgica devem ter seu diagnóstico diferencial, como fibrose cística, estenose ou atresia de coanas, corpo estranho, erros inatos da imunidade e discinesia ciliar primária excluídos^{1,2,7}.

As principais diretrizes mundiais, inclusive o consenso brasileiro sobre rinite¹, consideram a anamnese completa (história clínica, sintomas de rinite, história pessoal e familiar de atopia) associada ao exame físico cuidadoso e comprovação de sensibilização alérgica essenciais para o diagnóstico de RA. Assim, o diagnóstico de RA é clínico, associado à identificação do possível alérgeno desencadeante pelo teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou IgE sérica específica^{1,3,8,9}. O consenso japonês de rinite alérgica acrescenta, aos métodos descritos acima, a pesquisa positiva de eosinófilos nasais¹⁰.

O presente estudo propõe identificar os métodos de investigação usados para o diagnóstico de rinite alérgica em lactentes, a fim de conhecer a variabilidade diagnóstica presente, auxiliar a prática clínica e orientar futuras pesquisas. A revisão pretende também instigar novas pesquisas sobre RA no lactente e, uma vez pensado no diagnóstico, estimular de forma criteriosa o melhor tratamento para essa faixa etária.

Métodos

Com o objetivo de responder ao questionamento “Quais são os métodos diagnósticos disponíveis para o diagnóstico de rinite alérgica em lactentes?”, foi proposta revisão sistemática da literatura, cujo projeto foi registrado na PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o nº CRD42020209565.

Foi realizada busca sistemática da literatura, de abril a agosto de 2020, utilizando quatro bases de dados: Scopus, PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS. Foram usadas as seguintes palavras-chave e operadores booleanos: *diagnosis AND allergic AND rhinitis AND infant; (“Rhinitis, Allergic”[Mesh] AND “Diagnosis”[Mesh]) AND “Infant”[Mesh]; rhinitis, allergic AND diagnosis AND infant; “Rinite Alérgica” Lactante Diagnóstico* de acordo com cada base de dados, respectivamente. Foram pesquisados estudos originais na língua inglesa e espanhola, com crianças de 0 a 2 anos de idade, sem distinção de data de publicação.

Na fase de recrutamento, cada artigo foi escolhido pelo título e resumo. Dois examinadores utilizaram a mesma base de dados e as mesmas palavras-chaves paralelamente e de forma independente. Os artigos concordantes entraram para a fase de leitura e os divergentes passaram por uma análise conjunta, sendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro avaliador.

Durante a leitura detalhada de cada artigo, foram excluídos os estudos que não forneciam informações sobre o diagnóstico de RA e que não abordavam estritamente as crianças menores de 2 anos. O processo de seleção dos artigos pode ser observado na Figura 1.

Para extração de dados, foram analisados métodos, participantes, cenário clínico, definição de rinite alérgica adotada no estudo, testes utilizados e resultados. Os dados foram coletados em formulário padronizado e compilados na forma de tabelas. Através delas, foi possível observar a diversidade de exames e resultados.

Resultados

A análise sistemática dos dados sobre métodos diagnósticos de rinite alérgica em lactentes não foi factível. Não foram identificados estudos primários para subsidiar os questionamentos acerca dos métodos diagnósticos disponíveis para o diagnóstico de RA em lactentes.

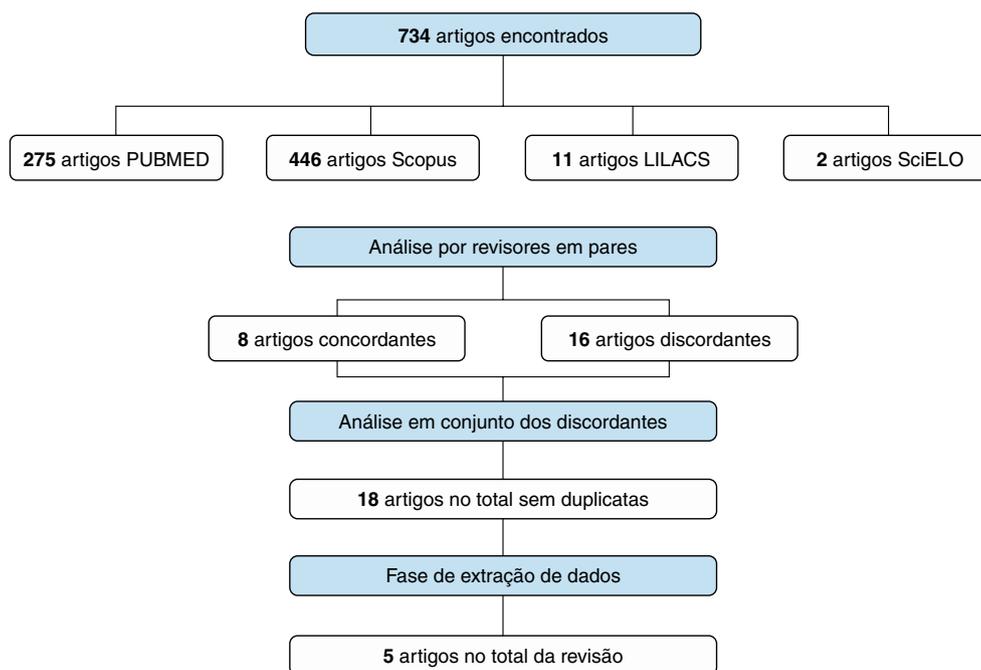


Figura 1
Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos

Nos estudos encontrados, houve grande heterogeneidade de definição de RA em crianças menores de dois anos. Não foram encontrados estudos que estabeleceram um teste índice e o padrão ouro, e não houve comparação entre os métodos diagnósticos disponíveis.

Dessa forma, o presente estudo propõe uma avaliação crítica acerca dos cinco estudos selecionados após busca sistemática da literatura, que abordam o diagnóstico de RA em lactentes. As características de cada estudo estão detalhadas na Tabela 1.

Herr e cols.¹¹ estudaram 1.850 crianças incluídas no estudo *PARIS birth cohort*. Sintomas de RA (coriza, obstrução nasal e espirros sem resfriados) foram coletados através de questionário padrão direcionado aos cuidadores dos lactentes. Foram analisados a história parental de alergia e os marcadores sanguíneos de atopia (eosinófilos ≥ 470 mm³, IgE ≥ 45 U/mL e presença de IgE alérgeno-específica). A prevalência de sintomas de RA foi de 9,1% (169), sem diferença observada em ambos os sexos. O sintoma mais reportado foi coriza (69,2%), seguido de espirros (32%) e obstrução nasal (20,7%). Os sintomas foram consi-

derados prejudiciais às atividades diárias das crianças em 30 casos (17,8%). Os autores sugerem que faltam critérios universalmente aceitos para descrever RA em lactentes. O estudo não define critérios diagnósticos de RA em lactentes, ele estuda a associação entre sintomas de rinite, predisposição parental e marcadores biológicos para atopia.

Chong e cols.¹² referem que RA em crianças pequenas são difíceis de diagnosticar, com os sintomas sendo geralmente confundidos com os de rinite infecciosa. Entretanto, sintomas que persistem por mais de duas semanas devem impulsionar a busca de outras causas além de infecção. Chong e cols. estudaram 493 lactentes selecionados de um grupo de 1.543 pacientes asmáticos, com objetivo de avaliar a frequência de RA em lactentes sibilantes. Foram considerados portadores de rinite os lactentes que apresentaram dois ou mais sintomas nasais (espirros, prurido, congestão e rinorreia). Destacaram que 367 (74%) dos lactentes asmáticos receberam o diagnóstico de rinite, e 131 (36%) tiveram sensibilização para aeroalérgenos detectada por meio do teste cutâneo de punctura, recebendo o diagnóstico de RA. O es-

Tabela 1
Descrição dos estudos

Autor/ano	País	Idade	Amostra	Caracterização do estudo	Métodos diagnósticos	Definição de rinite alérgica	Resultados
Herr M., et al., 2011	França	19 meses ± 2	1.850	Coorte com crianças incluídas no <i>PARIS birth control</i> com objetivo de descrever a prevalência de sintomas sugestivos de RA e estudar as relações entre sintomas de RA e fatores relacionados à atopia.	<ul style="list-style-type: none"> – Questionário padrão direcionado aos cuidadores. – Eosinofilia sanguínea por citometria de fluxo. – Imunoglobulina E (IgE) sérica total. – IgE específica para alérgenos inalantes e alimentares. 	Não define critérios para diagnóstico de RA em lactentes.	Encontrada associação entre sintomas de RA e presença de marcadores biológicos de atopia (eosinofilia sérica e sensibilização para ácaro de poeira doméstica). Sugere que RA pode ter início tão cedo quanto 18 meses.
Chong Neto H.J., et al., 2010	Brasil	0-24 meses	493	Estudo transversal com objetivo de avaliar a frequência de rinite em lactentes asmáticos.	<ul style="list-style-type: none"> – Questionário padrão direcionado aos cuidadores. – Teste cutâneo de punctura com aeroalérgenos. 	Sintomas de rinite associados à sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno pelo teste cutâneo de punctura	367 (74%) lactentes receberam diagnóstico de rinite e 131 (36%) de RA. Frequência de rinite em lactentes asmáticos, bem como sensibilização atópica foi similar a crianças mais velhas.
Chong Neto, H.J. et al., 2014	Brasil	12-15 meses	1.003	Estudo transversal com objetivo de verificar prevalência, características clínicas e tratamento dos sintomas da RA no primeiro ano de vida.	<ul style="list-style-type: none"> – Questionário padrão direcionado aos cuidadores; questionário fase III EISL em adição com questões modificadas do questionário ISAAC. 	Não define critérios para diagnóstico de RA em lactentes.	484 (48,3%) tiveram pelo menos um dos sintomas de rinite, na ausência de gripe ou resfriado, no primeiro ano de vida. A prevalência de sintomas de rinite alérgica foi alta e teve início cedo na vida.
Otsuka H., et al., 2018	Japão	2-120 meses	302	Estudo transversal com objetivo de realizar diagnóstico de RA em lactentes através de um protocolo exclusivo.	<ul style="list-style-type: none"> – Questionário clínico direcionado aos cuidadores. – Análise de células da cavidade nasal (neutrófilos, eosinófilos e mastócitos). – IgE séricas específicas para aeroalérgenos e alimentos. 	Sintoma de rinite associado à presença de eosinófilo e/ou mastócito em swab nasal e IgE sérica positiva para alimentos e/ou aeroalérgenos.	141 crianças < 2 anos receberam diagnóstico de RA. É rara a associação à sensibilização a aeroalérgeno e RA em na faixa etária estudada. Pode haver associação de sintomas de rinite e sensibilização a alérgenos alimentares em lactentes.
Osawa Y., et al., 2011	Japão	0-24 meses	594	Estudo transversal com objetivo de avaliar o diagnóstico de RA em lactentes.	<ul style="list-style-type: none"> – Questionário clínico direcionado aos cuidadores. – IgE séricas específicas para aeroalérgenos. – Eosinófilos nasais. – Alterações nasais avaliadas por rinoscopia anterior. 	Sensibilização a aeroalérgenos associada à eosinofilia nasal e exame intranasal com rinoirria e hipertrofia de corneto nasal inferior.	A prevalência mínima de RA em crianças com 18 meses é estimada em 1,5%. Diagnóstico de RA em crianças < 2 anos por profissionais médicos ou baseado em questionários dirigidos aos genitores não são acurados.

RA = rinite alérgica.

tudo mostrou que rinite está comumente presente em lactentes sibilantes. Os autores concluem que o diagnóstico e a definição de RA continuam difíceis em crianças pequenas.

Chong e cols.⁶ verificaram prevalência, características clínicas e tratamento de sintomas de RA no primeiro ano de vida através do questionário *International Study of Wheezing in Infancy* (EISL) fase III com adição de perguntas modificadas de RA do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). As seguintes perguntas foram direcionadas aos cuidadores de 1.003 crianças: (1) Seu bebê teve problema com espirros, coriza ou obstrução nasal na ausência de gripe ou resfriado? (2) Seu bebê usou anti-histamínico quando estava com espirros, coriza ou obstrução nasal na ausência de gripe ou resfriado? (3) Seu bebê usou corticoide intranasal quando estava com espirros, coriza ou obstrução nasal na ausência de gripe ou resfriado? (4) Seu bebê foi diagnosticado com RA por um médico? Foram identificados 484 bebês (48,3%) que tiveram pelo menos um dos sintomas de RA no primeiro ano de vida, na ausência de infecções.

Otsuka e cols.⁴ afirmam que é difícil identificar o início de RA em lactentes, porque é desafiador realizar o diagnóstico conclusivo em crianças pequenas. Os autores conduziram estudo com 302 crianças (12 a 24 meses) com objetivo de realizar o diagnóstico de rinite alérgica através da combinação de diferentes células nasais e IgE para alimentos e aeroalérgenos. Foram excluídas crianças com rinorreia purulenta, resfriado comum, doença infecciosa sistêmica ou síndrome eosinofílica. O estudo mostrou que 80% das crianças entre 2-14 meses e 77% entre 15-24 meses tinham rinorreia e apenas neutrófilos em *swab* nasal, sendo o quadro provável rinite infecciosa. Não houve lactente menor de 15 meses com sintomas de RA e IgE específica para aeroalérgeno. Entretanto, sintomas de RA estiveram presentes em lactentes com sensibilização para alérgenos alimentares. A transição de resposta de IgE alimentares para aeroalérgenos ocorreu em crianças maiores que 15 meses, com sensibilização a aeroalérgenos aumentando marcadamente após 25 meses.

Osawa e cols.⁵, com objetivo de avaliar prevalência de sensibilização a aeroalérgenos e presença de eosinófilos nasais em lactentes, estudaram 594 crianças (408 lactentes saudáveis e 186 que receberam atendimento médico por diversos motivos). Do grupo de lactentes saudáveis, 44 (10,7%) tiveram IgE alérgeno-específica, 29 (7,1%) tiveram eosinófilos na-

sais, oito (2%) tiveram os dois, e 125 (30%) tiveram rinorreia confirmada por exame da cavidade nasal. Das crianças que tiveram sensibilização a aeroalérgeno somada a eosinofilia nasal, seis (1,5%) apresentaram rinorreia confirmada ao exame físico, sendo essas as que receberam o diagnóstico de rinite alérgica. Das 186 crianças que procuraram a clínica, cinco (2,6%) tiveram IgE alérgeno-específica, seis (3,2%) tinham eosinofilia nasal. Nenhuma delas teve a combinação de sensibilização a aeroalérgeno e eosinofilia nasal. De acordo com o questionário respondido pelos cuidadores, 11 (2,7%) crianças haviam recebido diagnóstico de RA por um profissional médico. Entretanto, sensibilização a aeroalérgeno foi confirmada em apenas uma criança, e nenhuma teve eosinofilia nasal. Assim, os autores afirmam que o diagnóstico de RA baseado em questionários dirigidos aos genitores não são confiáveis. Os autores concluem que é necessário estabelecer critérios diagnósticos para RA em crianças menores de dois anos para auxiliar no diagnóstico e intervenção precoces.

Discussão

No prática clínica, é difícil realizar o correto diagnóstico etiológico de rinite em lactentes, e existem poucos estudos sobre história natural da rinite alérgica na população pediátrica⁸, sendo grande parte das recomendações extrapoladas de estudos com adultos e/ou crianças mais velhas.

No presente estudo, podemos observar que não houve homogeneidade na definição de rinite alérgica nos trabalhos avaliados. Herr¹¹ e Chong⁶ utilizam o termo sintomas de RA e não chegaram a definir o diagnóstico de RA. Chong, em estudo de 2010, considera RA a presença de sintomas de rinite associados a sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno¹². Otsuka e Osawa dão devida importância, além dos sintomas clínicos e sensibilização alérgica, ao estudo do *swab* nasal^{4,5}.

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) define rinite com base em resposta positiva pelos cuidadores das crianças à seguinte questão: “Nos últimos 12 meses, seu filho ou filha teve problemas com espirros, coriza ou obstrução nasal na ausência de gripe ou resfriado?”. A omissão do questionário em relação à história clínica detalhada e aos testes de sensibilização alérgica resulta em baixa acurácia para o diagnóstico de RA, estimada em 60% por estudo coreano que considerou que o questionário ISAAC superestima a real prevalência de

RA¹³. Osawa e cols. colocam em dúvida a acurácia dos estudos baseados em questionários dirigidos aos cuidadores das crianças, pois em seu estudo nenhuma das crianças que tinham recebido diagnóstico médico de RA, segundo os genitores, tiveram realmente o diagnóstico quando aplicados os critérios diagnósticos para RA adotados pelos autores⁵.

As principais diretrizes mundiais, inclusive o documento guia *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)¹⁴ e o consenso brasileiro¹, consideram anamnese completa (história clínica, sintomas de rinite, história pessoal e familiar de atopia) associada a exame físico cuidadoso e comprovação de sensibilização alérgica essenciais para o diagnóstico de RA. Assim, o diagnóstico de RA é clínico, associado à identificação do possível alérgeno desencadeante pelo teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou IgE específica^{1,3,8,9}.

De acordo com o consenso japonês de rinite alérgica, o diagnóstico definitivo é baseado na presença de sintomas (espirros, prurido nasal, rinorreia aquosa e obstrução nasal) associada à pesquisa positiva de eosinófilos nasais e identificação de alérgenos desencadeantes (teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou IgE sérica alérgeno-específica)¹⁰. Assim, os estudos de Otsuka⁴ e Osawa⁵ estão de acordo com a definição adotada pela comunidade científica japonesa.

*The European Forum for Research and Education in Allergy and Airways diseases*² desenvolveu consenso sobre RA direcionado para a população pediátrica. De acordo com o documento, o diagnóstico de RA em crianças é realizado a partir de história clínica detalhada apoiada por exame físico e, se necessário, pesquisa de IgE alérgeno-específica².

Os sintomas de RA podem ocorrer de forma persistente ou intermitente, usualmente desencadeados minutos após exposição a alérgenos. Em crianças pequenas, os sintomas de RA podem se manifestar menos claramente e ser mais subjetivos, pois dependem da percepção dos cuidadores. Além disso, crianças pequenas estão mais propensas a desenvolver rinite infecciosa, o que torna o diagnóstico de RA ainda mais desafiador^{2,8,9}.

A hipótese de rinite alérgica torna-se mais provável quando os seguintes fatores estão presentes: envolvimento ocular, prurido nasal notável (saudação do alérgico), sintomas exacerbados por possível alérgeno, além de história familiar e/ou pessoal de atopia². Em contrapartida, os seguintes sinais de

alerta devem ser considerados para avaliação do especialista: crianças com sintomas unilaterais, obstrução nasal severa, apneia do sono, crianças com polipose nasal, refratárias ao tratamento, crianças menores de dois anos e aquelas com sintomas nasais presentes desde o nascimento².

Exame da cavidade nasal por rinoscopia anterior é essencial para o diagnóstico de RA e deve sempre ser realizado⁸. Classicamente o exame nasal demonstra cornetos nasais inferiores ou médios hipertróficos, pálidos e com secreção clara⁹. Osawa destaca em seu estudo a importância da realização do exame da cavidade nasal e considera que presença de rinorreia e hipertrofia de corneto nasal permitiu identificar mais crianças com RA do que quando os lactentes foram avaliados apenas por sintomas referidos pelos genitores.

A detecção de IgE alérgeno-específica pode ser feita tanto pelo teste cutâneo de leitura imediata quanto pela detecção de IgE sérica alérgeno-específica, e podem ser realizados em qualquer faixa etária^{2,15}. Em metanálise, a sensibilidade do teste cutâneo de leitura imediata variou de 68 a 100% e a especificidade de 70 a 91%, entretanto não foram avaliados estudos com crianças pequenas¹⁶.

A falta de concordância entre o teste cutâneo de sensibilidade imediata e a pesquisa de IgE sérica alérgeno-específica e a pobre correlação com sintomas clínicos em crianças pequenas sugerem que os testes alérgicos devem ser solicitados apenas em crianças com sintomas sugestivos de doença atópica, e não como método diagnóstico de rastreio¹⁵. Assim, resultados de testes de sensibilização alérgica precisam ser interpretados à luz da história clínica, pois tanto resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer².

Conclusão

Existem poucos estudos que se propõem a pesquisar métodos diagnósticos de RA em lactentes, e os consensos fornecem recomendações com dados extrapolados de populações mais velhas.

A variabilidade e a inespecificidade de sintomas clínicos de RA em lactentes associado ao fato de que sensibilização a aeroalérgenos não tem necessariamente significado clínico representa uma dificuldade para o correto diagnóstico de RA em crianças pequenas. Assim, é fundamental que o médico assistente realize cuidadosa anamnese e exame físico, incluindo

exame físico da cavidade nasal, além de testes para detectar sensibilização alérgica (teste cutâneo de leitura imediata e/ou IgE sérica alérgeno-específica) com correta interpretação do resultado e correlação com a história clínica e exame físico do paciente. Deve-se atentar para o diagnóstico diferencial.

Rinite alérgica na infância apresenta impacto na qualidade de vida do paciente e familiares. Além disso, é um forte preditor de asma em adolescentes e adultos^{1,2}. Dessa forma, fica claro que o diagnóstico acurado e o tratamento efetivo de RA na infância são de extrema importância, com benefícios não apenas na melhora da qualidade de vida do paciente, como também de prevenção de novas atopias.

Referências

- Sakano E, Solé D, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Sarinho E, et al. IV Consenso Brasileiro sobre Rinites 2017. Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial e Sociedade Brasileira de Pediatria. 2017;1-43. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Consenso_Rinite_9_-27-11-2017_Final.pdf.
- Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, Roberts G, Hellings PW, Gevaert P, et al. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. *Front Allergy*. 2021;2:706589.
- Schuler Iv CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Oct;66(5):981-93.
- Otsuka H, Otsuka K, Matsune S, Okubo K. Assessing the onset of allergic rhinitis by nasal cytology and immunoglobulin E antibody levels in children. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Jan 1;32(1):16-22.
- Osawa Y, Suzuki D, Ito Y, Narita N, Ohshima Y, Ishihara Y, et al. Prevalence of inhaled antigen sensitization and nasal eosinophils in Japanese children under two years old. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Feb;76(2):189-93.
- Chong Neto HJ, Rosário CS, Rosário BA, Chong FH, Grasselli EA, Silva FC, et al. Allergic rhinitis in preschool children from Southern Brazil. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):545-7.
- Rotiroti G, Roberts G, Scadding GK. Rhinitis in children: common clinical presentations and differential diagnoses. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Mar;26(2):103-10.
- Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013 Sep;68(9):1102-16.
- Scadding GK, Scadding GW. Diagnosing Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016 May;36(2):249-60.
- Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al. Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int*. 2020 Jul;69(3):331-45.
- Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, et al. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort. *Allergy*. 2011 Feb;66(2):214-21.
- Chong Neto HJ, Rosário NA, Westphal GC, Riedi CA, dos Santos HL. Rhinitis is also common in infants with asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2010 Mar;9(1):21-5.
- Kim DH, Lim DH, Samra M, Kim EH, Kim JH. How Accurate Are the ISAAC Questions for Diagnosis of Allergic Rhinitis in Korean Children? *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1527.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
- Schoos AM, Chawes BL, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy*. 2015 Jan;70(1):41-8.
- Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Apr 27;12:20.

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

Correspondência:
Juliana Asfura Pinto Ribeiro
E-mail: julianaasfura@hotmail.com

Associations between house dust mites and prevalence of asthma and allergic rhinitis among school-age adolescents in the south of Brazil

Associações entre ácaros da poeira domiciliar e prevalência de asma e rinite alérgica em adolescentes em idade escolar no sul do Brasil

Calebe Fernando Juchem¹, Guilherme Liberato da-Silva¹, Liana Johann²

ABSTRACT

Background: Allergic reactions resulting from exposure to environmental allergens are responsible for problems such as asthma and allergic rhinitis. House dust mites (HDMs) are one of the most important causes of allergic sensitization and a major source of allergens worldwide. **Objective:** To investigate associations between the presence of HDMs in the homes of adolescents aged 13 to 14 years and the prevalence of respiratory problems using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire. **Methods:** A total of 103 adolescents from the city of Lajeado, south of Brazil, participated in the ISAAC Protocol, and 10 homes were sampled for dust collection. **Results:** Regarding the medical history of asthma and rhinitis, a prevalence of 14.7% of asthma was found, and 68.9% of the adolescents have already had rhinitis. The investigation of active asthma and rhinitis showed that 5.15% of adolescents had symptoms of asthma and 39.14% had symptoms of allergic rhinitis. Premature birth, low birth weight and smoking mother were shown to be risk factors for the development of asthma and allergic rhinitis. HDMs were mostly found on the carpet (46.80%), followed by bed (34.04%) and sofa (14.89%); curtains had the fewest mites (4.25%). *Dermatophagoides pteronyssinus* (46.0%) and *Dermatophagoides farinae* (31.91%) were the most frequently found species. **Conclusion:** The homes of adolescents with respiratory problems had a large number of HDMs.

Keywords: Allergy and Immunology, asthma, mites, dust, allergic rhinitis.

RESUMO

Introdução: As reações alérgicas resultantes da exposição a alérgenos ambientais são responsáveis por problemas como asma e rinite alérgica. Os ácaros conhecidos como ácaros da poeira domiciliar (HDMs) são uma das causas mais importantes de sensibilização alérgica e representam uma das fontes de alérgenos mais importantes do mundo. **Objetivo:** O presente estudo tenta encontrar uma relação entre a presença de HDMs nas residências de adolescentes de 13 a 14 anos e a prevalência de problemas respiratórios, usando o questionário ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*). **Método:** Participaram do Protocolo ISAAC 103 adolescentes da cidade de Lajeado (RS), dez domicílios foram amostrados para coleta de poeira. **Resultados:** Em relação à história clínica de asma e rinite, foi encontrada prevalência de 14,7% de asma, sendo que 68,9% dos adolescentes já apresentaram rinite. A investigação de asma e rinite ativa mostrou que 5,15% dos adolescentes apresentaram sintomas de asma e 39,14% apresentaram sintomas de rinite alérgica. Nascimento prematuro, baixo peso ao nascer e mãe fumante demonstraram ser fatores de risco para o desenvolvimento de asma e rinite alérgica. O local onde foi encontrado o maior número de ácaros foi tapete (46,80%), seguido de cama (34,04%), sofá (14,89%); cortina foi o local com menor número de ácaros encontrados (4,25%). *Dermatophagoides pteronyssinus* (46,0%) e *Dermatophagoides farinae* (31,91%) foram as espécies mais encontradas na poeira. **Conclusão:** As residências de adolescentes com problemas respiratórios apresentaram um maior número de HDMs.

Descritores: Alergia e Imunologia, asma, ácaros, poeira, rinite alérgica.

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brazil.

2. Programa de Pós-Graduação em Sistemas Ambientais Sustentáveis, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brazil.

Introduction

Allergic reactions triggered by exposure to environmental allergens are responsible for the occurrence of problems such as asthma and allergic rhinitis.¹ The diseases caused by these reactions depend on genetic and environmental factors, and represent an important public health issue,² since they are a frequent cause of morbidity in the pediatric population.³

Allergic rhinitis is one of the most prevalent chronic diseases worldwide, with high impact on the quality of life of patients in different age groups.⁴ Furthermore, its prevalence has increased over the years and is likely to be underestimated, since many individuals do not consider it a disease and thus do not seek medical help.⁵ Even so, allergic rhinitis ranks among the 10 most frequent causes of demand for primary health care. Its major symptoms are nasal obstruction/pruritus, aqueous rhinorrhea, sneezing, and ocular symptoms.⁶

Asthma is characterized by several symptoms, such as wheezing, dyspnea, chest pain, and/or coughing, and by reduced expiratory airflow. These symptoms, as well as limited airflow, are characteristics that vary according to intensity and time elapsed. These variations are frequently triggered by factors such as exercising, exposure to irritating factors or allergens, changes in weather, or viral infections. According to the international recommendations of the Global Initiative for Asthma, asthma is a common chronic respiratory disease that affects approximately up to 20% of the global population.⁷ Therefore, asthma and allergic rhinitis have close interrelations of pathophysiological, epidemiological, morphological, and clinical nature, and that is why they started to be considered as manifestations of the same pathological process: contiguous allergic inflammation of the airways.⁸ In 2014 and 2015, a total of 126,626 hospitalizations for asthma were reported in Brazil, 63% of which occurred in children below 14 years old.⁹ The largest incidence was in the northeastern region, with 55,876 cases; of those, 16,181 cases involved 1- to 4-year-old children. Ceará stands out in this scenario, with 6,432 cases.¹⁰

Due to the impact of allergic rhinitis and asthma on people's lives, the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) can be considered an effective study method for the epidemiological diagnosis of these allergic diseases.¹¹ The ISAAC performed in Brazil showed that the mean prevalence

of symptoms related to allergic rhinitis was 29.6% among adolescents and 25.7% among school-age adolescents. Regarding symptoms related to active asthma, mean prevalence was 19.0 and 24.3% among adolescents and school-age adolescents, respectively. Brazil is in the group of countries that have the highest prevalence rates for asthma and allergic rhinitis worldwide.¹²

Mites are the most important cause of allergic sensitization, and differences have been observed both in their geographical distribution and in the sensitization profile.¹ House dust mites represent one of the most important sources of allergens worldwide. The mites *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart, 1897) and *Blomia tropicalis* (Bronswijck, Cock & Oshima, 1973) are the primary sensitizers of patients diagnosed with asthma and allergic rhinitis.¹³

The aim of the present study was to analyze the relationship between the presence of house dust mites in the homes of 13- and 14-year-old adolescents and the prevalence of allergic rhinitis and asthma, by using the ISAAC Protocol and collecting house dust. A larger amount of mites was expected to be found in the homes of adolescents that suffer from asthma or allergic rhinitis. Additionally, the percentage of these diseases found in the target population investigated in the city of Lajeado was expected to be similar to that of other cities in Brazil.

Material and methods

Study population and area

The present study was conducted in August, September, and November 2020, with 13- and 14-year-old adolescents from a public school in the city of Lajeado, state of Rio Grande do Sul (RS), Brazil. Lajeado is located in the Taquari River Valley, central region of the state of Rio Grande do Sul. This valley is comprised of 36 municipalities that cover an area of approximately 4,826.7 km² (1.71% of the state), according to data by the Statistics and Economy Foundation (Fundação de Economia e Estatística, FEE).¹⁴

ISAAC Protocol

In order to investigate respiratory diseases, the written and supplementary questionnaires of the ISAAC Protocol were used and applied, with objective questions designed to check the presence

of respiratory diseases such as asthma, rhinitis, and eczema. Parents also answered questions regarding the characteristics of the homes where the adolescents lived, as well as diet and immunization, in order to keep track of factors that might be related to respiratory diseases. All parents agreed and signed an Informed Consent Form. Because the study was conducted during the pandemic period caused by SARS-CoV-2, the ISAAC questionnaire was set up on the Google Forms platform and was available for the adolescents' parents. In the ISAAC protocol, there are questions related to birth weight, breastfeeding period, immunization, characteristics of the house, and that is why the protocol was applied to the adolescents' parents, in order to have more accurate answers. During the research period, the school had 146 students aged between 13 and 14 years old, all of them received the link to access the questionnaire, but we had a return of 107 parents, with 73.28% of parents joining the study. However, of the 107 forms returned, four were disregarded, since they were incorrectly completed; thus, 103 questionnaires were validated in the study.

House dust mite sampling

After applying the ISAAC questionnaire, the homes of five adolescents with respiratory problems and five adolescents with no respiratory problems were randomly selected for house dust collection. Only five homes from each group were evaluated, because the study was conducted during the pandemic period caused by SARS-CoV-2. However, this sample represents more than 10% of the population of adolescents with and without respiratory problems. Dust samples were vacuumed from the following sites: sofa, mattress, carpet, and curtain. This sampling was performed using a portable Black & Decker Dust Buster 750W and 220V vacuum cleaner. Samplings were conducted for 9 minutes; on average, 3 minutes at the sofa and 2 minutes at the other sites. After sampling each site, the dust was removed from the vacuum cleaner using a medium-tipped brush (n. 16), individually kept in plastic pots, and stored under refrigeration at 7°C until the samples were screened.¹⁵

Screening of house dust and species identification

Dust was screened using a Leica - S6E-LED 2500 stereoscopic microscope, and the mites found were

removed using a thin-tipped brush and mounted onto slides in Hoyer's medium.¹⁶ Mounted slides were maintained in a drying furnace for a period of 10 days, for clarification of specimens and medium drying. Specimens were identified using a Zeiss Imager.Z2 phase-contrast optical microscope and dichotomous keys provided by Hughes, Flechtmann, and Krantz & Walter.

Data analysis

The questionnaire answers were analyzed using SPSS 10, performing a multiple regression analysis. Descriptive statistics was performed treating the adolescents who were part of the study as parameters, and the data obtained were presented as percentages.

Ethical aspects

This study was approved by the Research Ethics Committee of Universidade do Vale do Taquari - Univates (CAAE: 28747220.4.0000.5310).

Results

ISAAC Protocol

Regarding the clinical history of asthma and rhinitis, 14.7% have already had asthma, and 68.9% have already had rhinitis. In the investigation of active asthma and rhinitis, 5.15% of the adolescents had at least one to three wheezing episodes in the previous 12 months, interference of wheezing with sleep in the previous year, and nocturnal cough, which characterized the presence of symptoms of asthma. Regarding rhinitis, 39.14% of the adolescents has had the following problems in the previous 12 months: sneezing, running nose, or blocked nose without having the flu or a cold, and this problem was also followed by lacrimation or itchy eyes, thus characterizing active rhinitis.

The asthma-rhinitis association rate in the population of adolescents of the present study was 3.09% (Figure 1). The highest rhinitis prevalence was observed in June, accounting for 44.4% of the cases. The month with the lowest prevalence was November, with 7.4% (Figure 2).

The prevalence of asthma or allergic rhinitis was observed to decrease proportionally with increased birth weight: 100% for adolescents with birth weight

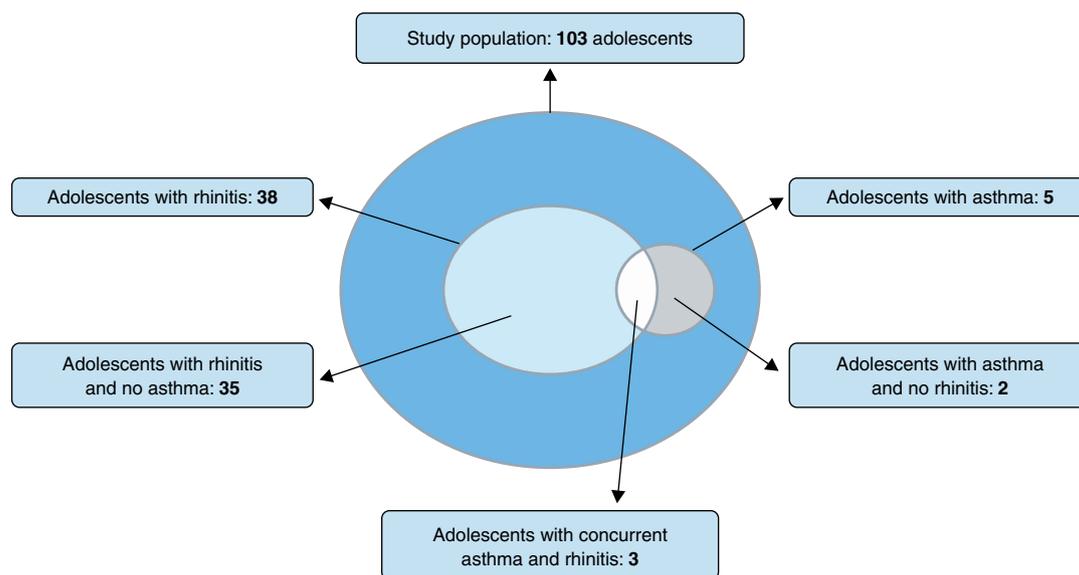


Figure 1
Asthma-rhinitis association rate in 13- to 14-year-old adolescents

between 1,500 and 1,999 g had either asthma or allergic rhinitis; from 2,000 to 2,499 g, the prevalence found was 40%; and from 2,500 to 3,499 g, the prevalence was 39.68%. Additionally, in adolescents who were born with over 3,500 g, the prevalence of either asthma or allergic rhinitis dropped to 34.48%.

Regarding the birth of adolescents, 50% of those who were born prematurely, either through normal delivery or C-section, had respiratory problems in the present study. Among the group of adolescents who were not born prematurely, those who were born through C-section had a prevalence of 34.42% of these problems, and those who were delivered through normal labor had a prevalence of 42.42%.

The prevalence of asthma and allergic rhinitis in adolescents whose mothers were former or current smokers was 54.54%. On the other hand, the prevalence was 32.98% in the group of adolescents whose mothers were non-smokers. In homes of adolescents with visible mold stains on the walls or ceiling, the prevalence of respiratory problems investigated in the present study was 50%, while the prevalence in the other homes was 31.08%.

House dust mites

The initial study hypothesis was corroborated by the findings in the present study: there was a higher number of mites in the homes of adolescents who had asthma or allergic rhinitis. A total of 47 dust mites were found, collected from the homes of 13- and 14-year-old adolescents (Table 1). Of this total, 74.47% were found in homes of adolescents with respiratory problems, and 25.53% were found in homes of adolescents with no respiratory problems.

No mites were found in two of the 10 homes where house dust was sampled, and these two homes belonged to adolescents with no respiratory problems.

The site with the highest number of mites was the carpet (46.80%), followed by bed (34.04%) and sofa (14.89%); curtains were the site with the lowest number of mites (4.25%). The six species identified in the present study belong to three families: *Pyroglyphidae*, *Glycyphagidae*, and *Cheyletidae*. *Dermatophagoides pteronyssinus* (46.80%) and *D. farinae* (31.91%) accounted for 78.71% of the total individuals found.

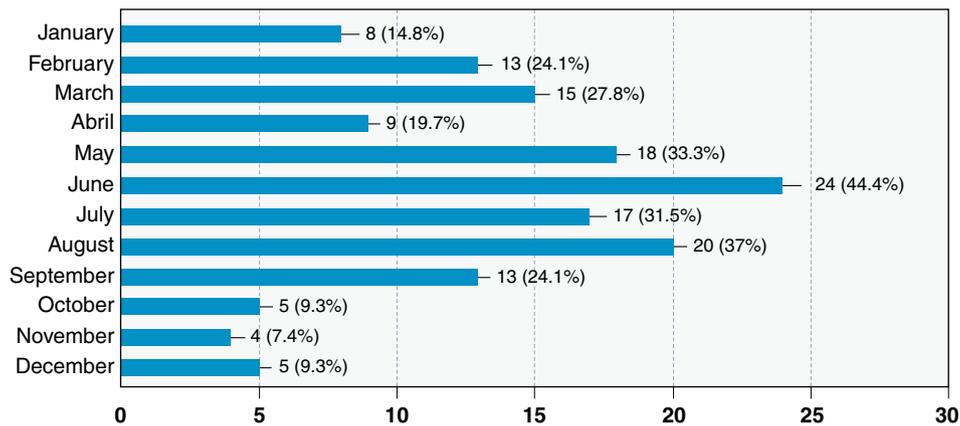


Figure 2
Prevalence of allergic rhinitis throughout the year

Table 1

House dust mite families and species found in the homes of 13- and 14-year-old adolescents in the south of Brazil

Family/species	Sofa	Bed	Rug	Curtain	Total
Pyroglyphidae					
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	6	5	9	2	22
<i>Dermatophagoides farinae</i>	1	7	7	–	15
<i>Euroglyphus sp.</i>	–	1	2	–	3
Glycyphagidae					
<i>Blomia tropicalis</i>	–	–	1	–	1
<i>Glycyphagus destructor</i>	–	2	–	–	2
Cheyletidae					
<i>Cheyletus malaccensis</i>	–	1	3	–	4
Total	7	16	22	2	47

Discussion

The initial study hypothesis was corroborated by the findings: the percentages of allergic rhinitis and asthma found in the target population investigated in the city of Lajeado were similar to those found in other cities in Brazil. In a study conducted by Toledo¹⁷

in São Paulo with 13- and 14-year-old adolescents, also applying the ISAAC Protocol, the prevalence of asthma and rhinitis were similar to those of the present study. Prevalence values of asthma and rhinitis were 6.8% and 37.6%, respectively.

At phase three of the ISAAC, the following prevalence values of active asthma were found in 13- and 14-year-old adolescents in the following cities of Rio Grande do Sul: Passo Fundo (20.5%), Porto Alegre (18.2%), and Santa Maria (15.3%).¹⁸ Fernandes et al.,¹⁹ in a study conducted in the city of Pelotas, observed prevalence values of asthma and allergic rhinitis symptoms of 19.8% and 35.3%, respectively.

Silva et. al.,²⁰ who investigated the prevalence of asthma and rhinoconjunctivitis in 13- and 14-year-old adolescents in Florianópolis, state of Santa Catarina, Brazil, observed an association between these two diseases in 4.5% of the adolescents. Percentage that is close to the association found in our study (3.09%).

A study conducted by Esteves et al.²¹ also showed that May, June, July, and August were the months when symptoms of rhinitis worsened, which might be explained by the fact that this is a colder period, with lower humidity, thus increasing the concentration of aeroallergens. A study on house dust conducted by Nascimento et al.¹⁵ found a lower number of mites in the summer compared to winter, autumn, and spring months, thus showing that colder months and higher presence of mites, in fact, are related to the worsening of rhinitis symptoms.

In our study, adolescents with a lower birth weight had a higher prevalence of respiratory problems, and this corroborates the study conducted by Fernandes et. al.,²² who showed that symptoms of asthma were associated with birth weight less than 2,500 g. A study conducted by Neto et. al.²³ has already shown also that being born prematurely is a risk factor for asthma and allergic rhinitis.

Dermatological reactions after being in contact with mites of the family Cheyletidae have already been described by Yoshikawa²⁴ and Ezequiel et al.²⁵ However, their clinical importance has been poorly acknowledged due to the lack of available commercial extracts to perform skin-prick tests. Additionally, *Cheyletus malaccensis*, found in the house dust collected, has already been reported as a predator of *Dermatophagoides farinae*, which indicates its association with dust mites, as a potential predator to be used in the biological control of dust mites and stored product mites.²⁶ A study conducted by Dutra et al.²⁷ in Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul, Brazil, evaluating mite fauna in house ecosystems, found that *D. pteronyssinus* was the most frequently found species too, with prevalence value of 39.6%.

A cross-sectional study conducted by Li et al.²⁸ with 6,304 patients who had asthma and/or rhinitis showed that the severity of rhinitis and asthma was significantly correlated to the skin index of sensitization against the mites *D. pteronyssinus*, *D. farinae* and *Blomia tropicalis* by performing hyperresponsiveness tests. This reinforces the findings regarding the association of a higher presence of mites in homes of adolescents with respiratory problems.

Conclusions

In conclusion, the prevalence of allergic rhinitis in the age group studied, in the city of Lajeado, is similar to that of other regions in the state of Rio Grande do Sul and Brazil. The prevalence of asthma, on the other hand, was lower compared to that of these locations. Premature birth, low birth weight, and smoking mother were shown to be risk factors for the development of asthma and allergic rhinitis. Homes of adolescents with respiratory problems had a higher number of house dust mites, which can be explained by the fact that these adolescents are more prone to having asthma and allergic rhinitis.

The results found can be used as information for the development and implementation of strategies for preventing sensitization against house dust mites. They are also important for conducting practices related to allergic diseases associated with these mites.

Acknowledgments

We are grateful to the Municipal Elementary School Porto Novo de Lajeado, state of Rio Grande do Sul, Brazil, for supporting the work, and to all the adolescents who accepted to participate in the research.

References

1. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Dec;100(6 Pt 1):S2-24. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70292-6.
2. von Mutius E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child*. 2000 Jun;82 Suppl 2(Suppl 2):II2-5. doi: 10.1136/adc.82.suppl_2.ii2.
3. Sousa S, Fraga F, Martins V, Quaresma M. Sensibilização a ácaros num grupo de crianças atópicas do interior norte de Portugal. *Acta Pediatr Port* 2010;41(5):201-4. doi: 10.25754/pjp.2010.4322.

4. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 1997 Nov;8(4):161-76. doi: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00156.x.
5. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334. doi: 10.1067/mai.2001.118891.
6. Morais-Almeida M, Pite H, Pereira AM, Todo-Bom A, Nunes C, Bousquet J, Fonseca J. Prevalence and classification of rhinitis in the elderly: a nationwide survey in Portugal. *Allergy*. 2013 Sep;68(9):1150-7. doi: 10.1111/all.12207.
7. GINA. Global Initiative For Asthma: Global Strategy For Asthma Management and Prevention. 2020. Available in: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed: 10/24/2020.
8. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.
9. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 Nov;81(5 Pt 2):478-518. doi: 10.1016/s1081-1206(10)63155-9.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Informações de Saúde. Epidemiologia e morbidade. Brasília: MS. Available in: <http://tabnet.datasus.gov.br>. 2016. Accessed 10 October 2020.
11. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0. Erratum in: *Lancet*. 2007 Sep 29;370(9593):1128.
12. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:341-6. doi: 10.1590/S0021-75572006000600006.
13. Dutra BMR, Rosário NAF, Zavadniak AF. Alérgenos inaláveis em Curitiba: uma revisão de sua relevância clínica. *Rev bras alergias imunopatol*. 2001;24(5):189-95.
14. Fundação de Economia e Estatística - FEE. Available in: <https://dados.fee.tche.br/>. Accessed: 09/20/2020.
15. Nascimento JM, Reis-Avila G, Dutra MS, Silva DE, Castro LC, Ferla NJ. Seasonal and environmental variations in community structure of house dust mites (Acari) in subtropical southern Brazil. *International Journal of Acarology*. 2017;43(1):86-90. doi: 10.1080/01647954.2016.1232309.
16. Jeppson LR, Keifer H, Baker EW. Mites Injurious to Economic Plants. University of California Press; 1975. p. 333-450.
17. Toledo MF. Prevalência da asma, rinite e eczema em adolescentes de 13 a 14 anos na cidade de Taubaté-SP, através do questionário ISAAC e avaliação de alguns fatores de risco [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007. doi: 10.11606/D.5.2007.tde-04042008-112750.
18. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014 Mar;32(1):114-25. doi: 10.1590/s0103-05822014000100018
19. Fernandes SSC, Andrade CR, Alvim CG, Camargos PAM, Ibiapina CDC. Epidemiological trends of allergic diseases in adolescents. *J Bras Pneumol*. 2017 Sep-Oct;43(5):368-372. doi: 10.1590/S1806-37562016000000255.
20. Silva ACB, Seiler MT, Tostes C, Arce J, da Silva RM, Pizzichini MM, et al. Prevalência de asma e rinoconjuntivite por meio da aplicação dos questionários International Study of Asthma And Allergies in Childhood (ISAAC) e 22-Item Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) em adolescentes de 13 a 14 anos. *BJAI*. 2016;4(1):31-50. doi: 10.5935/2318-5015.20160004.
21. Esteves PC, Rosário Filho NA, Trippia SG, Caleffe LG. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal, com sensibilização atópica ao *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) e ao *Lolium multiflorum* (LOLIUM) em escolares de 13 e 14 anos e adultos de Curitiba. *Rev bras alerg imunopatol*. 2000;23(6):249-59.
22. Fernandes SSC, Solé D, Camargos P, Andrade CR, Ibiapina CDC. Factors associated with asthma expression in adolescents. *J Bras Pneumol*. 2018 Jan-Feb;44(1):12-17. doi: 10.1590/S1806-37562017000000078.
23. Neto ACP, Solé D, Hirakata V, Schmid LS, Klock C, Barreto SSM. Risk factors for asthma in schoolchildren in Southern Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 May-Jun;48(3):237-243. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.003.
24. Yoshikawa M. Skin lesions of papular urticaria induced experimentally by *Cheyletus malaccensis* and *Chelacaropsis* sp. (Acari: Cheyletidae). *J Med Entomol*. 1985 Jan 18;22(1):115-7. doi: 10.1093/jmedent/22.1.115.
25. Ezequiel OS, Gazêta GS, Freire NMS. Manifestações dermatológicas desencadeadas por ácaros da família Cheyletidae: relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2003;78(1):87-90. doi: 10.1590/S0365-05962003000100009.
26. Granich J. *Cheyletus malaccensis* no controle de *Dermatophagoides farinae*, potencial dispersor de fungos ambientais e patogênicos [dissertation]. Lajeado: Universidade do Vale do Taquari – Univates; 2019. Available in: <https://www.univates.br/bdu/handle/10737/2804>. Accessed: 11/20/2020.
27. Dutra MS. Avaliação da acarofauna em ecossistemas domiciliares do município de Porto Alegre/RS, Brasil [dissertation]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2016. Available in: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/7064>. Accessed: 11/20/2020.
28. Li J, Sun B, Huang Y, Lin X, Zhao D, Tan G; China Alliance of Research on Respiratory Allergic Disease. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. *Allergy*. 2009 Jul;64(7):1083-92. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01967.x.

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

Corresponding author:
Calebe Fernando Juchem
E-mail: calebefernandojuchem7@gmail.com



Análise da qualidade de vida em pacientes pediátricos com alergia alimentar

Quality of life assessment in pediatric patients with food allergy

Analice Val de Paula¹, Lídia Lacerda Guimarães¹, Leticia Luisa Mattos²,
Luiza Elian Reis², Érica Godinho Menezes², Wilson Rocha Filho¹

RESUMO

Introdução: A alergia alimentar pode afetar o bem-estar dos pacientes e de seus familiares. Esse trabalho busca, por meio de questionário validado, investigar a qualidade de vida desses pacientes, acompanhados em um centro de tratamento multidisciplinar. **Métodos:** Pacientes entre 0 e 18 anos, monitorados no Ambulatório de Alergia Alimentar do Hospital Infantil João Paulo II entre 2012 e 2017, foram selecionados para responder a um questionário de avaliação de qualidade de vida com coleta de informações acerca do tipo de alergia, sua apresentação clínica, presença de dermatite atópica, prescrição ou não de *kit* de Adrenalina[®], tempo de acompanhamento no serviço e tempo de acompanhamento por nutricionista. **Resultados:** Foram incluídos 77 pacientes, com idade média de 3,38 anos, em sua maioria revelando qualidade de vida regular (43%) e com acompanhamento no Serviço inferior a seis meses (52%). Daqueles acompanhados por nutricionista, 52,4% o faziam há menos de seis meses. Alergia IgE mediada foi identificada em 51% dos sujeitos da pesquisa, com 66,66% dos mesmos sob prescrição de *kit* de Adrenalina[®]. Não houve associação estatisticamente significativa entre qualidade de vida e as variáveis analisadas. **Conclusão:** O questionário de qualidade de vida é um importante instrumento de avaliação de pacientes com alergia alimentar, permitindo traçar o perfil dos mesmos e atuar individualmente nos quesitos que impactam negativamente o seu dia a dia.

Descritores: Criança, hipersensibilidade alimentar, qualidade de vida, saúde da criança.

ABSTRACT

Background: Food allergy can affect the well-being of patients and their families. **Objective:** To investigate the quality of life of patients with food allergy followed up at a multidisciplinary treatment center using a validated questionnaire. **Methods:** Patients aged 0 to 18 years followed up at the Food Allergy Outpatient Clinic of João Paulo II Pediatric Hospital between 2012 and 2017 were invited to answer a quality-of-life assessment questionnaire for information on type of allergy, clinical presentation, presence of atopic dermatitis, prescription of an epinephrine kit, duration of follow-up at the clinic, and duration of follow-up with a dietitian. **Results:** A total of 77 patients were included, with a mean age of 3.38 years. Most participants rated their quality of life as fair (43%) and had less than 6 months of outpatient follow-up (52%). From those meeting with a dietitian, 52.4% had less than 6 months of follow-up. Immunoglobulin E (IgE)-mediated allergy was identified in 51% of participants, and 66.66% of them required an epinephrine kit. There was no statistically significant association between quality of life and the study variables. **Conclusion:** A quality-of-life assessment questionnaire is an important tool for evaluating patients with food allergy, allowing us to profile these patients and to act individually on issues that might negatively impact their daily lives.

Keywords: Child, food hypersensitivity, quality of life, child health.

1. Hospital Infantil João Paulo II - Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH - Belo Horizonte, MG, Brasil.

Introdução

A alergia alimentar é definida como uma resposta imune anormal a proteínas alimentares, podendo ser mediada por IgE, parcialmente mediada por IgE, ou não mediada por IgE^{1,2}. Afeta mais crianças do que adultos e sua prevalência vem aumentando globalmente nos últimos anos, estimada em aproximadamente 6% em crianças abaixo de três anos de idade, e 3,5% em adultos³. Pacientes portadores desta condição têm risco de evoluir com reações graves que, se não tratadas adequadamente, podem até mesmo ser fatais.

A restrição da ingestão da proteína alimentar alérgica é primordial para o tratamento, o que requer disciplina por parte do paciente e de sua família. São exemplos de cuidados constantes a serem observados: fazer leitura minuciosa de rótulos de produtos manufaturados, estar atento à possibilidade de contaminação cruzada de alimentos, e restringir algumas atividades escolares e sociais que envolvem ingestão alimentar⁴. Mais ainda, crianças com anafilaxia devem ser orientadas a portar consigo solução de epinefrina, bem como seus responsáveis deverão receber treinamento adequado para utilizá-la quando e se necessário. O diagnóstico de alergia alimentar pode, portanto, comprometer a qualidade de vida do paciente e de seus familiares, sendo comum também o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos secundários⁵⁻⁷. Tal evolução pode ser observada especialmente em crianças em idade escolar⁸.

Muitos questionários de avaliação de qualidade de vida vêm sendo propostos para crianças e adolescentes portadores de alergia alimentar, buscando-se melhor compreensão do impacto do diagnóstico e de seu tratamento no cotidiano dos mesmos e de suas famílias⁹⁻¹². É neste contexto que o presente estudo se desenvolveu, visando, por meio da aplicação de questionário validado, investigar a qualidade de vida de pacientes assistidos em um centro de referência em tratamento multidisciplinar de alergia alimentar.

Métodos

Desenho do estudo e população

Trata-se de estudo transversal, descritivo, conduzido no Ambulatório de Alergia Alimentar do Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII) – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), no período de 2012 a 2017. Este centro oferece atendimentos por equipe profissional multidisciplinar, composta

por médicos de diferentes especialidades (pediatras, alergistas, gastroenterologistas pediátricos, dermatologistas), enfermeiras e nutricionistas.

Foram incluídos pacientes com idade entre 0 e 18 anos, com diagnóstico de alergia alimentar confirmado através da história clínica, mostrando relação de causa e efeito irrefutável, além de reprodutibilidade dos sintomas a partir da exposição repetida ao alimento suspeito. Quando necessário, realizou-se teste alérgico cutâneo de leitura imediata e dosagem de IgE específica para o alimento, ou ainda teste de provocação oral. Pacientes com alergia alimentar não IgE mediada foram incluídos quando apresentavam história clínica reprodutível e irrefutável ao alimento em questão. Quando necessário estes pacientes foram submetidos a teste de provocação oral para confirmação diagnóstica. O diagnóstico de esofagite eosinofílica (EoE) foi confirmado pelos achados macroscópicos obtidos por endoscopia digestiva alta, complementados por histologia evidenciando ≥ 15 eosinófilos por campo. Todos os pacientes foram submetidos à coleta específica de dados (pessoais e relacionados ao acompanhamento da doença em questão), registrados em formulário próprio.

Pacientes com histórico de anafilaxia receberam *kit* de Adrenalina[®] e seus pais e/ou cuidadores foram treinados no manejo correto de um plano de ação. Pacientes e/ou familiares e/ou cuidadores que se mostraram incapazes de preencher adequadamente os questionários, bem como pacientes portadores de doenças congênitas e/ou sistêmicas passíveis de comprometer a qualidade de vida, foram excluídos do estudo.

Questionário de Qualidade de Vida

Questionários padronizados, originalmente construídos em inglês, propostos por DunnGalvin e cols.⁹ e específicos para avaliação da qualidade de vida na alergia alimentar, foram aplicados aos pacientes e a seus pais, cuidadores ou responsáveis legais, cuidando-se para que o preenchimento fosse feito pelo mesmo responsável ao longo de todo o estudo. Em um primeiro momento realizamos a validação do questionário para a língua portuguesa em nosso serviço. Durante a tradução e adaptação dos questionários à língua portuguesa, solicitou-se que eles fossem preenchidos, pelo mesmo cuidador, em duas ocasiões, com no máximo uma semana de intervalo entre eles. Constatou-se uma concordância acima de 90% entre os dois preenchimentos. A seguir, passa-

ram a ser aplicados a cada três meses. Questionários de pacientes entre 0 e 12 anos de idade foram preenchidos exclusivamente pelos pais ou cuidadores, enquanto aqueles de pacientes entre 13 e 18 anos de idade foram preenchidos parte pelos próprios pacientes e parte por seus pais/cuidadores.

Em linhas gerais, as perguntas abordaram três domínios envolvidos na doença: seu impacto emocional, a presença de ansiedade alimentar e as possíveis limitações sociais e dietéticas. Para cada item avaliado são apresentadas opções de quantificação do comprometimento da qualidade de vida do paciente, através de numeração que varia de um (ausente) a seis (grau extremo). O resultado final se dá pela média da soma dos valores médios obtidos em cada um dos domínios. Valores entre zero e dois indicam qualidade de vida boa; entre três e quatro, qualidade de vida regular; entre cinco e seis, qualidade de vida ruim (Anexos 1, 2 e 3).

Tabela 1

Qualidade de vida na população estudada

Classificação da qualidade de vida	Frequência	
	n	%
Melhor qualidade de vida	31	40,3
Qualidade de vida regular	33	42,8
Qualidade de vida ruim	13	16,9

Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados através do *software* Statistical Package for Social Sciences (SPSS), para Windows, versão 16.0. Consideraram-se as seguintes variáveis: descrição da qualidade de vida (ruim, regular ou boa); tempo de acompanhamento no Serviço; histórico de acompanhamento por nutricionista (e sua duração); tipo de alergia (IgE mediada, não IgE mediada, ou mista); diagnóstico de acordo com a apresentação clínica da alergia e prescrição de *kit* de Adrenalina®. Os testes estatísticos utilizados para análise foram Qui-quadrado (χ^2), *t* de Student e Kruskal-Wallis. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como limiar de significância estatística.

Resultados

Inicialmente foram selecionados 90 pacientes, dos quais 13 (14,4%) foram excluídos seja por falha no seguimento clínico ou preenchimento incorreto dos questionários. O estudo baseou-se, portanto, nos dados de 77 pacientes, dos quais 41 (53,2%) são do sexo masculino e 36 (46,8%) do sexo feminino, com idade média de 3,38 anos (Figura 1).

A qualidade de vida (Tabela 1) foi analisada no contexto das seguintes variáveis: tempo de acompanhamento no Serviço; acompanhamento ou não por uma nutricionista (e sua duração); classificação e apresentação clínica da alergia; prescrição ou não de *kit* de Adrenalina® (Tabelas 2 e 3). Quando se analisa o tempo de acompanhamento dos pacientes no Serviço (Tabela 4), tem-se que 22 (28,5%) eram monitorados há mais de 12 meses, para 15 (19,5%) o período variava entre seis e 12 meses, e para 40

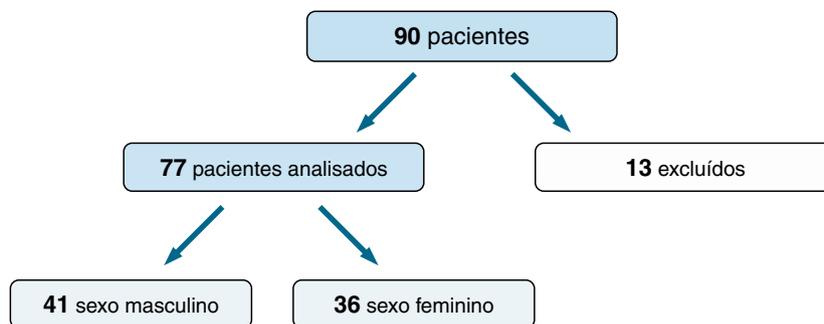


Figura 1
Pacientes selecionados

(52%) o acompanhamento era inferior a seis meses. Dentre estes últimos, 19 pacientes (47,5%) revelaram qualidade de vida “boa”, 15 (37,5%) “regular”, e seis (15,0%) “ruim” após o diagnóstico e acompanhamento. Dos 15 pacientes com tempo de acompanhamento entre seis e 12 meses, seis (40,0%) apresentaram qualidade de vida “boa”, seis (40,0%) “regular”, e três

(20,0%) “ruim”. Por fim, os 22 pacientes com tempo de acompanhamento no serviço superior a 12 meses classificaram-se, em relação à qualidade de vida, como: 6 “boa” a (27,3%); 12 regular (54,5%); e 4 ruim (18,2%). Não se observou associação estatisticamente significativa entre as variáveis qualidade de vida e tempo de acompanhamento no Serviço” ($p = 0,602$).

Tabela 2

Descrição da população estudada

Características	n	%
Acompanha com nutricionista		
Sim	42	54,5
Não	35	45,5
Kit adrenalina®		
Sim	26	33,8
Não	51	66,2
Dermatite atópica		
Sim	31	40,8
Não	45	59,2
Sem informação	1	–
Tempo acompanhamento no serviço		
< 6 meses	40	52
6–12 meses	15	19,5
>12 meses	22	28,5
Tempo acompanhamento com nutricionista		
< 6 meses	22	52,4
6–12 meses	9	21,4
>12 meses	11	26,2
Não se aplica	35	–
Tipo de alergia		
IgE mediado	39	50,6
Não mediado por IgE	20	26,0
Alergia mista	18	23,4
Apresentação clínica da alergia		
Proctite	12	15,6
FPIES	8	10,4
Esofagite eosinofílica	3	3,9
Alergia IgE mediada	39	50,6
Dermatite atópica como apresentação única	15	19,5

Do total da amostra, 42 pacientes (54,5%) estiveram sob os cuidados de uma nutricionista por períodos variáveis (Tabela 5): 22 com tempo de acompanhamento inferior a seis meses (52,4%); 9 entre seis e 12 meses (21,4%); 11 superior a 12 meses (26,2%). Quando se avalia a qualidade de vida desses pacientes, 19 (45,2%) classificaram-se como “boa”,

18 (42,9%) como “regular”, e cinco pacientes (11,9%) revelaram qualidade de vida “ruim”. Não foi observada associação estatisticamente significativa ($p = 0,382$) entre as variáveis “qualidade de vida” e “acompanhamento por uma nutricionista”, tampouco entre “qualidade de vida” e “tempo de acompanhamento por uma nutricionista” (Tabela 6). Dos 22 pacientes com

Tabela 3

Comparações entre acompanhamento com nutricionista, kit de adrenalina®, dermatite atópica, tempo de acompanhamento no serviço, tempo de acompanhamento com nutricionista, tipo de alergia, apresentação clínica da alergia e a classificação da qualidade de vida (QV)

Características	QV Boa	QV Regular	QV Ruim	Valor p
Acompanha com nutricionista				
Sim	19 (45,2%)	18 (42,9%)	5 (11,9%)	0,382
Não	12 (34,3%)	15 (42,9%)	8 (22,8%)	
Kit adrenalina®				
Sim	8 (30,8%)	13 (50%)	5 (19,2%)	0,503
Não	23 (45,1%)	20 (39,2%)	8 (15,7%)	
Dermatite atópica				
Sim	13 (41,9%)	13 (41,9%)	5 (16,2%)	0,934
Não	17 (37,8%)	20 (44,4%)	8 (17,8%)	
Tempo acompanhamento				
< 6 meses	19 (47,5%)	15 (37,5)	6 (15%)	0,602
6-12 meses	6 (40%)	6 (40%)	3 (20%)	
> 12 meses	6 (27,3%)	12 (54,5%)	4 (18,2%)	
Acompanhamento c/ nutricionista				
< 6 meses	13 (59,1%)	8 (36,4%)	1 (4,5%)	0,257
6-12 meses	3 (33,3%)	4 (44,5%)	2 (22,2%)	
>12 meses	3 (27,2%)	6 (54,6%)	2 (18,2%)	
Tipo de alergia				
IgE mediado	12 (30,8%)	19 (48,7%)	8 (20,5%)	0,082
Não mediado por IgE	11 (55%)	9 (45%)	0 (0)	
Alergia mista	8 (44,4%)	5 (27,8%)	5 (27,8%)	
Apresentação clínica				
Proctite	7 (58,4%)	5 (41,6%)	0 (0)	0,232
FPIES	4 (50%)	4 (50%)	0 (0)	
Esofagite eosinofílica	1 (25%)	0 (0)	2 (75%)	
Alergia IgE mediada	12 (30,8%)	19 (48,7%)	8 (20,5%)	
Dermatite atópica	7 (46,6%)	5 (33,4%)	3 (20%)	

período de acompanhamento por uma nutricionista igual ou inferior a seis meses, 13 (59,1%) revelaram qualidade de vida “boa”, oito (36,4%) “regular”, e um (4,5%) “ruim”. Naqueles com tempo de acompanhamento entre seis e 12 meses, três pacientes (33,3%) apresentaram qualidade de vida “boa”, quatro (44,5%) “regular”, e dois (22,2%) “ruim”. Por fim, três pacientes com tempo superior a 12 meses revelaram qualidade de vida “boa”, seis (54,6%) classificaram-se como “regular”, e dois (18,2%) como “ruim” (Tabela 5).

A alergia IgE mediada foi identificada em 39 pacientes, sendo que 12 deles (30,8%) revelaram qualidade de vida “boa”, 19 (48,7%) “regular” e oito

(20,5%) “ruim”. Já dos 20 pacientes com alergia não mediada por IgE, 11 (55,0%) apresentaram-se com qualidade de vida “boa”, e nove (45,0%) “regular”. Finalmente, dos 18 pacientes com alergia mista, oito (44,4%) apresentaram qualidade de vida “boa”, cinco (27,8%) “regular”, e cinco (27,8%) “ruim”. Não se observou associação estatisticamente significativa entre as variáveis “qualidade de vida” e “tipo de alergia alimentar” (Tabela 7).

A apresentação clínica do quadro alérgico foi outra variável analisada, obtendo-se os seguintes resultados: 12 pacientes com proctite (15,6%), com sete pacientes (58,4%) revelando qualidade de vida

Tabela 4

Relação entre o período de tempo de acompanhamento e qualidade de vida (QV)

	< 6 meses	6-12 meses	>12 meses
QV Boa	19 (47,5%)	6 (40%)	6 (27,3%)
QV Regular	15 (37,5%)	6 (40%)	12 (54,5%)
QV Ruim	6 (15%)	3 (20%)	4 (18,2%)
Total	40 (52%)	15 (19,5%)	22 (28,5%)
Valor p		0,602	

Tabela 5

Tempo de acompanhamento com nutricionista e qualidade de vida (QV)

	< 6 meses	6-12 meses	>12 meses
QV Boa	13 (59,1%)	3 (33,3%)	3 (27,2%)
QV Regular	8 (36,4%)	4 (44,5%)	6 (54,6%)
QV Ruim	1 (4,5%)	2 (22,2%)	2 (18,2%)
Total	22 (52,4%)	9 (21,4%)	11 (26,2%)
Total		42 (54,5%)	
Valor p		0,257	

“boa” e cinco “regular”; 8 pacientes com síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar - FPIES (10,4%), com quatro pacientes (50%) com qualidade de vida “boa” e quatro (50%) “regular”; 3 pacientes com esofagite eosinofílica (3,9%), dentre os quais um (25%) apresentou qualidade de vida “boa” e dois (75%) “ruim”; 39 pacientes com alergia IgE mediada propriamente dita (50,6%), dos quais 12 (30,8%) revelaram qualidade de vida “boa”, 19 (48,7%) “regular”, e oito (20,5%) “ruim”; 31 pacientes com dermatite atópica (40,2%), com 13 (41,9%) apresentando qualidade de vida “boa”, 13 (41,9%) “regular”, e cinco (16,2%) “ruim”; 15 pacientes com dermatite atópica como

manifestação única (19,5%), sete destes (46,68%) cursaram com qualidade de vida “boa”, cinco (33,4%) “regular”, e três (20%) “ruim”. Também não foi observada associação estatisticamente significativa entre as variáveis “qualidade de vida” e “apresentação clínica da alergia alimentar” (Tabela 8).

Kits de Adrenalina® foram prescritos para 26 (66,66%) dos 39 pacientes com alergia IgE mediada. Destes, oito (30,8%) apresentaram qualidade de vida “boa”, 13 (50%) “regular”, e cinco (19,2%) “ruim”. Mais uma vez não foi observada associação estatisticamente significativa entre as variáveis analisadas (Tabela 9).

Tabela 6

Relação entre acompanhamento por uma nutricionista e qualidade de vida (QV)

	Acompanha com nutricionista	Não acompanha com nutricionista
QV Boa	19 (45,2%)	12 (34,3%)
QV Regular	18 (42,9%)	15 (42,9%)
QV Ruim	5 (11,9%)	8 (22,8%)
Total	22 (52,4%)	9 (21,4%)
Valor p	0,382	

Tabela 7

Relação entre fisiopatologia da alergia alimentar e qualidade de vida (QV)

	Alergia IgE mediada	Alergia não-mediada por IgE	Alergia mista
QV Boa	12 (30,8%)	11 (55,0%)	8 (44,4%)
QV Regular	19 (48,7%)	9 (45,0%)	5 (27,8%)
QV Ruim	8 (20,5%)	2 (22,2%)	5 (27,8%)
Total	39 (50,6 %)	20 (26,0%)	18 (23,4%)
Valor p	0,082		

Tabela 8

Relação entre diagnóstico de alergia alimentar e qualidade de vida (QV)

	Proctite	FPIES	Esofagite eosinofílica	Alergia IgE mediada	Dermatite atópica	Dermatite atópica como manifestação única
QV Boa	7 (58,4%)	4 (50%)	1 (25%)	12 (30,8%)	13 (41,9%)	7 (46,68%)
QV Regular	5 (41,6%)	4 (50%)	0	19 (48,7%)	13 (41,9%)	5 (33,4%)
QV Ruim	0	0	2 (75%)	8 (20,5%)	5 (16,2%)	3 (20%)
Total	12 (15,6%)	8 (10,4%)	3 (3,9%)	39 (50,6%)	31 (40,2%)	15 (19,5%)
Valor p			0,232			

FPIES = síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar.

Observa-se ainda que a maior parte dos pacientes analisados eram acompanhados no Serviço por um período inferior a seis meses, revelando qualidade de vida “boa”. Já a maioria dos pacientes acompanhados por período superior a 12 meses consideraram sua qualidade de vida “regular”. Do total de pacientes, aproximadamente metade (50%) fazia acompanhamento com nutricionista, em sua maioria por tempo inferior a seis meses, e revelaram qualidade de vida “boa”.

Quando se analisa os pacientes em relação ao tipo de alergia alimentar, tem-se que aproximadamente 50% apresentavam alergia IgE mediada, com qualidade de vida “regular”. Já aqueles com alergia não mediada por IgE ou mista revelaram, em sua maioria, qualidade de vida “boa”. A alergia IgE mediada e a dermatite atópica foram os principais tipos de apresentação clínica de alergia alimentar identificados, com qualidade de vida variando entre “boa” e “regular”, mesmo nas demais apresentações

Tabela 9Relação entre prescrição de *kit* de Adrenalina® para pacientes com alergia IgE mediada

	Recebeu <i>Kit</i> de adrenalina®
Qualidade de vida boa	8 (30,8%)
Qualidade de vida regular	13 (50%)
Qualidade de vida ruim	5 (19,2%)
Total	26 (66,66%)
Valor p	0,503

clínicas. Dentre os que receberam prescrição de *kits* de Adrenalina®, a qualidade de vida “regular” foi a mais prevalente.

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre nenhuma das variáveis analisadas e a qualidade de vida dos pacientes em estudo.

Discussão

A qualidade de vida das crianças com diagnóstico de alergia alimentar vem sendo objeto de estudos nos últimos anos, o que levou ao desenvolvimento de muitos questionários como ferramenta de avaliação do impacto da doença e de seu tratamento no indivíduo e naqueles que o cercam.

Questionários genéricos são aqueles que avaliam a qualidade de vida associada à saúde utilizando quatro domínios básicos (físico, psicológico, relações sociais e ambiente). São ferramentas que permitem comparações entre grupos diferentes, constituídos tanto por indivíduos saudáveis como por portadores de doenças diversas^{13,14}. Avery e cols., por exemplo, compararam um grupo de crianças alérgicas a amendoim com outro grupo composto por crianças portadoras de diabetes mellitus dependentes de insulina. Observou-se maior incidência e níveis (intensidade) mais elevados de ansiedade nos componentes do grupo “alérgicos a amendoim”¹⁵. Calsbeek¹⁶, por sua vez, comparou 98 indivíduos com alergia alimentar com outros 758 portadores de doenças gastrointestinais crônicas, verificando que crianças e adolescentes do primeiro grupo sofreram um impacto diário maior na escola e em suas atividades recreativas quando comparadas com os pacientes com outras doenças digestivas não alérgicas. Estudo conduzido na Holanda também comparou escores gerais de qualidade de vida entre indivíduos com alergia alimentar, síndrome do intestino irritável, diabetes mellitus, artrite reumatoide e asma. O grupo com alergia alimentar revelou pior qualidade de vida em relação aos pacientes com diabetes mellitus, e qualidade de vida superior àqueles com asma, artrite reumatoide e síndrome do intestino irritável¹⁶.

Os resultados dos estudos baseados em avaliação genérica de qualidade de vida sugerem que os efeitos emocionais observados em pacientes com alergia alimentar são difíceis de se comparar com os de indivíduos portadores de outras doenças crônicas. Características distintas do paciente com alergia alimentar podem levar a graus mais elevados de ansiedade, mas parecem causar, no entanto, menor impacto na socialização desses indivíduos

quando comparados àqueles com doença crônica não episódica^{5,17}.

Estudos baseados em fatores específicos de qualidade de vida na alergia alimentar, por sua vez, evidenciam fatores capazes de impactar o dia a dia do paciente, tais como a prescrição de Adrenalina®, a história de anafilaxia e a percepção de responsabilidade em cuidar de sua própria saúde. Nesse sentido, DunnGalvin e cols.⁹ desenvolveram dois questionários de qualidade de vida, sendo um deles destinado a crianças de 0 a 12 anos e o segundo para pacientes de 12 a 18 anos. Os questionários foram confeccionados na Universidade College Cork, na Irlanda, a partir de cinco etapas: a primeira compreendeu a enumeração de itens e conteúdos que captam precisamente as preocupações dos pais, o que foi possível a partir de pesquisas a grupos de apoio, escuta de especialistas e revisão da literatura; em seguida aplicou-se a metodologia de impacto clínico para reduzir o número de itens do questionário, através da avaliação da frequência (número de pais endossando cada item em particular), da importância (média das notas dadas pelos pais para cada questão) e da importância global (frequência vs. importância) de cada item avaliado; na terceira etapa, os itens foram submetidos a análises para se definir as escalas dos questionários, os quais foram divididos em três domínios diferentes (de acordo com a abordagem): impacto emocional, ansiedade alimentar e limitações sociais e dietéticas; na etapa 4, validação do questionário, foram usados o Questionário de Saúde da Criança e a Medida Independente de Alergia Alimentar; por fim, a quinta e última etapa caracterizou-se pela validação cultural, com a aplicação do questionário nos pacientes da Universidade Duke nos Estados Unidos^{9,18}.

A importância da atuação multidisciplinar (pediatra, alergista, nutricionista e psicólogo) no tratamento da alergia alimentar vem sendo progressivamente evidenciada¹⁹. Destaca-se aqui o papel do nutricionista na busca de melhor qualidade de vida para pacientes, seus familiares e/ou cuidadores^{9,20,21}. Para a Sociedade Italiana de Nutrição Pediátrica, assim como para a Sociedade Italiana de Alergia e Imunologia Pediátrica, é essencial que as crianças submetidas a dietas de exclusão sejam acompanhadas regularmente pelo nutricionista¹⁹, com reavaliações periódicas programadas para se checar as necessidades nutricionais, as adaptações impostas pela idade e a adesão à dieta¹⁹. O plano de seguimento deve ser estabelecido com base na idade

e no padrão de crescimento²². O nutricionista tem, assim, papel central, a fim de suprir os nutrientes cuja restrição foi imposta pela dieta (lembrando que cada faixa etária exige uma atenção especial para determinado nutriente), além de auxiliar os pais nos preparos das refeições, o que diminui a ansiedade e melhora a qualidade de vida²².

A alergia alimentar pode também desencadear distúrbios psicológicos nos pacientes e em seus familiares²³. O receio constante de reações anafiláticas e a necessidade de vigilância para se prevenir exposições a alérgenos geram tensão e são preditores de angústia⁷. Ravid e cols. demonstraram que tais pacientes e suas famílias são frequentemente mais ansiosos e angustiados e têm pior qualidade de vida em relação à população geral⁵.

Buscou-se assim, neste estudo, determinar a qualidade de vida e traçar o perfil psicológico dos pacientes nele incluídos. No que se refere à qualidade de vida, não foi observada uma associação estatisticamente significativa com as variáveis analisadas, o que difere de dados publicados internacionalmente, que revelam associação entre o acompanhamento com nutricionista, a prescrição e treinamento do uso de Adrenalina® e o tempo de acompanhamento no serviço com um aprimoramento na qualidade de vida do paciente com alergia alimentar. O pequeno tamanho da amostra estudada (77 pacientes), bem como o seu curto período de seguimento e consequentemente o número de vezes que o questionário foi preenchido, poderia justificar essa divergência de resultados e realçam a necessidade de expansão da oferta de suporte nutricional prolongado aos pacientes acompanhados no Ambulatório de Alergia Alimentar do Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII)- FHEMIG.

Nosso estudo também não avaliou se a qualidade de vida variava de acordo com o alimento em questão e se alergia a múltiplos alimentos poderia influenciar negativamente na qualidade de vida.

Ficou claro também, a partir deste estudo, a necessidade por suporte psicológico dos pacientes do referido Ambulatório, que, infelizmente, não conta com tal Serviço. De acordo com os dados disponíveis, essa carência parece contribuir para que 59,7% dos indivíduos analisados tenham qualidade de vida regular ou ruim.

Conclusão

O questionário de qualidade de vida é uma importante ferramenta de monitoramento de pacientes com diagnóstico de alergia alimentar, uma vez que permite individualizar seu perfil e evidenciar fatores que impactam negativamente no bem estar cotidiano.

Apesar de trabalhos publicados apontarem associação direta entre determinadas variáveis e a melhora da qualidade de vida dos indivíduos em questão, o presente estudo não constatou o mesmo, mas ficou evidente a necessidade de maior suporte psicológico aos pacientes acompanhados no Ambulatório de Alergia Alimentar do Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII)- FHEMIG.

Estudos envolvendo populações maiores e por tempo prolongado de acompanhamento deverão ser estimulados, buscando-se explorar e mesmo identificar outras variáveis capazes de aprimorar as intervenções terapêuticas e, consequentemente, a qualidade de vida de crianças portadoras de alergia alimentar.

Anexo 3

Folhas de respostas

ANEXO 3

QQV Folha de Respostas (0-3 anos)

1. Impacto emocional Domínio		2. Ansiedade alimentar Domínio		3. Limitações sociais e dietéticas Domínio	
Pergunta	Ponto (0-6)	Pergunta	Ponto (0-6)	Pergunta	Ponto (0-6)
Coloque os pontos de cada pergunta abaixo		Coloque os pontos de cada pergunta abaixo		Coloque os pontos de cada pergunta abaixo	
Q. 2		Q. 1		Q. 3	
Q. 6		Q. 4		Q. 8	
Q. 7		Q. 5		Q. 12	
Q. 9				Q. 13	
Q. 10				Q. 14	
Q. 11					
Total		Total		Total	
Total / 6 = Pontos do domínio impacto emocional (IE)		Total / 3 = Pontos do domínio ansiedade alimentar (AA)		Total / 5 = pontos do domínio limitações sociais e dietéticas (LSD)	
Pontos do domínio IE=		Pontos do domínio AA=		Pontos do domínio LSD =	

QQV Score final = (Pontos do domínio IE+ Pontos do domínio AA+Ponto do domínio LSD) / 3

QQV Score final = (____ + ____ + ____) / 3 = ____

QQV Folha de Respostas (4-6 anos)

1. Impacto emocional Domínio		2. Ansiedade alimentar Domínio		3. Limitações sociais e dietéticas Domínio	
Pergunta	Ponto (0-6)	Pergunta	Ponto (0-6)	Pergunta	Ponto (0-6)
Coloque os pontos de cada pergunta abaixo		Coloque os pontos de cada pergunta abaixo		Coloque os pontos de cada pergunta abaixo	
Q. 2		Q. 1		Q. 3	
Q. 6		Q. 4		Q. 8	
Q. 7		Q. 5		Q. 12	
Q. 9		Q. 16		Q. 13	
Q. 10		Q. 17		Q. 14	
Q. 11		Q. 20		Q. 15	
Q. 23		Q. 21		Q. 18	
Q. 24				Q. 19	
Q. 25				Q. 22	
Q. 26					
Total		Total		Total	
Total / 10 = Pontos do domínio impacto emocional (IE)		Total / 7 = Pontos do domínio ansiedade alimentar (AA)		Total / 9 = pontos do domínio limitações sociais e dietéticas (LSD)	
Pontos do domínio IE=		Pontos do domínio AA=		Pontos do domínio LSD =	

QQV Score final = (Pontos do domínio IE+ Pontos do domínio AA+Ponto do domínio LSD) / 3

QQV Score final = (____ + ____ + ____) / 3 = ____

QQV Folha de Respostas (7-12 anos)

Impacto Emocional Domínio		Ansiedade alimentar Domínio		Limitações sociais e dietéticas Domínio	
Pergunta	Ponto (0-6)	Pergunta	Ponto (0-6)	Pergunta	Ponto (0-6)
Coloque os pontos de cada pergunta abaixo		Coloque os pontos de cada pergunta abaixo		Coloque os pontos de cada pergunta abaixo	
Q. 2		Q. 1		Q. 3	
Q. 6		Q. 4		Q. 8	
Q. 7		Q. 5		Q. 12	
Q. 9		Q. 16		Q. 13	
Q. 10		Q. 17		Q. 14	
Q. 11		Q. 20		Q. 15	
Q. 23		Q. 21		Q. 18	
Q. 24		Q. 29		Q. 19	
Q. 25				Q. 22	
Q. 26					
Q. 27					
Q. 28					
Q. 30					
Total		Total		Total	
Total / 13 = Pontos do domínio impacto emocional (IE)		Total / 8 = Pontos do domínio ansiedade alimentar (AA)		Total / 9 = pontos do domínio limitações sociais e dietéticas (LSD)	
Pontos do domínio IE=		Pontos do domínio AA=		Pontos do domínio LSD =	

QQV Score final = (Pontos do domínio IE+ Pontos do domínio AA+Ponto do domínio LSD) / 3

QQV Score final = (____ + ____ + ____) / 3 = ____

QQV Folha de Respostas (12-18 anos)

1. Impacto emocional Domínio		2. Ansiedade alimentar Domínio		3. Limitações sociais e dietéticas Domínio	
Pergunta	Ponto (0-6)	Pergunta	Ponto (0-6)	Pergunta	Ponto (0-6)
Coloque os pontos de cada pergunta abaixo		Coloque os pontos de cada pergunta abaixo		Coloque os pontos de cada pergunta abaixo	
Q. 2		Q. 1		Q. 3	
Q. 6		Q. 4		Q. 8	
Q. 7		Q. 5		Q. 12	
Q. 9		Q. 17		Q. 13	
Q. 10		Q. 18		Q. 14	
Q. 11		Q. 20		Q. 15	
Q. 24		Q. 22		Q. 16	
Q. 25		Q. 30		Q. 19	
Q. 26				Q. 21	
Q. 27				Q. 23	
Q. 28				Q. 31	
Q. 29					
Q. 32					
Total		Total		Total	
Total / 13 = Pontos do domínio impacto emocional (IE)		Total / 8 = Pontos do domínio ansiedade alimentar (AA)		Total / 11 = pontos do domínio limitações sociais e dietéticas (LSD)	
Pontos do domínio IE=		Pontos do domínio AA=		Pontos do domínio LSD =	

QQV Score final = (Pontos do domínio IE+ Pontos do domínio AA+Ponto do domínio LSD) / 3

QQV Score final = (____ + ____ + ____) / 3 = ____

Referências

- Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity*. 2017 Jul 18;47(1):32-50. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.004.
- da Silva RT, de Silva ATPF, de Oliveira NC, de Oliveira MVL, de Souza Mendonça JJ. Alergias alimentares na infância: sistema imunológico e fatores envolvidos. *Brazilian Journal of Development*. 2020;6(9):66324-66342.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
- Itschul AS, Scherrer DL, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Manufacturing and labeling issues for commercial products: relevance to food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Sep;108(3):468. doi: 10.1067/mai.2001.117794.
- Ravid NL, Annunziato RA, Ambrose MA, Chuang K, Mullarkey C, Sicherer SH, et al. Mental health and quality-of-life concerns related to the burden of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 Feb;32(1):83-95. doi: 10.1016/j.iac.2011.11.005.
- Ostblom E, Egmar AC, Gardulf A, Lilja G, Wickman M. The impact of food hypersensitivity reported in 9-year-old children by their parents on health-related quality of life. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):211-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01559.x.
- Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy*. 2010 Aug;65(8):933-45. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02342.x.
- Thörnqvist V, Middelveld R, Wai HM, Ballardini N, Nilsson E, Strömquist J, et al. Health-related quality of life worsens by school age amongst children with food allergy. *Clin Transl Allergy*. 2019 Feb 7;9:10. doi: 10.1186/s13601-019-0244-0.
- DunnGalvin A, de BlokFlokstra BM, Burks AW, Dubois AE, Hourihane JO. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultural validity. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jun;38(6):977-86. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02978.x.
- Koot H, Wallander J. Quality of Life in Child and Adolescent Illness: Theoretical and Developmental Issues in Quality of Life for Children and Adolescents [E-book]. 1ª ed. Reino Unido: Routledge; 2001. 26 p. ISBN: 9781315800592.
- Cohen BL, Noone S, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Nov;114(5):1159-63. doi: 10.1016/j.jaci.2004.08.007.
- Higginson IJ, Carr AJ, Carr AJ, Higginson IJ, Robinson PG. The clinical utility of quality of life measures. In *Quality of life*. London: BMJ Books. 2003. p. 63-78.
- Valentine AZ, Knibb RC. Exploring quality of life in families of children living with and without a severe food allergy. *Appetite*. 2011 Oct;57(2):467-74. doi: 10.1016/j.appet.2011.06.007.
- Mendonça RB, Solé D, DunnGalvin A, Len CA, Sarni ROS. Evaluation of the measurement properties of the Brazilian version of two quality-of-life questionnaires in food allergy - for children and their parents. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(5):600-6. doi:10.1016/j.jpmed.2019.04.005.
- Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Oct;14(5):378-82. doi: 10.1034/j.1399-3038.2003.00072.x.
- Calsbeek H, Rijken M, Bekkers MJ, Dekker J, van Berge Henegouwen GP. School and leisure activities in adolescents and young adults with chronic digestive disorders: impact of burden of disease. *Int J Behav Med*. 2006;13(2):121-30. doi: 10.1207/s15327558ijbm1302_3.
- Awasthi S, Agnihotri K, Chandra H, Singh U, Thakur S. Assessment of Health-Related Quality of Life in school-going adolescents: validation of PedsQL instrument and comparison with WHOQOL-BREF. *Natl Med J India*. 2012 Mar-Apr;25(2):74-9.
- van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Schouten JP, DunnGalvin A, et al. Test-retest reliability of the Food Allergy Quality of Life Questionnaires (FAQLQ) for children, adolescents and adults. *Qual Life Res*. 2009 Mar;18(2):245-51. doi: 10.1007/s11136-008-9434-2.
- Giovannini M, D'Auria E, Caffarelli C, Verduci E, Barberi S, Indinnimeo L, et al. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. *Ital J Pediatr*. 2014 Jan 3;40:1. doi: 10.1186/1824-7288-40-1.
- Teufel M, Biedermann T, Rapps N, Hausteiner C, Henningsen P, Enck P, et al. Psychological burden of food allergy. *World J Gastroenterol*. 2007 Jul 7;13(25):3456-65. doi: 10.3748/wjg.v13.i25.3456.
- Klennert MD, Robinson JL. Addressing the psychological needs of families of food-allergic children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008 May;8(3):195-200. doi: 10.1007/s11882-008-0033-7.
- Mazzocchi A, Venter C, Maslin K, Agostoni C. The Role of Nutritional Aspects in Food Allergy: Prevention and Management. *Nutrients*. 2017 Aug 9;9(8):850. doi: 10.3390/nu9080850.
- Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Dec;87(6):461-4. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62258-2.

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

Correspondência:
Wilson Rocha Filho
E-mail: wrocha2227@gmail.com

Rinite vasomotora e rinorreia: um possível papel para o efeito anticolinérgico da amitriptilina

Vasomotor rhinitis and rhinorrhea: a possible role for the anticholinergic effect of amitriptyline

Francisco Machado Vieira¹

RESUMO

Introdução: A rinite vasomotora (RVM), também denominada idiopática, é um tipo de rinite não alérgica. Pode ser muitas vezes ativada por mudanças de temperatura, especialmente com o ar frio e outras irritantes de vias aéreas. A dosagem de IgE e o citograma nasal são normais, e os testes de inalantes são negativos. A etiologia pode estar associada à desregulação de nervos simpáticos e parassimpáticos da mucosa nasal, onde aumenta a rinorreia e a obstrução nasal. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da amitriptilina no controle da rinorreia vasomotora. **Método:** Através de estudo retrospectivo, avaliaram-se pacientes com RVM (n = 110), no qual um grupo de n = 12 (11%) apresentava rinorreia profusa há mais de um ano, não controlada, na sua totalidade, com corticosteroide nasal. Usou-se a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, com intensa atividade anticolinérgica com dose de 25 mg/50 mg diária para a rinorreia nesses pacientes. **Resultados:** Foram avaliados através de uma escala de sintomas (modificada de Wilson AM): 0 = ausente, 1 = leve, bem tolerado, 2 = desconforto interferindo com a concentração, 3 = forte intensidade interferindo no sono e na concentração. Dez pacientes catalogados apresentaram sintomas no grau 3, e dois, no grau 2. A pontuação foi reduzida para grau 0-1 após 4-6 semanas com o uso de amitriptilina por sintomas reflexivos matinais e noturnos. **Conclusão:** Futuros estudos controlados e com maior número de pacientes seriam necessários para confirmação do efeito farmacológico da amitriptilina na rinorreia da RVM.

Descritores: Rinite vasomotora, amitriptilina, rinorreia.

ABSTRACT

Background: Vasomotor rhinitis (VMR), also referred to as idiopathic rhinitis, is a type of nonallergic rhinitis. It can often be triggered by changes in temperature, especially with cold air and other airway irritants. Immunoglobulin E (IgE) levels and nasal cytograms are normal, and inhalant skin tests are negative. The etiology may be associated with dysregulation of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the nasal mucosa, with increased rhinorrhea and nasal obstruction. **Objective:** To evaluate the efficacy of amitriptyline in the control of VMR-related rhinorrhea. **Method:** We retrospectively evaluated 110 patients with VMR, of whom 12 (11%) had profuse rhinorrhea for more than 1 year, not completely controlled with nasal corticosteroids. In these 12 patients, rhinorrhea was treated with amitriptyline, a tricyclic antidepressant with intense anticholinergic activity, at a daily dose of 25 mg/50 mg. **Results:** Patients were evaluated using a symptom scale (modified from Wilson AM): 0 = absent; 1 = mild, well tolerated; 2 = discomfort interfering with concentration; and 3 = severe intensity interfering with sleep and concentration. Ten patients had grade 3 symptoms, and 2 had grade 2 symptoms. The score decreased to grade 0-1 after 4-6 weeks of amitriptyline use for reflex symptoms in the morning and at night. **Conclusion:** Further controlled studies with a larger sample size are needed to confirm the pharmacological effect of amitriptyline on VMR-related rhinorrhea.

Keywords: Vasomotor rhinitis, amitriptyline, rhinorrhea.

Introdução

A rinite vasomotora (RVM) é um tipo de rinite não alérgica, podendo apresentar caráter agudo ou crônico. Pode ser, muitas vezes, desencadeada por mudan-

ças de temperatura e umidade, especialmente com o ar frio e seco, com irritantes de vias aéreas, odores fortes, incluindo fumaça de cigarro e o exercício¹.

1. Clínica de Alergia e Imunologia, Caxias do Sul, RS, Brasil. ASBAI - Departamento Científico de Alergia Ocular.

Submetido em: 23/12/2021, aceito em: 13/07/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):404-8.

A RVM é, muitas vezes, um diagnóstico de exclusão, sendo frequentemente referida como “rinite idiopática”^{1,2}. Essa denominação parece ser mais adequada do que RVM, devido ao fato de seus desencadeantes serem inespecíficos, e seu mecanismo, não elucidado. A história familiar para alergia, assim como a pesquisa de IgE específica para alérgenos, são negativos. A dosagem de IgE sérica total é normal, bem como o citograma nasal, que mostra pouco ou nenhum eosinófilo².

Embora a etiologia da RVM não seja bem compreendida, acredita-se que esteja associada à desregulação dos nervos simpáticos, parassimpáticos e nociceptivos, presentes na mucosa nasal. O sistema nervoso parassimpático apresenta um importante papel na resposta aos estímulos externos. O desequilíbrio entre os mediadores resulta em um aumento da permeabilidade vascular e da secreção de muco das glândulas nasais submucosas³. A acetilcolina é o neurotransmissor parassimpático primário que regula a secreção de muco e a rinorreia.

A sigla RVM é proposta por alguns autores e continua citada na prática clínica e mantida neste texto, e não “rinite idiopática”. Este termo é o recomendado pelo IV Consenso Brasileiro sobre rinites, como poderia ser preconizada (2017). Entretanto, nem sempre é aceito por outros autores, já que pode haver presença de eosinófilos e mastócitos, mantendo o termo RVM⁴.

A RVM é a forma mais comum de rinite não alérgica, comprometendo aproximadamente 71% dessas. É estimada uma prevalência mundial superior a 200 milhões de pessoas, embora possa ser citada a fragilidade dos estudos epidemiológicos⁵.

A RVM tende a iniciar na idade adulta, basicamente entre 30-60 anos. A frequência é maior no sexo feminino (58%-71%), sendo que seu curso pode perdurar pelo resto da vida⁵⁻⁷.

A rinorreia profusa, se não controlada adequadamente com a terapêutica, pode alterar as condições de vida do paciente tanto no aspecto físico quanto no psicossocial.

Os sintomas de RVM são variáveis, consistindo, principalmente, de obstrução nasal e de uma aumentada secreção hialina, gotejamento nasal posterior e coriza de forma intermitente. Pode haver dois subtipos, sendo que um predomina na obstrução nasal, e o outro na coriza profusa². Os espirros e o prurido são menos comuns, enquanto a tosse pode aparecer como outro componente importante^{2,4}.

A RVM possui como um dos fatores desencadeantes as mudanças climáticas, incluindo o ar frio. No Brasil, estima-se uma melhor observação e um possível aumento da prevalência no Sul, por um inverno rigoroso de baixas temperaturas, seguido por uma primavera com período prolongado de manhãs e noites frias.

A terapêutica deveria ser baseada conforme a apresentação dos sintomas apresentados pelo paciente. Pode ser usada uma combinação de corticosteroide tópico e por anti-histamínico anti-H1, como a azelastina, sob a forma de *spray*, onde predomina a rinorreia/obstrução nasal e, quando a rinorreia é predominante, o uso de Brometo de ipratropium (BI), um agente anticolinérgico, estaria recomendado⁸.

A amitriptilina é uma medicação aprovada para o tratamento da depressão em adultos. É um antidepressivo tricíclico, possuindo alta afinidade para a ligação de receptores alfa adrenérgicos aos de histamina (H1) e muscarínicos (M1). Possui uma meia-vida entre 10h-28h, sendo metabolizada em nortriptilina⁹. Entre seus efeitos anticolinérgicos, pode-se incluir: visão embaçada, boca seca, taquicardia, glaucoma de ângulo fechado e retenção urinária. Esse efeito anticolinérgico pode ser útil, sendo citado em bula para o tratamento da enurese. Pela atividade farmacológica da amitriptilina poderia se especular o seu uso na rinorreia de difícil controle, *out off label*, ou seja, onde não consta em bula.

O objetivo principal foi verificar e analisar seu uso em estudo retrospectivo naqueles pacientes em que o corticosteroide nasal não produziu efeito na rinorreia, associada à rinite vasomotora.

Drogas anticolinérgicas em rinite não alérgica

Agentes anticolinérgicos bloqueiam a ligação de acetilcolina em receptores muscarínicos. Essas drogas podem ser usadas na forma tópica ou sistêmica⁴. O sistema nervoso parassimpático contribui para a fisiopatologia de múltiplas formas de rinite, e sua estimulação leva à ativação glandular que produz secreção nasal aquosa, traduzida por rinorreia anterior e a posterior¹.

Foi demonstrado que a via de sinalização nociceptiva TRPV1 (subfamília de canal de cátions) e a substância P, são suprarreguladas na rinite idiopática, e reduzido pelo tratamento com capsaicina na mucosa nasal¹⁰.

O BI por sua atividade anticolinérgica, usado sob a forma de *spray*, é aprovado para o tratamento da coriza, na rinite alérgica e não alérgica^{11,12}. Encontrase, há vários anos, ausente do mercado brasileiro.

A solução de Cloridrato de azelastina, em *spray* nasal a 0,1%, é um anti-histamínico de segunda geração que possui um efeito farmacológico em mediadores de inflamação. Melhora tanto os sintomas de rinite alérgica quanto os da RVM⁴. Aumenta a efetividade no alívio dos sintomas, quando associada ao *spray* nasal de fluticasona¹³.

Os anti-histamínicos orais de primeira geração são pouco seletivos para os receptores H-1 e podem causar efeitos anticolinérgicos ao bloquear os receptores muscarínicos, este efeito poderia ser útil na RVM. Entretanto, atravessam a barreira hematoencefálica, onde pode ocorrer sedação, influência nas atividades diárias, podendo interferir com a qualidade de vida¹⁴.

O uso da amitriptilina poderia ser uma droga para testar resultados no possível controle da rinorreia aquosa da RVM.

Pacientes e métodos

Avaliou-se por meio de uma revisão retrospectiva, a análise de prontuários clínicos de um grupo de n = 10 pacientes (de 2003-2021), com diagnóstico de RVM em Clínica de Alergia e Imunologia, localizada em Caxias do Sul, RS. O diagnóstico baseou-se na história clínica característica, rinoscopia anterior (exame da mucosa, septo e conchas nasais), associados aos testes de punctura para alérgenos inalantes quando foram considerados negativos. Os alérgenos incluídos no painel do teste foram: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, epitélio de cão e gato, *Penicillium*, *Cladosporium*, pólen de *Lolium*, gramíneas mix, controlados por solução salina e histamina (10 mg/mL).

Selecionou-se um grupo de 12 pacientes com RVM, avaliados pela primeira vez, oriundos de diversas clínicas, portando sintomas a mais de um ano. A idade variou entre 26 e 80 anos, com uma média de 54 anos, sendo predominante o sexo masculino, com sete pacientes. O sintoma principal foi uma rinorreia profusa intermitente, mencionada como não controlada com o uso diário de corticosteroide nasal durante meses.

Estabeleceu-se, em relação à rinorreia, uma escala de sintomas adaptada com pontuação, que variou

desde 0 (zero) = ausência; 1 = leve bem tolerado, sem interferir no sono e em atividades diárias; 2 = desconforto, interferindo apenas em atividades que exigem concentração; 3 = forte intensidade, que pode impedir o sono e atividade diárias¹⁴. Dez pacientes foram catalogados por pontuação como grau 3, e dois no grau 2. A obstrução nasal foi considerada ausente ou leve em 11 pacientes (grau 0-1), ou seja, em 92% do total estudado.

Foi administrada amitriptilina em doses variando entre 25 mg e 50 mg/dia, usadas à noite. Excluiu-se fatores de risco como aqueles com histórico de convulsão, função hepática comprometida, retenção urinária, glaucoma de ângulo estreito ou pressão intraocular aumentada e distúrbios cardiovasculares.

A amitriptilina foi administrada por um período entre 4-6 semanas e, posteriormente, com a revisão médica presencial por 8 semanas consecutivas. Os pacientes receberam informações sobre o medicamento, incluindo seus prováveis efeitos secundários previsíveis, tais como secura da boca, diminuição da saliva e uma possível sedação.

Houve a informação e o consentimento de que usariam um medicamento para tentar controlar sua “incômoda e persistente rinorreia”, haja vista que não constava em bula essa indicação.

Resultados

Dentro do grupo estudado (n = 12), os pacientes apresentavam sintomas de rinorreia aquosa profusa, distribuídos entre os graus 3 em dez pacientes, e grau 2 em dois pacientes.

Após 4-6 semanas com uso de a amitriptilina 25 mg/50 mg/dia, houve uma significativa diminuição tanto da rinorreia aquosa quanto do gotejamento pós-nasal. A pontuação da escala de sintomas foi reduzida para os graus (0-1), conforme os sintomas reflexivos matinais e noturnos⁶.

Dois pacientes foram excluídos do estudo por apresentarem, como efeitos adversos, obstipação intestinal (um) e outro taquicardia e arritmia.

Leve sonolência diurna foi constatada naqueles com doses de 50 mg/dia, com diminuição na medida da progressão do tratamento, e ser restringido o uso para o início da noite.

Os resultados estão expressos na Tabela 1.

Discussão

Os corticosteroides intranasais são efetivos para o tratamento de muitas formas de rinite não alérgica, incluindo aquelas com rinite eosinofílica não alérgica⁴. O fato de todos os pacientes do estudo haver anteriormente usado corticosteroide nasal, exclui a possibilidade de diagnóstico de rinite eosinofílica não alérgica, que poderia ser um viés na seleção dos pacientes. O furoato de fluticasona não foi efetivo em tratar o subgrupo induzindo sintomas por mudanças temperatura/frio. Foi sugerido que pode haver um distinto grupo de pacientes com RVM que seja refratário aos corticosteroides¹⁵. Esse fato coincide com o subgrupo incluído no estudo, em que 11% de um total de 110 pacientes apresentando RVM,

a rinorreia profusa não foi controlada com o uso de corticosteroides intranasais por meses.

A ausência no mercado brasileiro de um anticolinérgico como BI sob a forma de *spray*, ocorreu durante o período estudado. O mesmo ocorreu de forma intermitente com a azelastina intranasal, podendo ser usada na RVM. Deve-se mencionar os anti-histamínicos de primeira geração com propriedades anticolinérgicas, entretanto sem indicação por seus efeitos secundários, como a sedação diurna.

Havia a oportunidade de se avaliar o uso de um potente anticolinérgico como a amitriptilina na rinorreia, assim como ocorre com a enurese noturna constada em bula⁹.

Tabela 1

Rinorreia na rinite vasomotora – avaliação com uso de amitriptilina (mg/dia)

Pacientes	Idade	Sexo	Sintomas pré-tratamento Rinorreia	Dose de amitriptilina Rinorreia	Sintomas pós-tratamento adversos	Eliminados por efeitos adversos
1	45	F	3	25	1	–
2	33	M	3	25	0	–
3	58	M	3	25	0	*
4	61	F	3	50	1	–
5	55	F	2	25	0	–
6	56	M	3	25	0	–
7	26	F	2	25	0	–
8	42	M	3	25	0	–
9	67	M	3	50	0	–
10	63	F	3	25	0	–
11	80	M	3	50	0	–
12	67	M	3	25	0	**

Escore dos sintomas com a pontuação:

0 = Ausência.

1 = Leve, bem tolerado, sem interferir com o sono e nas atividades diárias.

2 = Desconforto e interfere apenas naquelas atividades que exigem concentração.

3 = Forte intensidade. Pode impedir o sono e as atividades diárias.

Abreviações: – não detectado, * obstipação intestinal, ** taquicardia/arritmia.

A característica do grupo estudado foi a de não possuir ou existir a mínima obstrução nasal conforme a escala de sintomas (grupo 0-1).

Conclusão

As limitações deste estudo incluem aquelas inerentes a qualquer análise de dados retrospectivos. Em segundo lugar, o número restrito de pacientes, de um subgrupo, cujos corticosteroides não controlaram a rinorreia. Em terceiro, não foram avaliados o aspecto psicossocial, as escalas para diagnóstico da ansiedade ou depressão. A amitriptilina poderia influenciar as respostas dos sintomas reflexivos por seu efeito farmacológico nessas patologias. Deve-se considerar a amitriptilina como uma medicação de baixo custo, acessível à maioria da população, inclusive sendo distribuída pelo SUS.

Futuros estudos controlados e com maior número de pacientes seriam necessários para melhor avaliação do uso de amitriptilina na RVM, quando predomina a rinorreia.

Agradecimento

A Rodrigo Machado-Vieira, MD, PhD, MSc, professor de Psiquiatria da Universidade do Texas, Houston, EUA, pela revisão e sugestões no texto.

Referências

- Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100 (suppl 3):S1-148.
- Cruz AA, Herrerias de Campos CA, Jacob CMA, Sarinho ESC, Sakano E, Castro FFM. II Consenso Brasileiro sobre Rinites 2006. *Rev bras alerg imunopatol.* 2006;29:32-58.
- Leader P, Geiger Z. Vasomotor Rhinitis. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547704/>
- Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:721-67.
- Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2017 Nov;72(11):1657-65. doi: 10.1111/all.13200.
- Settipane RA. Epidemiology of vasomotor rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2009;2:115-8.
- Scalupa MD, Kaliner M. Non allergic rhinitis with a focus on vasomotor rhinitis, clinical importance, diferencial diagnosis and effective treatment recommendations. *World Allergy Organization Journal.* 2009;2:20-5.
- Pattanaik D, Lieberman D. Vasomotor rhinitis. *Current Allergy and Asthma reports.* 2010;10:84-91.
- Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions up dated. *Br J Pharmacol.* 2007;151:737-48.
- Gerven LV, Alpizar YA, Wouters MM, Boeckxstaens G, Talavera K, Hellings PW. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis. *Rhinitis Sinusitis, and upper airway disease.* 2014;133:1332-9.
- Mygind N, Borum P. Intranasal ipratropium: literature abstracts and comments. *Rhinology.* 1989; (suppl 9):37-44.
- Georgitis JW. The anticholinergic treatment of allergic perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:1071-6.
- Bernstein JA. Azelastine hydrochloride: A review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Current Medical and Research and Opinion.* 2007;23:2441-52.
- Beard S. Prim Care: Rinitis. 2014;41:33-46. doi 10.2016/j.pop 2013.10.005.
- Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allerg.* 2001;31(4):616-24.
- Jacobs R, Lieberman P, Kent E, Silvey M, Locantore N, Philpot E. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2009;30(2):120-7.

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

Correspondência:
Francisco Machado Vieira
E-mail: famvieira@hotmail.com



Síndrome de Melkersson-Rosenthal como diagnóstico diferencial de edema labial

Melkersson-Rosenthal syndrome as a differential diagnosis of lip swelling

Luiz Fernando Bacarini Leite¹, Gabriela Favarin Soares^{1,2}, Larissa Neves Silva^{1,2},
Andreza Gonçalves Figueira^{1,2}, Wilma Carvalho Neves Forte²

RESUMO

A síndrome de Melkersson-Rosenthal é uma condição rara caracterizada pela tríade clássica: edema orofacial, língua fissurada e paralisia facial. Pode haver apenas uma ou duas manifestações por tempo prolongado, dificultando o diagnóstico. É denominada queilite de Miescher quando a única manifestação é o edema orofacial, com histologia característica. O presente relato tem como objetivo alertar para o diagnóstico da síndrome de Melkersson-Rosenthal em casos de angioedema labial crônico, com revisão da literatura. Mulher de 40 anos apresentando edema labial desde os 23 anos de idade, sem regressão há cinco anos, sem prurido, sem desencadeantes. Observou-se língua fissurada ao exame físico. Sem alterações aos exames complementares. O edema orofacial persistente, a língua fissurada, a biópsia de lábio inferior evidenciando queilite crônica (hiperqueratose e infiltração linfocítica perivascular) e a exclusão de diagnósticos diferenciais através de exames complementares permitiram o diagnóstico da síndrome de Melkersson-Rosenthal. A paciente foi então encaminhada à Cirurgia Plástica, que orientou retirada cirúrgica do excesso labial. O diagnóstico da síndrome é essencialmente clínico. O tratamento deve ser individualizado, visando o alívio das manifestações clínicas apresentadas em cada caso. É importante o acompanhamento multiprofissional tentando minimizar danos psicológicos e melhorar o prognóstico. A síndrome de Melkersson-Rosenthal pode apresentar-se como angioedema labial crônico e língua fissurada, sem paralisia facial, podendo retardar o diagnóstico, como no presente caso. É necessária a lembrança da síndrome para o diagnóstico e conduta mais precoce, para melhor qualidade de vida destes pacientes.

Descritores: Síndrome de Melkersson-Rosenthal, angioedema, paralisia facial, alergia e imunologia.

ABSTRACT

Melkersson-Rosenthal syndrome is a rare condition characterized by the classic triad: orofacial edema, fissured tongue, and facial paralysis. Only 1 or 2 manifestations of the triad may be present for a prolonged time, making diagnosis difficult. It is called Miescher's cheilitis when the only manifestation is orofacial edema, with characteristic histology. The present report aims to alert to the diagnosis of Melkersson-Rosenthal syndrome in cases of chronic lip angioedema, with a review of the literature. A 40-year-old woman presented with lip swelling since the age of 23, with no regression of the swelling for 5 years, without pruritus or triggers. A fissured tongue was observed on physical examination. Complementary tests showed no abnormalities. Persistent orofacial edema, fissured tongue, lower lip biopsy showing chronic cheilitis (hyperkeratosis and perivascular lymphocytic infiltration) and the exclusion of differential diagnoses through complementary tests led to the diagnosis of Melkersson-Rosenthal syndrome. The patient was then referred to the Plastic Surgery Service, which recommended surgical removal of excess lip tissue. The diagnosis of the syndrome is essentially clinical. Treatment should be individualized, aiming to alleviate the clinical manifestations in each case. Multidisciplinary follow-up is important to minimize psychological damage and improve prognosis. Melkersson-Rosenthal syndrome can present as chronic lip angioedema and fissured tongue, without facial paralysis, which may delay the diagnosis, as in the present case. It is necessary to consider the syndrome to allow earlier diagnosis and management and to provide a better quality of life for these patients.

Keywords: Allergy and Immunology, angioedema, Melkersson-Rosenthal syndrome, facial paralysis.

1. Setor de Alergia e Imunodeficiências da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
2. Pós-graduação lato sensu em Alergia e Imunologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

O edema labial é uma queixa comum em consultório médico. Tal manifestação está presente em diversas doenças, alérgicas ou não. A pesquisa das causas de edema orofacial é importante para melhor tratamento e orientação do paciente.

A síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) foi descrita inicialmente, em 1928, como edema facial, por Melkersson. Em 1931, Rosenthal adicionou língua fissurada ao quadro. Em 1949, passou a ser conhecida como doença neuromucocutânea caracterizada por tríade clássica: edema orofacial, língua fissurada e paralisia facial^{1,2}. Pode apresentar apenas uma ou duas das manifestações por tempo prolongado, dificultando o diagnóstico. É denominada queilite de Miescher quando a única manifestação é o edema orofacial, com histologia característica². A patogenia da síndrome ainda é pouco conhecida, mas acredita-se que seja multifatorial, envolvendo causas alérgicas, infecciosas, autoimunes e hereditárias³⁻⁶.

O presente estudo tem como objetivo relatar o caso de paciente que recebeu o diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal após 17 anos de edema labial acentuado, com revisão da literatura, na tentativa de alertar para o diagnóstico da síndrome.

Trata-se de um estudo longitudinal clínico-laboratorial retrospectivo de prontuário, após a paciente concordar por escrito com o TCLE. Foi feita a revisão da literatura, utilizando-se como base de dados MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Google Acadêmico.

Relato de caso

Mulher de 40 anos, costureira, apresentava queixa de edema labial desde os 23 anos de idade. O edema surgia subitamente, em média a cada quatro meses, com períodos de remissão total entre as crises. Referia ter procurado serviço de saúde por várias vezes, recebendo em diferentes ocasiões tratamentos com corticosteroides orais, anti-inflamatórios não esteroidais e anti-histamínicos, porém sem melhora. Os episódios tornaram-se mais frequentes, com maior duração e sem nenhuma resposta às medicações. A paciente referia estar desestimulada pelo pouco sucesso dos tratamentos e pela recorrência dos eventos, suspendendo por completo o tratamento proposto inicialmente. Após gestação, os episódios de edema labial tornaram-se mais frequentes, até persistência contínua do quadro.

Foi então encaminhada a setor especializado de Hospital Universitário. Ao iniciar novo acompanhamento referia queixa de edema em lábios superior e inferior a 17 anos, sem períodos de remissão nos últimos cinco anos (Figura 1). Negava urticária, prurido, febre, fatores desencadeantes ou outras queixas. Negava comorbidades prévias ou história familiar de edema. Ao exame físico apresentava edema acentuado de lábios inferior e superior, assimétrico, sem hiperemia local, com sensibilidade preservada. Além do angioedema labial, ao exame foram observadas várias fissuras no dorso da língua, unidas a uma fissura central, achado que a paciente nunca havia referido.



Figura 1

Edema de lábio superior e inferior apresentado pela paciente durante 17 anos: forma mais frequente da Síndrome de Melkersson-Rosenthal

A partir da anamnese e do exame físico foram interrogadas hipóteses diagnósticas: síndrome de Melkersson-Rosenthal, angioedema hereditário, angioedema adquirido, reação adversa a anti-inflamatórios não esteroidais. Foram solicitados exames laboratoriais: CH50 320 U (VR 170-330); C3 147 mg/dL (67-149); C4 38 mg/dL (10-38); inibidor de C1 esterase quantitativo 16 mg/dL (14-30) e funcional dentro da normalidade; hemogramas normais, ausência de autoanticorpos.

Foi então solicitada biópsia de lábio inferior, cujo laudo foi: hiperqueratose, edema e infiltração linfocítica perivascular discreta, caracterizando queilite crônica. Foi indicada infiltração local com corticosteroides e uso de dapsona. A paciente recebeu poucas aplicações e fez uso da medicação oral por dois

meses de maneira irregular. Devido à falta de adesão ao tratamento e pouca melhora do quadro, deixou de comparecer às consultas. Dois anos depois retornou para seguimento no setor, mantendo edema labial permanente, além de perda ponderal, inapetência e acentuado comprometimento psicossocial, com labilidade emocional e isolamento social total.

A paciente foi direcionada ao setor de Cirurgia Plástica para avaliar possível correção cirúrgica visando melhorar sua qualidade de vida. Após avaliação, foi indicada cirurgia para retirada do excesso labial, com o que a paciente se mostrou motivada. No momento encontra-se em processo de avaliação pré-operatória, aguardando o procedimento.

Discussão

A paciente descrita apresentava edema labial há 17 anos, como queixa única. Ao ser constatada língua fissurada ao exame clínico aventou-se a hipótese de SMR, sendo solicitados exames laboratoriais para complementação da investigação. O diagnóstico da SMR é essencialmente clínico, sendo necessárias duas das três manifestações que compõem a tríade clássica para sua confirmação⁵. Em casos onde a manifestação única é o edema orofacial, a realização de biópsia é fundamental para validação diagnóstica de queilite, que é a forma monossintomática mais frequente da síndrome, denominando-se queilite granulomatosa de Miescher²⁻⁶.

A literatura descreve início das manifestações da SMR em adultos jovens, entre a segunda e a terceira décadas de vida³, como no presente relato. Sua incidência na população em geral é de 0,08%, embora acredita-se haver uma subnotificação dos casos⁴. Predomina no sexo feminino e sem predileção por etnia³. A tríade clássica de edema orofacial, paralisia facial e língua plicata/fissurada está presente em apenas 8 a 25% dos casos^{2,7}.

O edema orofacial da síndrome é indolor, assimétrico, não pruriginoso, não eritematoso, podendo acometer lábios, gengivas, língua, mento, bochechas e até mesmo a região periorbitária, sendo o lábio superior o mais frequentemente afetado^{6,8}. Na maior parte dos casos, há regressão rápida do edema, porém, quanto mais frequentes forem as recidivas, mais difícil torna-se a regressão, podendo assumir forma permanente, como no presente caso.

A língua fissurada ou plicata é um sinal inespecífico, presente em 20 a 77% dos casos⁹. As fis-

suras surgem por toda superfície dorsal da língua, conectando-se a uma fissura única e central, como no presente caso. A paciente em questão não apresentou quadros de infecções bacterianas ou fúngicas, apesar de serem comumente descritas pela literatura na presença de língua plicata⁹.

A paralisia facial periférica do nervo facial da SMR é recidivante, de início súbito, uni ou bilateral e está presente em 90% dos casos⁸, sem diferença entre os sexos. Pode ocorrer isoladamente anos antes ou após edema orofacial, exigindo que o diagnóstico seja revisado conforme evolução do quadro. Apesar da tríade clássica ser bem definida, sinais e sintomas que reflitam o comprometimento de outros pares cranianos podem ser considerados critérios diagnósticos: alterações da motricidade das pupilas e da funcionalidade de glândulas salivares e lacrimais, hiperacusia, hiperidrose, hipergeusia, além de diferentes manifestações oculares, como neurite retrobulbar e blefarocalase⁸. A paciente em questão não apresentou paralisia facial nem comprometimento de nervos cranianos durante os 17 anos de doença, o que, talvez tenha retardado o diagnóstico.

Exames complementares fazem parte da exclusão de diagnósticos diferenciais, como angioedema hereditário, reação a corpo estranho, sarcoidose, doença de Crohn, vasculite de Wegener, amiloidose, infecções, paralisia de Bell, herpes orofacial, dermatite de contato e reações alérgicas^{5,6}. A paciente em questão não apresentava sinais de infecção. As doenças autoimunes, que podem acompanhar a síndrome, foram afastadas por ausência de manifestações ou de anticorpos autorreativos. A hipótese de angioedema hereditário foi afastada por exames laboratoriais. O angioedema adquirido por deficiência de C1-INH pode ser dado em especial por doenças autoimunes ou linfoproliferativas, as quais foram afastadas por exame clínico e por exames laboratoriais.

A microscopia do angioedema da SMR é caracterizada por processo inflamatório crônico, com granulomas epitelioides não caseosos, infiltrado mononuclear circundante, células gigantes de Langerhans e infiltrado linfoplasmocitário perivascular^{1-3,5,10}. No presente relato, a biópsia foi relevante por apresentar hiperqueratose, edema e infiltração linfocítica perivascular, característicos de queilite crônica.

As manifestações clínicas da paciente de edema labial repetitivo e depois persistente, língua fissurada e queilite crônica como resultado da biópsia, possibilitaram o diagnóstico de SMR, mesmo na ausência de paralisia facial.

Em relação aos tratamentos propostos para a síndrome, entre as principais opções encontram-se os anti-inflamatórios, em especial corticosteroides orais ou intralesionais, metotrexato e dapsona^{10,12}, como proposto para a paciente, porém sem sucesso. Podem ser também indicados anti-histamínicos, mas geralmente com pouco efeito¹³. A abordagem cirúrgica deve ser considerada quando o edema se torna deformante e gera danos psicossociais^{13,14}, motivo pelo qual foi indicado para a paciente. A recorrência de abandono do tratamento pela paciente em questão evidencia o impacto direto das alterações psíquicas e emocionais resultantes da aparência física do edema progressivo da síndrome.

Diante da repercussão do diagnóstico na qualidade de vida evidencia-se a necessidade de reconhecer precocemente as manifestações clínicas da SMR e estabelecer um acompanhamento integrado para um melhor prognóstico. Além da terapia farmacológica, é necessária a atuação multidisciplinar, incluindo avaliação de profissionais de dermatologia, cirurgia plástica, otorrinolaringologia, fisioterapia no caso de paralisias e, na tentativa de evitar sequelas psicossociais, acompanhamento por psicologia e psiquiatria.

Conclusão

A paciente relatada apresentava edema labial há 17 anos, inicialmente repetitivo e depois persistente, além da constatação clínica de língua fissurada (nunca referida pela paciente), recebendo diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal. A biópsia do lábio inferior, com alterações características de queilite crônica, contribuiu para o diagnóstico, assim como os exames laboratoriais afastando diagnósticos diferenciais. A falta de paralisia facial pode ter contribuído para o diagnóstico tardio, assim como a falta de percepção pela paciente de língua fissurada.

O presente relato mostra a importância da síndrome de Melkersson-Rosenthal no diagnóstico diferencial de edema labial repetitivo ou persistente, acompanhado de língua fissurada, mesmo na ausência de paralisia facial. Um diagnóstico mais precoce da síndrome possibilitaria uma melhor qualidade de vida da paciente relatada.

Referências

1. Alves DE, Aquino RTR, Magliari MER, Marinho DA. Síndrome de Melkersson-Rosenthal: relato de caso de uma causa rara de paralisia facial periférica recorrente. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2006;51(1):32-4.
2. Ang KL, Jones NS. Melkersson-Rosenthal Syndrome. *J Laryngol Otol*. 2002; 116:386-8.
3. Cancian M, Giovannini S, Angelini A, Fedrigo M, Bendo R, Senter R, et al. Melkersson-Rosenthal Syndrome: a case report of a rare disease with overlapping features. *Allergy Asthma Clin Immun*. 2019;15:1-5.
4. Mansour M, Mahmoud MB, A Kacem, Zaouali J, Mrissa R. Melkersson-Rosenthal Syndrome: About a Tunisian family and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;185:105457.
5. Lin TY, Chiang CH, Cheng PS. Melkersson-Rosenthal Syndrome. *J Formosan Med Ass*. 2016; 115:583-4.
6. Marques APL, Belluco PES. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(3):326-30.
7. Soares E, Santos DE, Vasconcelos AC, Costa FW, Bezerra MF. Síndrome de Melkersson-Rosenthal: Relato de caso. *Rev Cir Traumatol Buco-Max-Fac*. 2006;6(1):29-36.
8. Vilela DAS, Balieiro FO, Fernandes AMF, Mitre EI, Lazarini PR. Síndrome de Melkersson-Rosenthal: relato de casos e revisão da literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002;68(5):755-60.
9. Haaramo A, Kolho KL, Pitkäranta A, Kanerva M. A 30-year follow-up study of patients with Melkersson-Rosenthal Syndrome shows an association to inflammatory bowel disease. *Ann Med*. 2019;51(2):149-55.
10. Carvalho VAS, Silva TS, Melo MAMO, Guerreiro NG, Fontoura JS, Siva CHN. Paralisia facial unilateral: aspectos clínicos e principais tratamentos. *Braz J Hea Rev*. 2020; 3(2):1761-5.
11. Pinheiro JC, Moreira DLG, Morais EF, Silva GG, Lima JGC, Barboza CAU, et al. Aspectos clínico-patológicos de queilite granulomatosa: relato de caso. *Rev Ciência Plural*. 2019; 5(1):102-12.
12. James W, Elston D, Treat R, Rosenbach M, Neuhaus I. *Andrew's Diseases of the Skin*. Clinical Dermatology. 13th Ed. Elsevier. 2019;992p.
13. Greene RM, Rogers RS. Melkersson-Rosenthal Syndrome: A review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:1263-9.
14. Dhawan SR, Saini AG, Singhi PD. Management Strategies of Melkersson-Rosenthal Syndrome: A Review. *Int J Gen Med*. 2020;13:61-5.

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

Correspondência:
Luiz Fernando Bacarini Leite
E-mail: lfleite@terra.com.br



Pneumonite de hipersensibilidade na infância

Hypersensitivity pneumonitis in childhood

Anne Caroline Broska¹, Fernanda Lorena Souza¹, Jennyfer K. Klein Ottoni Guedes¹,
Bárbara Padilha Aroni¹, Rafael Aureliano Serrano¹, Jessé Vinícius Lana¹,
Gabriela Cristina Ferreira Borges¹, Gíliana Spilere Peruchi¹, Carlos Antônio Riedi¹,
Herberto José Chong-Neto¹, Débora Carla Chong-Silva¹, Nelson Augusto Rosario-Filho¹

RESUMO

Neste relato descrevemos as características clínicas, epidemiológicas e radiológicas da pneumonite de hipersensibilidade, uma causa rara de insuficiência respiratória em pediatria. Paciente masculino, com 8 anos de idade, proveniente da zona rural, admitido em serviço terciário por quadro de febre, vômitos, tosse seca, dispneia progressiva, anorexia e perda de peso há 15 dias, associado a taquipneia, esforço respiratório, hipóxia e estertores finos em base direita. Tomografia computadorizada de tórax demonstrou opacidades com atenuações em vidro fosco, com comprometimento difuso e distribuição predominantemente centrolobular e acinar, característicos de pneumonite por hipersensibilidade. Na revisão das condições e hábitos de vida, foi relatado pela responsável do paciente a presença de um aviário e convívio com aves de várias espécies na residência, reforçando a hipótese diagnóstica, após descartadas outras causas de insuficiência respiratória. Iniciado corticoterapia com metilprednisolona 1 mg/kg/dia por 7 dias, seguido de redução progressiva nas semanas posteriores. Paciente evoluiu com melhora do quadro e alta hospitalar, após orientações sobre controle ambiental e importância do afastamento dos antígenos desencadeantes. A pneumonite por hipersensibilidade é uma síndrome incomum na população pediátrica, que pode levar à insuficiência respiratória e fibrose pulmonar, devendo ser considerada nos pacientes com epidemiologia positiva. Pela sua raridade e semelhança com outras infecções respiratórias, ressalta-se ainda a importância da coleta de dados sobre os hábitos de vida dos pacientes, destacando sua importância para a elucidação diagnóstica.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais, criança, insuficiência respiratória.

ABSTRACT

We report the clinical, epidemiological, and radiological features of hypersensitivity pneumonitis, a rare cause of respiratory failure in pediatrics. An 8-year-old male patient, from a rural area, was admitted to a tertiary care facility for fever, vomiting, dry cough, progressive dyspnea, anorexia, and weight loss for 15 days, associated with tachypnea, respiratory effort, hypoxia, and fine rales at the right base. Chest computed tomography showed ground-glass opacities, diffuse involvement, and predominantly centrilobular and acinar distribution, characteristic of hypersensitivity pneumonitis. In the review of living conditions and habits, the patient's guardian reported the presence of an aviary and interaction with birds of various species in the residence, supporting the presumptive diagnosis of hypersensitivity pneumonitis, after ruling out other causes of respiratory failure. Corticosteroid therapy was started with methylprednisolone 1 mg/kg/day for 7 days, followed by tapering over subsequent weeks. The patient's condition improved, and he was discharged home after receiving guidance on environmental control and the importance of removing the triggering antigens. Hypersensitivity pneumonitis is an uncommon syndrome in the pediatric population. It can lead to respiratory failure and pulmonary fibrosis and should therefore be considered in patients with a positive epidemiological history. Due to its rarity and similarity to other respiratory diseases, collecting data on patients' lifestyle habits is highlighted as an important diagnostic tool.

Keywords: Lung diseases, interstitial, child, respiratory insufficiency.

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

Submetido em: 18/06/2022, aceito em: 10/07/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):413-7.

Introdução

A pneumonite por hipersensibilidade (PH), também chamada de alveolite alérgica extrínseca, é uma síndrome complexa, que engloba um conjunto de doenças de acometimento pulmonar, predominantemente em pequenas vias aéreas¹. É decorrente de uma reação imunológica a um agente inalado, particularmente um antígeno orgânico ou mineral, como fungos, bactérias termofílicas, mofo, proteínas animais (presentes em plumagens e excrementos de aves) e substâncias químicas de baixo peso molecular (isocianatos)¹.

A incidência da doença varia de acordo com o local estudado e suas características geográficas e ambientais. Em uma análise de um grande banco de dados de saúde dos Estados Unidos (150 milhões de inscritos únicos), a taxa de prevalência de um ano variou de 1,67 a 2,71 por 100.000 pessoas e aumentou com a idade até 11,2 por 100.000 entre aqueles com 65 anos ou mais². No Brasil, estima-se uma ocorrência de 3% a 13% entre as doenças intersticiais pulmonares³. Atualmente, poucos casos são relatados na população pediátrica.

As apresentações clínicas são diversas, incluindo tosse, febre, perda ponderal, dispneia, insuficiência respiratória e em casos mais graves, fibrose pulmonar. Vários esquemas de classificação já foram propostos devido a sua grande variabilidade. Uma das categorizações divide a doença em forma aguda (sintomas após horas de exposição), subaguda (sintomas após semanas da exposição) e crônica (exposição continuada ao antígeno, sem frequência definida)³.

No tratamento da doença, o uso de corticoterapia por 7 a 14 dias com redução progressiva da droga pode ser útil, entretanto o controle ambiental e afastamento da exposição consiste no grande pilar terapêutico da pneumonite por hipersensibilidade⁴.

Descrição do caso

Paciente do sexo masculino, 8 anos, previamente hígido, proveniente da zona rural, é atendido em hospital de nível terciário por quadro de febre, vômitos, tosse seca, dispneia progressiva, anorexia e perda de peso há 15 dias, sem melhora após uso prévio de dois esquemas antimicrobianos. Ao exame, apresentava-se com taquipneia, esforço respiratório moderado, hipoxemia e estertores crepitantes em base direita. Internado em leito de enfermagem pediátrica para elucidação diagnóstica.

A radiografia de tórax evidenciava infiltrado intersticial micronodular difuso bilateral, e tomografia computadorizada (TC) de tórax (Figuras 1 e 2) demonstrou opacidades com atenuações em vidro fosco, comprometimento difuso e distribuição predominantemente centrolobular e acinar, além de áreas de aprisionamento aéreo nas bases pulmonares, sugestivas de pneumonite por hipersensibilidade. Descartadas as hipóteses de pneumonia bacteriana, viral e fúngica, além de tuberculose atípica e bronquiolite por outras causas.

Quando revisadas as condições e hábitos de vida do paciente, responsável relatou presença de aviário com cerca de 20 aves na residência, as quais o menor apresentava contato direto, ajudando no cuidado, limpeza e alimentação destas. Pela epidemiologia presente e imagem sugestiva de pneumonite por hipersensibilidade subaguda, iniciado tratamento com metilprednisolona 1 mg/kg/dia e mantida por 7 dias.

Com intuito de complementar investigação, foram solicitados espirometria, para avaliação de função pulmonar e lavado broncoalveolar para análise de celularidade. Entretanto, os exames não foram realizados por limitações do paciente.

Após início da corticoterapia e afastamento do domicílio, a criança apresentou melhora total dos sintomas e independência de oxigenioterapia. Recebeu alta hospitalar com prednisolona 1 mg/kg/dia, para posterior desmame. Paciente e familiares foram orientados sobre a importância de evitar nova exposição ao fator desencadeante, para prevenir novos surtos e lesões pulmonares irreversíveis.

Discussão

A PH é uma doença pulmonar intersticial difusa (PID) de origem imunoalérgica causada pela exposição repetida à substâncias antigênicas de origem orgânica ou mineral, como fungos (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Micropolyspora faeni*), bactérias termofílicas, mofo, proteínas animal (presentes em plumagens e excrementos de aves) e substâncias químicas de baixo peso molecular (isocianatos)¹.

Apesar de ter sua patogênese pouco esclarecida, acredita-se que, em indivíduos geneticamente predispostos, a exposição a estas substâncias provoque sensibilização e doença, levando à produção de anticorpos IgG específicos, com participação de citocinas e interleucinas, inflamação pulmonar episódica, formação de complexos imunes e influxo de células

mononucleares no parênquima pulmonar. Descreve-se ainda o mecanismo por hipersensibilidade tardia, especialmente na forma subaguda, mediada por linfócitos T CD4 e T helper⁵.

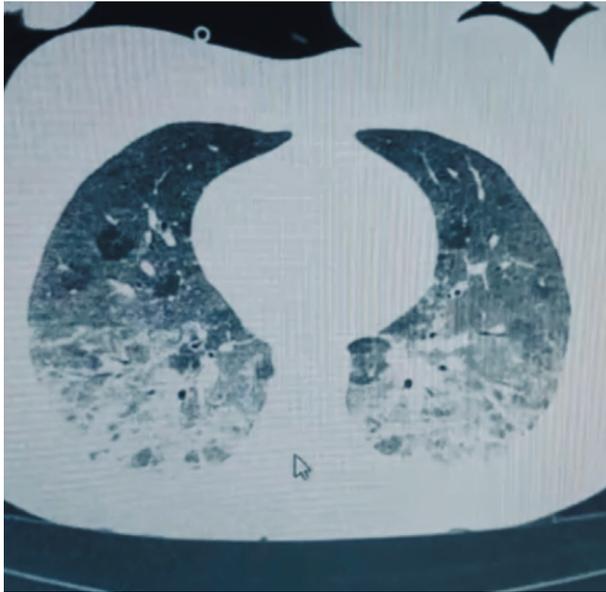


Figura 1

Tomografia computadorizada de tórax mostrando áreas de padrão em vidro fosco difuso, com pequenas áreas de opacidades bilaterais



Figura 2

Tomografia computadorizada de tórax evidenciando áreas de padrão em vidro fosco e espessamento dos septos interlobulares

A doença é descrita principalmente em adultos porque está frequentemente associada à exposição ocupacional. No entanto, pode ocorrer em todas as idades, sendo rara na população pediátrica e provavelmente subdiagnosticada, por ser muitas vezes inicialmente confundida com outras infecções respiratórias⁶.

Existem poucos dados sobre a prevalência e incidência de PH em crianças. Estudos estimam que a incidência de pneumonia intersticial difusa na infância é de 1,3 e 3,6 casos por milhão. Entre estes casos, a PH representou entre 2% e 25% das ocorrências^{6,7}.

O quadro clínico da PH é semelhante ao do adulto, sendo a dispneia ao esforço e a tosse os sintomas mais comuns em crianças. A perda de peso e a febre também são frequentemente encontrados. No exame clínico, estertores crepitantes são evidentes em quase dois terços dos casos⁶.

Por sua ampla variabilidade, várias categorizações já foram propostas, e atualmente, a mais utilizada divide a PH em três formas: forma aguda, subaguda e crônica. A forma aguda se apresenta como uma síndrome gripal febril, com tosse seca e dispneia, 4-8 horas após o contato antigênico. Representa cerca de 25% dos casos e é frequentemente confundida com infecções virais ou bacterianas⁶, e os sintomas geralmente melhoram em alguns dias. Na radiografia de tórax, um padrão micronodular fugaz pode ser identificado nas zonas pulmonar inferior e média, mas a radiografia torácica costuma ser normal⁸.

A forma subaguda, apresentada pelo paciente descrito no caso, é caracterizada pelo desenvolvimento gradual de tosse produtiva, dispneia, fadiga, anorexia e perda de peso. O exame físico geralmente revela taquipneia e estertores difusos e a radiografia de tórax pode ser normal ou mostrar opacidades micronodulares ou reticulares que são geralmente mais proeminentes nas zonas média e superior do pulmão^{6,7}. Na forma crônica, o início dos sintomas é insidioso. O baqueteamento digital pode ser observado na doença avançada e pode ajudar a prever a deterioração clínica. Os achados respiratórios incapacitantes e irreversíveis devido à fibrose pulmonar são característicos e estão associados ao aumento da mortalidade. Nesse estágio, a remoção da exposição geralmente resulta em apenas uma melhora parcial⁷.

Além desta classificação, uma publicação recente do guideline de prática clínica sobre o diagnóstico de pneumonite por hipersensibilidade em adultos, justi-

fica que os pacientes deveriam ser classificados em PH fibrótica e não fibrótica de acordo com a presença de fibrose radiológica ou histológica. Essa divisão, segundo a publicação, definiria melhor o curso clínico e o prognóstico da doença⁹.

Essa diretriz, embora redigida para adultos, traz pela primeira vez na literatura, critérios definidos pra diagnóstico de PH. Primeiramente, a detecção de um antígeno causal é indispensável pra considerar a patologia, investigar e iniciar o tratamento. A dosagem de IgG para potenciais antígenos não traz relação de causalidade e não há painel padronizado de valores, e, portanto, não tem aplicabilidade. O lavado broncoalveolar típico é de padrão inflamatório, com predominância de linfócitos⁹.

Em relação aos exames complementares, a tomografia de tórax de alta resolução é fundamental para o diagnóstico e é indicativa de PH quando presente pelo menos um dos seguintes achados: nódulos centrolobulares mal definidos, atenuação em mosaico, aprisionamento aéreo ou padrão de três densidades (este apontado como mais específico). Caso ausentes, a tomografia deve ser encarada como indeterminada para PH. Em relação à distribuição das lesões pulmonares à tomografia, a PH é considerada típica quando acomete zona média do pulmão¹⁰.

A biópsia pulmonar não é um exame obrigatório para definir o diagnóstico e pode ser válido em casos duvidosos. Na fase aguda, estão presentes depósitos de fibrina no espaço peribroncovascular e acúmulo de neutrófilos, linfócitos e macrófagos no interstício¹¹. Na forma subaguda, encontra-se tríade clássica: bronquiolite celular, infiltrado intersticial com predomínio de linfócitos e granuloma intersticial não caseoso ou células gigantes intersticiais isoladas. Já na forma crônica, há bronquiolite crônica com vários graus de fibrose e focos fibroblásticos peribronquiais^{11,12}.

Com relação ao supracitado, o consenso classifica os pacientes em diagnóstico clínico definitivo, de alta confiabilidade, de moderada confiabilidade, de baixa confiabilidade e não excluído, reunindo informações sobre exposição, tomografia e lavado broncoalveolar⁹. No caso do paciente, com histórico de exposição a aves, tomografia computadorizada característica e não realização de lavado broncoalveolar, o diagnóstico é considerado PH de moderada confiabilidade. O diagnóstico definitivo, em todos os casos, é garantido pela biópsia pulmonar típica.

A maioria das crianças são tratadas com uso de esteroides, como o paciente apresentado no relato. O

uso de corticoesteroides é difundido pela sua resposta terapêutica mais rápida. No entanto, a identificação e afastamento do agente causador é o primordial para boa resposta ao tratamento. Se não evitado contato, pode-se ter os achados incapacitantes e não reversíveis da fase crônica da doença¹³.

O tratamento com corticoterapia pode ser realizado de diversas formas. Há relatos de utilização da forma via oral ou realizado intravenoso em forma de pulsoterapia¹⁴. Não há um consenso que defina dosagem e duração do tratamento, mas objetiva-se a dose mais baixa possível e duração mais curta. Não obstante a falta de estudos clínicos randomizados para uso de agentes imunossuppressores e antifibróticos, estes, por vezes podem ser considerados em adultos¹⁵.

O prognóstico em longo prazo depende de fatores relacionados ao antígeno causador e ao paciente. A exposição no período maior de 6 meses a antígenos de pássaros está relacionada a anormalidades pulmonares residuais. Pacientes mais novos têm maior probabilidade de recuperação completa. Geralmente, indivíduos com a forma aguda apresentam melhora mais evidente, com recuperação quase total da função pulmonar. De maneira diferente, aqueles com fibrose pulmonar apresentam resultado pior, podendo evoluir para insuficiência respiratória, por vezes fatal¹⁶.

Diante desse contexto, tornam-se imperiosas publicações que guiem o tratamento mais adequado para a PH, principalmente na faixa pediátrica, em que há materiais escassos. Além disso, tendo em vista sua raridade e o diagnóstico de difícil elucidação, deve sempre ser levada em consideração, principalmente em casos com epidemiologia positiva a fim de evitar complicações e evoluções desfavoráveis para os pacientes.

Referências

1. Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM*. 2007 Apr;100(4):233-7. doi: 10.1093/qjmed/hcm008.
2. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Apr;15(4):460-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
3. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial Lung Disease*. 5ª ed. USA, Shelton: People's Medical Publishing House; 2011. p. 597.

4. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012 May-Jun;38(3):282-91.
5. Girard M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2011 Mar;37(3):632-9. doi: 10.1183/09031936.00055210.
6. Soumagne T, Dalphin ML, Dalphin JC. Pneumopathie d'hipersensibilité de l'enfant [Hypersensitivity pneumonitis in children]. *Rev Mal Respir*. 2019 Apr;36(4):495-507. French. doi: 10.1016/j.rmr.2018.06.010.
7. Griese M, Haug M, Brasch F, Freiherst A, Lohse P, von Kries R, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Dec 12;4:26. doi: 10.1186/1750-1172-4-26.
8. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):237-50.
9. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):150-1.
10. Tzilas V, Tzouveleakis A, Bouros D. Hypersensitivity pneumonitis: the first diagnostic guidelines. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):955-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30359-3. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32795411.
11. Magee AL, Montner SM, Husain A, Adegunsoye A, Vij R, Chung JH. Imaging of Hypersensitivity Pneumonitis. *Radiol Clin North Am*. 2016 Nov;54(6):1033-46. doi: 10.1016/j.rcl.2016.05.013. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27719974; PMCID: PMC6571018.
12. Mitra S, Dhooria S, Agarwal R, Das A, Garg M, Bal A. Histopathological spectrum of hypersensitivity pneumonitis with clinico-radiologic correlation. *APMIS*. 2019 Sep;127(9):616-26. doi: 10.1111/apm.12979.
13. Griese M, Haug M, Hartl D, Teusch V, Glöckner-Pagel J, Brasch F; National EAA Study Group. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Aug 8;8:121. doi: 10.1186/1750-1172-8-121.
14. Habra B, AbdulWahab A. A Rare Pediatric Case of Severe Bird Fancier's Lung Presented with Viral Pneumonitis-Like Picture. *Children (Basel)*. 2018 Nov 12;5(11):149. doi: 10.3390/children5110149.
15. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep 15;196(6):680-9. doi: 10.1164/rccm.201611-2201PP. PMID: 28598197.
16. King Jr TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Treatment, prognosis, and prevention. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-treatment-prognosis-and-prevention?search=treatment-prevention-and-prognosis-of-hypersensitivity-pneumonitisextrinsic-allergic-alveolitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H10

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

Correspondência:
Débora Carla Chong-Silva
E-mail: debchong@uol.com.br



Can SARS-CoV-2 trigger a food allergy?

O SARS-CoV-2 poderá ser um trigger para desenvolver uma alergia alimentar?

Inês Falcão¹, Leonor Cunha¹

ABSTRACT

Due to COVID-19 we are facing unprecedented challenging times in Science, facing the uncertain and the unknown, almost daily facing ourselves with new questions and discoveries. The clinical case described below presents yet another challenge to Science, regarding the interaction between the virus and the immune system. May it be possible that SARS-CoV-2 acts as a trigger factor in a food allergy? The authors report the clinical case of a young man who, upon recovering from COVID-19, developed food allergy to mammalian and poultry meat that he previously tolerated. This pandemic has pushed to the limit the health systems of the entire world, and the fight against it remains far from over. Perhaps only now has it truly begun.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, food hypersensitivity.

RESUMO

Os tempos são de pandemia e o percurso da ciência incerto e desconhecido, assim o é desde que apareceu o SARS-CoV-2. O caso clínico a seguir descrito é mais um desafio à Ciência sobre a interação entre o vírus e o sistema imunológico. Será possível que o SARS-CoV-2 seja um fator desencadeante para uma alergia alimentar? Os autores apresentam o caso clínico de um jovem que após recuperar-se da COVID-19 desenvolveu alergia alimentar a carne de mamíferos e aves, que previamente tolerava. Esta pandemia põe à prova diariamente os sistemas de saúde de todo o mundo, e a luta contra este vírus está longe de terminar.

Descritores: COVID-19, SARS-CoV-2, hipersensibilidade alimentar.

Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is transmitted by respiratory droplets, aerosols, and direct contact with fomites. To a considerable degree, the tissue damage in coronavirus disease (COVID-19) is caused by an excessive immune response to infection.^{1,2} This occurs due to B and T cells recruitment – exhibiting a predominance of type 1 T helper (Th1) with production of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, and tumor necrosis factor (TNF)-alpha –, and also the recruitment of neutrophils, monocytes/macrophages, dendritic and endothelial

cells, Th1/Th17 lymphocytes, and the production of specific antibodies.^{1,2}

Might this intense SARS-CoV-2-infection-provoked inflammatory cascade, known in the scientific community as “cytokine storm”, together with the deregulation of the innate and adaptive immune system, trigger either a food allergy in a patient with pre-existing sensitivity or a new allergy, this is, in a patient without previous sensitivity?

In general, meat allergy is rare when compared to other food allergies and typically happens during childhood, proving scarce in adults.³ It can be

1. Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Serviço de Imunoalergologia - Porto - Porto - Portugal.

Submitted: 04/03/2022, accepted: 07/10/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):418-20.

separated into two great groups: poultry meat allergy and mammalian meat allergy. Though uncommon, poultry meat allergy assumes a greater frequency than mammalian meat allergy.⁵

Simultaneous allergy to several meats may occur. However, it is more frequent amongst the various types of mammals or poultry than between mammals and poultry at the same time.⁵ In meat allergy, the immunoglobulin E (IgE)-mediated form proves to be the most common, representing an immediate reaction that usually begins in the first 30 minutes to 2 hours after exposure. Clinical presentation can encompass a wide spectrum, ranging from urticaria, angioedema, and oral allergy syndrome to respiratory, gastrointestinal, and cardiovascular symptoms, in rare cases culminating in anaphylaxis.^{5,6}

The pathophysiology of any IgE-mediated mechanism takes place after contact with the implicated antigen and consequent IgE-mediated degranulation of immune effector cells, such as mast cells and basophils, resulting in the rapid manifestation of symptoms. The food allergen-derived epitopes link themselves with IgE molecules bound to the Fc RI receptors on the surface of those effector cells; then the epitope-specific reticulation of IgE-related receptors occurs, leading to the release of pre-formed histamine and other inflammatory mediators of the immediate allergic reaction.⁷ Following this early phase reaction, the allergic inflammation is maintained by the production of leukotrienes, activating factor of platelets and cytokines.⁷

Methods

Systematic review of scientific articles found in the data base of National Library of Medicine/ Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed/MEDLINE) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) from January 2020 to April 2022. The following medical subject headings (MeSH) terms were used: “Cytokine storm”; “COVID-19”; “food allergy”; “Meat allergy”; “SARS-CoV-2”.

Case report

The authors present the case of a 32-year-old male patient with documented history of allergic rhinitis to house dust mites and storage mites, under prescribed as-needed (p.r.n.) medication as a means to control histaminergic symptoms. The patient denied family history of atopy.

He was referred to the Allergy and Clinical Immunology (ACI) service due to suspicion of food allergy to poultry and mammalian meat.

The patient was infected with SARS-CoV-2 in April 2020 (positive nasopharyngeal swab on 21st April 2020). He reported anosmia, headache, and myalgias that resolved in 3 weeks using only symptomatic medication (paracetamol), with documented cure on 15th May 2020 (nasopharyngeal swab). He denied respiratory, gastrointestinal, cardiovascular, or other neurologic symptoms.

Three weeks after the cure he began experiencing episodes of general discomfort, abdominal colic, and too-soft, sometimes liquid feces after ingesting chicken, turkey, pork, and rabbit. He immediately opted for an eviction diet for the mentioned meats and was directed to the ACI service of Centro Hospitalar e Universitário do Porto by his assistant physician. He denied complaints associated with the ingestion of beef. Previously, he ingested all types of mammalian and poultry meat without any symptoms.

He had no recent history of insect bites, namely tick bites, as well as no history of recent outdoor activities.

From the consequent study emphasis must be placed on the skin prick tests conducted with Leti® commercial allergen extract (mm): (histamine 10), chicken meat 8, rabbit meat 7, beef meat negative, and pork meat 6. Skin prick tests for aeroallergens were also run, appearing positive for *Dermatophagoides teronyssinus* 13, *Dermatophagoides farinea* 8, *Lepidoglyphus destructor* 9, and dog 7. From the analytic study it is important to highlight the following: total IgE of 195 KU/L, beef meat 0.02 kUA/L, pork meat 1.21 kUA/L, chicken meat 2.03 kUA/L, turkey meat 0.97 kUA/L, and alpha-gal 0.01 kUA/L.

The performed hemogram showed no significant alterations. Both the kidney function test and the ionogram also displayed measurements within the reference values.

Oral food challenge was performed, and 20 minutes after ingesting approximately 15 mg of cooked chicken meat, the patient developed facial erythema and pruritus, eyelid angioedema, followed by diffuse abdominal pain. Similar signs and symptoms were documented after the ingestion of 20 mg of cooked pork meat. As the patient did not like eating rabbit meat, he refused to perform the oral food challenge.

Conclusion

The temporal frame reported by the patient is unequivocal, and food allergy to mammalian and poultry meat has been confirmed. Nonetheless, the immunologic mechanisms for this allergy potentially triggered by SARS-CoV-2 require further investigation.

This case report aims to alert allergists and immunologists as well as professionals from other medical fields to the possibility of encountering an increasing number of patients with symptoms consistent with food allergy after infection with SARS-CoV-2. It hopes to prevent such cases from being disregarded, so that we may understand the true extent of COVID-19 impact on our immune system.

The way this virus triggered a food allergy remains a hypothesis. Did it happen due to the “cytokine storm” or “a cross-reactivity mechanism”? The answer is imperative, as is the ability to control this pandemic, which surprises us daily with new sequelae. It is most likely that the patient was already sensitized to the referred meats and that COVID-19 acted as a trigger to develop allergy (becoming symptomatic) by dysregulating the immune system,

The patient keeps the eviction diet for chicken, turkey, pork, and rabbit meats, and also for egg. He has p.r.n. medication for accidental exposure, namely antihistamine and corticosteroid. He is still being followed in the ACI service for medical surveillance.

Apart from the hypothesis that SARS-CoV-2 triggered this allergy, the case proves outstandingly peculiar, because the patient exhibits a simultaneous allergy to poultry and mammalian meat.

References

1. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar;38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
2. Carvalho JC, Coutinho IA, Nunes I, Moura AL, Regateiro FS. Asthma and COVID-19: Current evidence. *Rev Port Imunoalergologia*. 2020;28(2):97-109.
3. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:38-42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002.
4. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;9(3):265-9. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832aef3d.
5. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol*. 2018 Aug;100:107-12. doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.018.
6. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25. doi: 10.1111/all.12429.
7. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Oct;57(2):244-60. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3.

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

Corresponding author:
Inês Falcão
E-mail: inesffalcao@hotmail.com



Poluição ambiental, saúde pública e opções de matriz energética

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):421-3.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220050>

Prezado Editor,

A preocupação em torno da questão “Opções energéticas e impacto ambiental” tem sido motivo de grandes estudos. Esta não tem se mostrado uma equação fácil, levando-se em consideração múltiplos aspectos de forte impacto na humanidade, tais como sanitário, econômico, social, cultural, entre outros.

A substituição da matriz energética proveniente de combustíveis fósseis por opções com tecnologia de baixo carbono vem sendo alvo de pesquisas e discussões, com estabelecimento de metas e esforços em nível global¹⁻³.

Várias matrizes energéticas têm se mostrado eficientes, tais como a eólica, solar, hídrica, biológica, entre outras⁴.

Pensando em mudanças de matriz energética, podemos dizer que estamos diante de uma circunstância que já iniciou seu curso, com velocidade ainda desconhecida, com o progressivo desuso dos combustíveis fósseis.

A saúde é um dos principais aspectos que tem suscitado muita preocupação devido ao forte impacto decorrente da mudança climática e da poluição ambiental⁵⁻¹¹.

Sabemos que a poluição vem sendo apontada como um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade global⁷, com responsabilidade sobre o aumento na incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares, respiratórias, neoplásicas, metabólicas, genéticas^{5-7,9}.

A poluição ambiental é constituída por material particulado de vários tamanhos e variada composição

química, podendo ser classificado pelo tamanho como PM₁₀, PM_{2,5} e partículas ultrafinas. É formado por compostos químicos distintos, entre os quais observamos o dióxido de enxofre SO₂, ozônio O₃, óxidos de nitrogênio NO₂, NO, dióxido de carbono CO₂^{7,10}.

Esse material particulado uma vez inalado alcança os pulmões, sendo capaz de atingir pequenos brônquios, bronquíolos e alvéolos, principalmente os de mais baixo peso molecular, como PM_{2,5} e partículas ultrafinas, provocando uma reação inflamatória e produção de substâncias carcinogênicas na mucosa do trato respiratório¹². Além disso, podem cair na corrente sanguínea e ocasionar problemas cardiovasculares, *stress* oxidativo e várias outras doenças por mecanismos pró-inflamatórios diversos¹².

Algumas doenças têm sido particularmente mais afetadas pelo aumento da poluição ambiental, tanto no agravamento dos sintomas, como no aumento da mortalidade. Dentre elas, podemos citar doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença isquêmica do coração, acidente vascular cerebral, infecções respiratórias, câncer pulmonar, diabetes, catarata e asma^{6,7,9,11,13}.

Estima-se que o gasto decorrente de despesas com a saúde seja bastante impactante. Pesquisas demonstram um aumento significativo de atendimentos hospitalares, com visitas ao pronto-socorro devido a problemas respiratórios e exacerbação de crises de asma em períodos onde houve maior concentração de material particulado na atmosfera^{5,10,11,13}.

Existe alguma evidência de que a temperatura pode atuar como efeito sinérgico, piorando os efeitos da agressão da poluição sobre a saúde. Neste sentido observou-se uma piora dos sintomas respiratórios em situações onde observou-se aumento da poluição e temperatura. Por outro lado, em circunstâncias de temperaturas mais baixas e poluição observou-se uma maior incidência de problemas cardíacos e vasculares¹⁴.

A queima de combustíveis fósseis em veículos e processos industriais é a principal responsável pela

poluição em centros urbanos¹⁵. Dados apontam que a emissão de material particulado em decorrência da queima de combustíveis por veículos urbanos corresponde a 37% do total (CETESB, 2018).

Outro estudo demonstrou que o uso do etanol comparado à gasolina pode reduzir em até 80% a emissão de CO₂ na atmosfera².

Quando analisamos especialmente pelo prisma do aspecto poluição e saúde, algumas doenças de maior prevalência merecem destaque pela proporção de suas consequências socioeconômicas.

Este é o caso da asma, por exemplo, que é a doença respiratória crônica de maior prevalência no mundo, afetando 358 milhões de pessoas, segundo trabalho realizado em 2015⁵.

Pesquisadores analisaram o aumento na concentração de material particulado, observando que nessas circunstâncias havia uma maior procura por atendimento em unidades de pronto-socorro e internações hospitalares, devido a exacerbação por crise de asma^{5,10,16}.

Outro exemplo são as doenças cardiovasculares, vários trabalhos demonstraram evidências que correlacionam maior número de atendimento médico ocasionado por angina, infarto do miocárdio e outros acidentes vasculares em situações de aumento da poluição^{6,8}.

A exposição prolongada à poluição ambiental tem sido responsabilizada, também, por impactar negativamente em outras doenças, tais como rinite, hipertensão arterial, doenças neurodegenerativas, envelhecimento precoce da pele, parto prematuro, baixo peso fetal ao nascimento e baixa fertilidade⁷.

Estudos recentes têm demonstrado que a poluição é responsável não só pelo impacto direto na saúde, assim como também no setor econômico; através de maior demanda no Sistema de Saúde, aumento na demanda de consultas médicas, exames subsidiários, hospitalizações e necessidade do uso de medicamentos, além do aumento no absenteísmo, diminuição da produtividade no trabalho e rendimento escolar.

Sabemos que existem populações mais vulneráveis às ações deletérias decorrentes da exposição ao material particulado que compõe a poluição, dentre elas estão os indivíduos com doenças pré-existentes (asma, rinite alérgica, doença pulmonar crônica obstrutiva, fibrose pulmonar, hipertensão arterial, arritmias, doenças cardíacas isquêmicas, diabetes, obesidade), crianças menores de 5 anos, idosos com mais de 80 anos, taxistas, gestantes, portadores

de suscetibilidade genética, população que reside próximo à região industrial, com pouco acesso a alimentação saudável e moradores de grandes centros urbanos que utilizam transporte público em local de muito engarrafamento⁷. Esta população merece maior atenção em situações onde a poluição atinge níveis críticos.

Em decorrência a todos os fatos expostos não resta dúvida de que a busca por alternativas que possam diminuir a emissão de material particulado na atmosfera é algo de vital importância. Os biocombustíveis têm se mostrado uma alternativa viável.

O Brasil merece destaque no que concerne a este tema, as condições climáticas e extensão territorial são um grande privilégio. O desenvolvimento de novas tecnologias possibilitou a utilização do etanol, que segundo trabalhos publicados, foi capaz de reduzir em até 80% a emissão de CO₂ na atmosfera^{2,4}.

O biodiesel também deve ser considerado com atenção, pela sua capacidade de diminuir a emissão de poluentes na sua utilização em transporte urbano⁴. A mistura do biodiesel ao diesel já é uma realidade, com comprovada diminuição na emissão de material particulado⁴.

A pesquisa e o desenvolvimento de tecnologias de baixo carbono têm trazido boas contribuições. Vale ressaltar que estamos diante de algo novo, e que alguns cuidados e observações com o que pode advir destas mudanças, ainda se fazem necessários.

O manejo no campo, por exemplo, onde a monocultura da cana, entre outras, utilizadas para a obtenção de biocombustíveis, é capaz de impactar de forma violenta o solo e o ambiente¹⁷.

Esta nova realidade necessita, com urgência, um olhar cuidadoso e responsável por parte do Poder Legislativo.

Referências

1. Ramos LP, Kothe V, César-Oliveira MAF, Muniz-Wypych AS, Nakagaki S, Krieger N, et al. Biodiesel: Matérias-Primas, Tecnologias de Produção e Propriedades Combustíveis. *Rev Virtual Quim.* 2017;9(1):317-69.
2. Junqueira TL, Chagas MF, Gouveia VLR, Rezende MCAF, Watanabe MDB, Jesus CDF, et al. Techno-economic analysis and climate change impacts of sugarcane biorefineries considering different time horizons. *Biotechnol Biofuels.* 2017;10:50.
3. Pantoja SS, Mescouto VA, Costa CEF, Zamian JR, Rocha Filho GN, Nascimento LAS. High-Quality Biodiesel Production from *Buriti* (*Mauritia flexuosa*) Oil Soapstock. *Molecules.* 2019;24(1):94.

4. Carvalho NB, Berrêdo DV, Muylaert MSA, Lampreia J, Gomes M, Freitas MAV. How likely is Brazil to achieve its NDC commitments in the energy sector? A review on Brazilian low-carbon energy perspectives. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2020;133:110343.
5. Anenberg SC, Henze DK, Tinney V, Kinney PL, Raich W, Fann N, et al. Estimates of the Global Burden of Ambient PM_{2.5}, Ozone, and NO₂ on Asthma Incidence and Emergency Room Visits. *Environ Health Perspect*. 2018 Oct;126(10):107004.
6. Tiwari I, Herr RM, Loerbroks A, Yamamoto SS. Household Air Pollution and Angina Pectoris in Low and Middle-Income Countries: Cross-Sectional Evidence from the World Health Survey 2002-2003. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:5802.
7. Santos UP, Arbex MA, Braga ALF, Mizutani RF, Cançado JED, Terra-Filho M, et al. Environmental air pollution: respiratory effects. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):e20200267.
8. Tiwari I, Herr RM, Loerbroks A, Yamamoto SS. Household Air Pollution and Angina Pectoris in Low- and Middle-Income Countries: Cross-Sectional Evidence from the World Health Survey 2002-2003. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5802.
9. Liu X, Mubarik S, Wang F, Yu Y, Wang Y, Shi F, et al. Lung Cancer Death Attributable to Long-Term Ambient Particulate Matter (PM_{2.5}) Exposure in East Asian Countries During 1990-2019. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:742076.
10. Kowalska M, Skrzypek M, Kowalski, Cyrus J. Effect of NO_x and NO₂ Concentration Increase in Ambient Air to Daily Bronchitis and Asthma Exacerbation, Silesian Voivodeship in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:754.
11. Byrwa-Hill BM, Venkat A, Presto AA, Rager JR, Gentile D, Talbott E. Lagged Association of Ambient Outdoor Air Pollutants with Asthma-Related Emergency Department Visits within the Pittsburgh Region. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):8619.
12. Patella V, Florio G, Magliacane D, Giuliano A, Crivellaro MA, Di Bartolomeo D, et al.; Air Pollution and Climate Change Task Force of the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). Urban air pollution and climate change: "The Decalogue: Allergy Safe Tree" for allergic and respiratory diseases care. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:20.
13. Amancio CT, Nascimento LFC. Asma e Poluentes Ambientais; um estudo de series temporais. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(3):302-7.
14. Pinheiro SLA, Saldiva PH, Schwartz J, Zanobetti A. Isolated and synergistic effects of PM₁₀ and average temperature on cardiovascular and respiratory mortality. *Rev Saude Publica*. 2014;48(6):881-8.
15. Sawyer D. Climate change, biofuels and eco-social impacts in the Brazilian Amazon and Cerrado. *Phil Trans R Soc B*. 2008;363:1747-52.
16. Chaves LE, Nascimento LFC, Rizol PMSR. Fuzzy model to estimate the number of hospitalizations for asthma and pneumonia under the effects of air pollution. *Rev Saude Publica*. 2017;51:55.
17. Phillos DS. Climate change, biofuels and eco-social impacts in the Brazilian Amazon and Cerrado. *Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1498):1747-52.

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

Yara Arruda Marques Figueiredo Mello

Hospital Edmundo Vasconcelos, Alergologia e Imunologia, São Paulo, SP, Brasil.

Regionais da ASBAI – Biênio 2021/2022

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Iramirton Figueredo Moreira
Secretária: Nathalia Maria da Mota Souza
Tesoureiro: Sidney Soutaban 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 – Itaigara
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

Goias

Presidente: Germana Pimentel Stefani
Secretária: Gina Kimiê 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: Newliena 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 de 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 Cardeal 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 Jundiá, 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](http://www.asbai.org.br)



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br