

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 6 • Número 4 • Outubro-Dezembro 2022

6/4

■ EDITORIAL

Tecendo um(a)manhã

■ ARTIGOS ESPECIAIS

Assistência a pacientes com doenças imunoalérgicas no SUS brasileiro – Carta de São Paulo

Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da ASBAI e SBP

Atualização em reações de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais –

Parte 2: manifestações clínicas, fenótipos, diagnóstico e manejo

Alergia alimentar autodeclarada em idosos no Brasil: prevalência e características clínicas

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Nosso sistema imune de cada dia e os agrotóxicos de hoje

Novas perspectivas em imunoterapia: células dendríticas na imunoterapia alérgeno-específica

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Testes de provocação para urticárias crônicas induzidas: a experiência
de um centro de referência e excelência em urticária - UCARE

Combinação fluticasona e azelastina intranasal no tratamento de adolescentes com RA de difícil controle

Eventos adversos imediatos à vacina febre amarela em crianças alérgicas ao ovo

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Anaphylaxis to sunflower seed

Polinose no Rio de Janeiro é possível?

Rinite alérgica persistente com elevada sensibilização a pólen de gramíneas:

a medicina personalizada pode identificar os verdadeiros alérgicos a polens na imunoterapia

Mastocytosis: the safety of different COVID-19 vaccines

Uso de belimumabe em paciente com LES refratário ao tratamento convencional

■ CARTAS AO EDITOR

Atualização da bateria padrão

Are type-2 biomarkers of any help in distinguishing chronic rhinosinusitis
with nasal polyps from chronic rhinosinusitis without nasal polyps?



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

Outubro-Dezembro 2022

Volume 6, Número 4

Editorial / Editorial

- Tecendo um(a)manhã 425
Weaving the morning
EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO

Artigos Especiais / Special Articles

- Assistência a pacientes com doenças imunoalérgicas
no Sistema Único de Saúde brasileiro – Carta de São Paulo 427
Treating patients with allergic diseases in the Brazilian Unified Health System – Letter from São Paulo
FARADIBA SARQUIS SERPA, LUANE MARQUES DE MELLO, PHELIPE DOS SANTOS SOUZA, JOSEANE CHIABAI,
EDUARDO COSTA SILVA, YARA ARRUDA MARQUES MELLO, JOSÉ LUIZ MAGALHÃES RIOS, MARILYN URRUTIA-PEREIRA,
ELIANE MIRANDA DA SILVA, MARTA DE FÁTIMA RODRIGUES DA CUNHA GUIDACCI, EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO,
NORMA DE PAULA M. RUBINI, DIRCEU SOLÉ
- Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria 432
*Severe atopic dermatitis: a practical treatment guide from the
Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics*
EVANDRO PRADO, ANTONIO C. PASTORINO, DANIELLE K. HARARI, MARICE C. MELLO, HERBERTO CHONG-NETO,
VÂNIA OLIVEIRA CARVALHO, DAYANE M. V. BRUSCKY, JANDREI MARKUS, ADRIANA A. ANTUNES, FÁBIO KUSCHNIR,
ANA PAULA M. CASTRO, MARCIA C. MALLOZI, GUSTAVO F. WANDALSEN, CLÓVIS F. CONSTANTINO,
EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO, DIRCEU SOLÉ, NORMA P. M. RUBINI
- Atualização em reações de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais –
Parte 2: manifestações clínicas, fenótipos, diagnóstico e manejo 468
*Update on hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs –
Part 2: clinical features, phenotypes, diagnosis, and management*
MARCELO VIVOLO AUN, ROSANA CÂMARA AGONDI, DIOGO COSTA LACERDA, ULLISSIS PÁDUA MENEZES,
MARIA INÊS PERELLÓ LOPES FERREIRA, 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

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 Especiais / *Special Articles*

- Alergia alimentar autodeclarada em idosos no Brasil:
prevalência e características clínicas – Protocolo de estudo 483
Self-reported food allergy among older Brazilians: prevalence and clinical characteristics – a study protocol
JOSÉ LAERTE BOECHAT, JOSÉ RODRIGO DE MORAES, LUÍS TABORDA-BARATA,
CARLOS LOZOYA-IBÁÑEZ, EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO, DIRCEU SOLÉ

Artigos de Revisão / *Review Articles*

- Nosso sistema imune de cada dia e os agrotóxicos de hoje 491
Our everyday immune system and today's pesticides
CELSE TAQUES SALDANHA, LAÍS GOMES FERREIRA ROSA, SEMIRAMIS VITÓRIA DA SILVA UCHÔA,
ARTHUR HIKARU NUNES MOTIZUKI, TALITA DE SOUSA BRITO, ANA PAULA ALVES LIMA, ISIS FRANCO MARTIN,
ANA MARIA SVERSUT BRIANTE, CARLA LOUISE SILVA LEÃO E GUEDES, NATÁLIA GABRIELLI SILVA ALVES
- Novas perspectivas em imunoterapia:
a importância das células dendríticas na imunoterapia alérgeno-específica 499
*New perspectives in immunotherapy:
the importance of dendritic cells in allergen-specific immunotherapy*
MARIA ANGELA VIGORITTO, GUSTAVO PRADEZ

Artigos Originais / *Original Articles*

- Testes de provocação para urticárias crônicas induzidas:
a experiência de um centro de referência e excelência em urticária - UCARE 504
*Provocation tests for chronic inducible urticaria:
the experience of a urticaria center of reference and excellence*
GUILHERME GOMES AZIZI, SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, ROSSY MOREIRA BASTOS-JUNIOR,
ALFEU TAVARES FRANÇA, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE
- Combinação fluticasona e azelastina intranasal no tratamento
de adolescentes com rinite alérgica de difícil controle 511
Combination of intranasal fluticasone and azelastine for difficult-to-control allergic rhinitis in adolescents
GUSTAVO FALBO WANDALSEN, CAROLINA BOARINI ALBUQUERQUE, FERNANDA PONTIN CALVO,
DANIELA TARTARI CUNHA, LUANA CÉZAR MEDEIROS, DIRCEU SOLÉ
- Eventos adversos imediatos à vacina febre amarela em crianças alérgicas ao ovo 519
Immediate adverse events to the yellow fever vaccine in egg-allergic children
BIANCA NOLETO AYRES GUIMARÃES, TÂNIA CRISTINA DE MATTOS BARROS PETRAGLIA,
ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO, ADAUTO DUTRA MORAES BARBOSA

Comunicações Clínicas e Experimentais / *Clinical and Experimental Communications*

- Anaphylaxis to sunflower seed 527
Anafilaxia à semente de girassol
CRISTIANA SOFIA FERREIRA, BARTOLOMÉ BORJA
-

Comunicações Clínicas e Experimentais / *Clinical and Experimental Communications*

Polinose no Rio de Janeiro é possível? Relato de caso <i>Is pollinosis in Rio de Janeiro possible? Case report</i>	530
BIANCA MENDONÇA ALMEIDA, KLEISER APARECIDA MENDES, MARILUCIA ALVES VENDA, TÂNIA MARIA GONÇALVES GOMES, JOSÉ LUIZ MAGALHÃES RIOS	
Rinite alérgica persistente com elevada sensibilização a pólen de gramíneas: a medicina personalizada pode identificar os verdadeiros alérgicos a polens na imunoterapia <i>Persistent allergic rhinitis with high sensitization to grass pollen: personalized medicine can identify immunotherapy patients who are truly allergic to pollen</i>	536
FRANCISCO MACHADO VIEIRA	
Mastocytosis: the safety of different COVID-19 vaccines <i>Mastocitose: segurança de diferentes vacinas contra a COVID-19</i>	541
INÊS NUNES, BEATRIZ TAVARES, EMÍLIA FARIA, FRANCISCA CUNHA TAVARES, PEDRO BOTELHO ALVES, IOLANDA ALEN COUTINHO, CARMELITA RIBEIRO, GRAÇA LOUREIRO, ANA TODO-BOM	
Uso de belimumabe em paciente com lúpus eritematoso sistêmico refratário ao tratamento convencional: relato de caso <i>Use of belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus refractory to conventional treatment: case report</i>	544
MARIA EDUARDA CASTANHOLA, SANDRA SILVA, CAMILA FERREIRA BANNWART-CASTRO	

Cartas ao Editor / *Letters to the Editor*

Atualização da bateria padrão <i>Baseline series update</i>	551
PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	
Are type-2 biomarkers of any help in distinguishing chronic rhinosinusitis with nasal polyps from chronic rhinosinusitis without nasal polyps? <i>Biomarcadores tipo 2 são de alguma ajuda para distinguir rinossinusite crônica com pólipos nasais de rinossinusite crônica sem pólipos nasais?</i>	553
SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, PRISCILA NOVAES FERRAILOLO, LUANA SILVA PAIS GOMES, BIANCA VICTORIA DE OLIVEIRA MARTINS, FABIANA CHAGAS DA-CRUZ, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE	





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2021/2022

Presidente

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

1º Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschner (RJ)

2º Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor Financeiro

Marcelo Vívolo 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)

Cármio 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 Kuschner

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

Gustavo Falbo Wandalsen

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

Herberto José Chong Neto

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

Régis de Albuquerque Campos

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

Editores Associados Internacionais:

Edgardo José Jares

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

Fátima Ferreira-Briza

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

Ignacio Ansotegui

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

Luis Caraballo

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

Luis García-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

Ataualpa 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 Mallol

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriçá

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín 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

Luís Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luís 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 Vívolto 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 Pomieciniski
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 Acatauassú 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 Aarestrup
José Laerte Boechat Morandi
Maria Elisa Bertocco Andrade
Maria Letícia Freitas Silva Chavarria
Mateus da Costa Machado Rios
Natasha Rebouças Ferraroni
Roberto Magalhães de Souza Lima
Valéria Soraya de Farias Sales

Alergia Ocular

Elizabeth Maria Mercer Mourão*
Francisco de Assis Machado Vieira
Juliano José Jorge
Leda das Neves Almeida Sandrin
Maria Claudia Pozzebon Tacco Schulz**
Mariana Senf de Andrade
Nelson Augusto Rosário Filho
Paula Nunes Guimarães de Sá Barreto**
Raphael Coelho 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 Sôido Falcão do Amaral
Danielle Kiertzman 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 Anaguskó**
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 Dorts 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 Bordini 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 Letícia 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 Letícia Freitas Silva Chavarria
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros
Régis de Albuquerque Campos
Veridiana Aun Rufino Pereira

Comissão de Compliance

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

Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços

Fátima Rodrigues Fernandes*
Albertina Varandas Capelo
Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo
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 Ain
Camila Pacheco Bastos
Claudia dos Santos Dutra Bernhardt
Claudia Plech Garcia Barbosa
Evandro Monteiro de Sá Magalhães
Faradiba Sarquis Serpa
Filipe Wanick Sarinho
Gil Bordini 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/lisou.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

Tecendo um(a)manhã

Weaving the morning

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹

A ASBAI tem como missão a promoção da educação médica continuada e a difusão de conhecimentos científicos na área de Alergia e Imunologia, bem como fortalecer o exercício profissional com excelência da especialidade nas esferas pública e privada, e divulgar para a sociedade a importância da prevenção e tratamento de doenças alérgicas e imunológicas.

A nossa revista “Arquivos de Asma Alergia e Imunologia” é pilar essencial na missão de nossa vida associativa e deve ser cada vez mais valorizada e aprimorada, “A Carta de São Paulo” e o “Guia prático do tratamento da dermatite atópica grave” são dois artigos especiais desta edição final do ano de 2022, que se destacam por sua importância na prática clínica e na equidade de assistência aos nossos pacientes.

A Carta de São Paulo intitulada “Assistência a pacientes com doenças imunoalérgicas no Sistema Único de Saúde brasileiro”¹ é um avanço importante em demonstrar que a assistência em afecções imunoalérgicas pode representar necessidade de demanda em até um terço da população. Este documento argumenta e consolida a urgente e necessária atuação do especialista titulado em Alergia e Imunologia de forma mais presente e efetiva no SUS, que deve atuar sempre com a valorização e integração com a atenção básica, promovendo a adequada assistência e prevenção.

O segundo artigo especial, o “Guia prático do tratamento de dermatite atópica grave”² foi estruturado com base nas melhores evidências científicas, sob o olhar da medicina de precisão, mas sempre a considerar a realidade do nosso país continental. Este documento oficial foi produzido pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e vai constituir-se no guia que será utilizado como padrão ouro no manejo das formas graves da dermatite atópica. Foi um trabalho primoroso de especialistas destas duas sociedades irmãs para termos uma experiência de revisão e construção por pares de um artigo científico que seja adequado a todas as faixas etárias acometidas pela doença na realidade social de nosso país.

O artigo de revisão sobre “o sistema imune e os agrotóxicos”³, além de nos aprofundar no tema de possíveis repercussões imunes, também alerta-nos de que somos uma parte imanente e pertencente da natureza, e o artigo “Novas perspectivas em imunoterapia: a importância das células dendríticas na imunoterapia alérgeno-específica”⁴ põe em relevância o papel da imunidade inata que progressivamente vem sendo mais estudada e melhor compreendida.

Os artigos originais “Testes de provocação para urticárias crônicas induzidas: a experiência de um centro de referência e excelência em urticária - UCARE”⁵, “Combinação fluticasona e azelastina intranasal no

1. Presidente da ASBAI - biênio 2021-2022.

tratamento de adolescentes com rinite alérgica de difícil controle”⁶ e “Eventos adversos imediatos à vacina febre amarela em crianças alérgicas ao ovo”⁷ revelam que nossa revista, à medida que avança em robustez científica, torna-se um novo espaço para divulgar o conhecimento científico original produzido no país em nossa área.

Os trabalhos científicos dos “Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia” agora estão disponíveis para serem acessados de forma estruturada e direta via plataforma LILACS, e a edição em inglês vai constar no mecanismo de busca do Google Acadêmico, que é passo importante para a sua internacionalização com o desejo e vislumbre de futuros voos ao longe.

Enfim, chegamos ao término da gestão com a alegria de uma travessia bem sucedida e de termos avançado no processo de inclusão e fortalecimento da vida associativa, bem como no aprimoramento do conhecimento científico da especialidade de Alergia e Imunologia no Brasil, pois afinal somos uma associação científica de classe, e esta é a missão da ASBAI.

Esta edição da revista encontra-se repleta de comunicação científica relevante, e assim vamos comemorando o Jubileu de Ouro da nossa especialidade com muita aprendizagem. O desenvolvimento da ASBAI vem crescendo a cada gestão graças à Diretoria Nacional, às Diretorias das Regionais, aos Departamentos Científicos, às Comissões Estatutárias e Especiais e também aos associados, pois, *para você, por você e com você* é que existe a ASBAI. E esta contínua construção é resultante do trabalho em conjunto de todos que vai tecendo um(a)manhã que eleva cada vez mais a nossa especialidade.

*“... vai tecendo uma manhã tênue e clara
e se encorpando em tela, entre todos,
se erguendo tenda, onde entrem todos,
se entretendendo para todos, no toldo
(a manhã) que plana livre de armação.
A manhã, toldo de um tecido tão aéreo
que, tecido, se eleva por si: luz balão.”*

João Cabral de Melo Neto

Obrigado a todos e por tudo!

Referências

1. Serpa FS, de-Mello LM, Souza PS, Chiabai J, Silva EC, Mello YAM, et al. Assistência a pacientes com doenças imunoalérgicas no Sistema Único de Saúde brasileiro – Carta de São Paulo. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):427-31.
2. Prado E, Pastorino AC, Harari DK, Mello MC, Chong-Neto H, Carvalho VO, et al. Dermite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):432-67.
3. Saldanha CT, Rosa LGF, Uchôa SVS, Motizuki AHN, Brito TS, Lima APA, et al. Nosso sistema imune de cada dia e os agrotóxicos de hoje. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):491-8.
4. Vigoritto MA, Pradez G. Novas perspectivas em imunoterapia: a importância das células dendríticas na imunoterapia alérgeno-específica. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):499-503.
5. Azizi GG, Dortas-Junior SD, Bastos-Junior RM, França AT, Valle SOR. Testes de provocação para urticárias crônicas induzidas: a experiência de um centro de referência e excelência em urticária - UCARE. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):504-10.
6. Wandalsen GF, Albuquerque CB, Calvo FP, Cunha DT, Medeiros LC, Solé D. Combinação fluticasona e azelastina intranasal no tratamento de adolescentes com rinite alérgica de difícil controle. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):511-8.
7. Guimarães BNA, Petraglia TCMB, Marinho AKBB, Barbosa ADM. Eventos adversos imediatos à vacina febre amarela em crianças alérgicas ao ovo. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):519-26.

Assistência a pacientes com doenças imunoalérgicas no Sistema Único de Saúde brasileiro – Carta de São Paulo

Treating patients with allergic diseases in the Brazilian Unified Health System – Letter from São Paulo

Faradiba Sarquis Serpa¹, Luane Marques de Mello², Phelipe dos Santos Souza³, Joseane Chiabai⁴, Eduardo Costa Silva⁵, Yara Arruda Marques Mello⁶, José Luiz Magalhães Rios⁷, Marilyn Urrutia-Pereira⁸, Eliane Miranda da Silva⁹, Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci¹⁰, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹¹, Norma de Paula M. Rubini¹², Dirceu Solé¹³

RESUMO

O Sistema Único de Saúde (SUS) abrange todos os níveis de atenção à saúde e garante acesso integral, universal e gratuito para toda a população brasileira. As transições demográfica e epidemiológica observadas nas últimas décadas trouxeram um cenário de maior prevalência das doenças imunoalérgicas. Nesse contexto, a implementação de políticas de saúde voltadas à assistência à saúde dessa população tornou-se um desafio. Com o objetivo de discutir a atenção à saúde dos pacientes com doenças alérgicas e imunológicas no Brasil, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) realizou em 26 de agosto de 2022, na cidade de São Paulo, o Fórum sobre a Assistência a Pacientes com Doenças Imunoalérgicas no SUS. O evento foi estruturado no formato de painéis e contou com a participação de membros da ASBAI e representantes da gestão pública federal, do Ministério Público, de sociedade de pacientes e profissionais de saúde de diversos serviços com experiência em programas e projetos bem sucedidos na assistência a pacientes com doenças imunoalérgicas. Após a discussão, concluiu-se que ainda existem muitas necessidades não atendidas em relação à atenção à saúde da população com doenças alérgicas e imunológicas no Brasil. A ASBAI tem trabalhado no sentido de contribuir para organizar, implantar e manter a assistência a estes pacientes no âmbito do SUS.

Descritores: Alergia, imunologia, sistema único de saúde, gestão, saúde pública.

ABSTRACT

The Brazilian Unified Health System covers all levels of health care and guarantees full, universal and free access for the entire population. The demographic and epidemiological transitions observed in recent decades have led to a higher prevalence of allergic diseases. In this context, implementing health policies to benefit these patients has become a challenge. To discuss health care for patients with allergic and immunological diseases in Brazil, the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) held a forum in São Paulo on August 26, 2022 called "Treating Patients with Allergic Diseases in the Unified Health System". The event's panels included members of ASBAI, representatives of the federal government, the attorney general's office, patients, and health professionals from various services with experience in successful programs for patients with allergic diseases. It was concluded that there are still many unmet health care needs for Brazilians with allergic and immunological diseases. ASBAI is contributing to the organization, implementation, and maintenance of care for these patients within the scope of the Unified Health System.

Keywords: Allergy, immunology, Brazilian Unified Health System, management, public health.

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória- Vitória, ES, Brasil. ASBAI, Diretora de Políticas de Saúde, São Paulo, SP, Brasil.
2. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Departamento de Medicina Social - Ribeirão Preto, SP, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde, Medicina Social, São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade do Vale do Itajaí - Itajaí, SC, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde, São Paulo, SP, Brasil.
4. Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Pediatria - Vitória, ES, Brasil. ASBAI, Departamento Científico de Alergia na Infância e na Adolescência e Comissão de Políticas de Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 29/10/2022, aceito em: 30/10/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):427-31.

5. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina Interna - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde e Departamento Científico de Asma, São Paulo, SP, Brasil.
 6. Complexo Hospitalar Edmundo Vasconcelos, Serviço de Alergia e Imunologia Clínica. ABRASP, Departamento de Alergia - São Paulo, SP, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde, São Paulo, SP, Brasil.
 7. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Curso de Especialização em Alergia e Imunologia - Petrópolis, RJ, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde.
 8. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pampa - Uruguaiana, RS, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde.
 9. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Curso de Pós-graduação em Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde, São Paulo, SP, Brasil.
 10. Hospital de Base, Departamento de Pediatria - Brasília, DF, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde, São Paulo, SP, Brasil.
 11. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Pediatria - Recife, PE, Brasil. ASBAI, Presidente - Gestão 2021-22, São Paulo, SP, Brasil.
 12. Escola de Medicina e Cirurgia da UFRJ. Disciplina de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ASBAI, Diretora Científica, São Paulo, SP, Brasil.
 13. Escola Paulista de Medicina, UNIFESP. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia. ASBAI, Diretor de Pesquisa, São Paulo, SP, Brasil.
-

Introdução

O Sistema Único de Saúde (SUS) é um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo que abrange todos os níveis de atenção à saúde, desde atendimentos na Atenção Primária até transplantes de órgãos, garantindo acesso integral, universal e gratuito para toda a população brasileira^{1,2}.

Desde a publicação das Leis Orgânicas de Saúde, em 1990, o SUS obteve grandes conquistas, com aumento progressivo na cobertura de serviços de saúde para a população². Entretanto, nas últimas décadas houve uma transição demográfica acelerada que resultou em elevados índices de envelhecimento populacional e uma transição epidemiológica marcada pelo aumento da prevalência das doenças crônicas³, incluindo as doenças imunoalérgicas.

Para enfrentar essa mudança no cenário da saúde no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) lançou em 2011, o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), cujo objetivo foi promover o desenvolvimento e a implementação de políticas públicas efetivas para a prevenção e o controle dessas doenças, bem como de seus fatores de risco. O Plano contempla os quatro principais grupos de doenças crônicas (cardiovasculares, cânceres, respiratórias crônicas e diabetes). Considerando as doenças respiratórias crônicas de etiologia alérgica, a única que foi contemplada pelas Ações Estratégicas das DCNT no Brasil até 2030 (Plano de Dant) foi a asma, que teve como uma das propostas “estruturar e fortalecer a notificação de casos graves de asma”⁴.

Globalmente, a transição epidemiológica fez-se acompanhar de grande evolução tecnológica, tanto em relação ao diagnóstico quanto ao tratamento das

doenças imunoalérgicas, o que possibilitou obter-se diagnósticos mais precoces e precisos e tratamentos com terapias alvo para os casos graves e complexos. Entretanto, proporcionar acesso a essas tecnologias no Brasil, um dos países mais extensos do mundo, sofre muitos impasses com respeito à garantia da saúde por questões relacionadas à dimensão territorial, populacional e financiamento. Traçar metas de planejamento de ações assistenciais e de vigilância em saúde para doenças imunoalérgicas passou a ser de grande importância para reduzir a morbidade e mortalidade e garantir a saúde da população brasileira, que é afetada por essas doenças.

Além disso, essas ações podem promover impacto significativo na otimização da aplicação de recursos humanos e financeiros no SUS. Ambas as ações, de enfrentamento das DCNT e de otimização dos recursos pessoais e financeiros à saúde, fazem parte das metas do terceiro Objetivo de Desenvolvimento Sustentável propostos pela Organização das Nações Unidas (ONU) pela Agenda 2030, para assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos, em todas as idades⁵.

Os documentos que normatizam a assistência aos pacientes com doenças imunoalérgicas no âmbito do SUS revelam poucos avanços ao longo das últimas décadas. A incorporação de novas tecnologias não acompanhou a evolução tecnológica ocorrida nesse período. No entanto, merecem destaque: a segunda atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Asma em 2021, com inclusão de duas tecnologias para asma grave; a elaboração dos PCDT de Alergia às Proteínas do Leite de Vaca (APLV) e do Teste de Provocação Oral para APLV para pacientes de até 2 anos de idade; e a incorporação do Teste de

Triagem Neonatal de Imunodeficiências Primárias, atualmente designadas Erros Inatos da Imunidade (EII). Recentemente também foi publicada uma Linha de Cuidado de Asma para a atenção primária.

Constatamos, porém, que continuam “invisíveis” ao SUS as outras doenças imunoalérgicas, especialmente três delas, a anafilaxia, que envolve risco de óbito caso a sua abordagem não seja adequada; a urticária crônica e a dermatite atópica moderada e grave, que são doenças com grande comprometimento da qualidade de vida e que geram custos à saúde, diretos e indiretos, consideráveis. Estudos realizados em diversos países, incluindo o Brasil, confirmam os custos dessas e de outras doenças imunoalérgicas como a asma e a alergia alimentar para o sistema de saúde⁶⁻¹⁸. Além disso, com relação às doenças raras, onde se incluem os erros inatos da imunidade, os recursos para o diagnóstico e assistência são escassos fora dos centros de excelência e das Regiões Sul e Sudeste. Frente a esse cenário, são necessárias políticas de saúde que contemplem o matriciamento dos profissionais da atenção primária para a suspeita diagnóstica precoce dessas doenças, estabelecimento de linhas de cuidados e fluxos assistenciais¹⁹.

Para preencher os vazios assistenciais, iniciativas locais como a implementação de Programas de Asma ocorreram nas últimas décadas com melhoras pontuais na assistência aos pacientes. Entretanto, com o passar dos anos muitas dessas iniciativas foram extintas por questões políticas ou de outra ordem. As Sociedades de Especialidades se uniram em alguns momentos, por exemplo, para demandar a criação de um Programa Nacional de Asma com matriciamento, normatização de fluxos assistenciais e acesso ao tratamento, entretanto, não obtiveram sucesso²⁰. Outro exemplo de insucesso foi a solicitação demandada pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), para que Anafilaxia fosse um agravo de notificação compulsória. Em relação à Dermatite Atópica e Urticária Crônica, normatizar a assistência por meio de elaboração de PCDT proporcionaria o acesso ao diagnóstico e tratamento adequados e reduziria a judicialização para obtê-los.

Nesse contexto, a ASBAI, cuja missão é fortalecer o exercício profissional com excelência da especialidade nas esferas pública e privada, valorizando a interação com as esferas governamentais e sociedade, realizou um Fórum para discutir a assistência aos pacientes com doenças imunoalérgicas no âmbito do SUS, cuja programação é apresentada na Figura 1. O evento trouxe a possibilidade de discussão com

representantes de diferentes instituições, todas as necessidades não atendidas em nossa especialidade, assim como a importância do planejamento de ações assistenciais e de vigilância em saúde para as doenças imunoalérgicas.

Do Fórum emergiu a proposta de um trabalho em rede com representantes da ASBAI, do Conselho Nacional dos Secretários Estaduais de Saúde (CONASS), do Conselho Nacional dos Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS), representantes dos usuários e do Ministério Público, como forma de buscar a implementação de Políticas de Saúde voltadas para o cuidado do paciente com doenças imunoalérgicas. O conceito de rede tem sido desenvolvido como forma de atingir um sistema de colaboração para alcançar um objetivo comum¹. Após a discussão, foram propostas as seguintes estratégias:

- mapear a situação atual da oferta de assistência para doenças imunoalérgicas e carências nas diversas regiões do país;
- fortalecer o matriciamento da atenção primária para doenças imunoalérgicas, por meio de atividades de educação continuada para as equipes de saúde;
- ampliar a rede de assistência pela implantação e implementação de ambulatórios especializados na rede própria do SUS e conveniados;
- implantar registros/vigilância sentinela de doenças alérgicas crônicas e/ou graves;
- inserir no sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) os questionários para asma e dermatite atópica^{21,22};
- revisar e atualizar a tabela SUS para doenças imunoalérgicas;
- promover fóruns de discussão sobre experiências exitosas, municipais e estaduais, representando modelos potenciais de replicação, nos diferentes cenários do Brasil.

Considerações finais

Há muitas necessidades não atendidas em relação à atenção à saúde da população com doenças alérgicas e imunológicas no âmbito do SUS. A diretoria e comissões da ASBAI têm se posicionado de forma atuante, influenciando positivamente decisões que vêm beneficiando toda a comunidade de pacientes que sofrem de algum tipo de doença imunoalérgica.

Painel 1 – A “epidemia” das doenças imunoalérgicas e o SUS

- A especialidade de Alergia e Imunologia no Brasil no século XXI
- A Importância do SUS: compreensão dos princípios que o norteiam
- O desafio da implantação do cuidado ao paciente alérgico na Saúde Pública
- As doenças alérgicas e as novas tecnologias: o quanto avançamos no SUS
- Exigibilidade dos direitos dos usuários e o papel das instâncias públicas
- O impacto econômico das doenças respiratórias crônicas no Brasil

Painel 2 – Avaliando o presente e preparando o futuro

- Asma na infância: programas pioneiros bem sucedidos
- Anafilaxia: notificação é o caminho?
- Alergia dermatológica: como dar visibilidade e implementar a assistência?
- Alergia Alimentar: as políticas atuais são suficientes?
- Erros Inatos da Imunidade: importância dos fluxos assistenciais
- Experiência de centros de referência em elaboração de protocolos clínicos

Figura 1

Programação do “Fórum Assistência a pacientes com doenças imunoalérgicas no SUS”

Foi unânime afirmar que um trabalho em rede poderia contribuir para fomentar políticas de saúde com vistas a organizar, implantar e manter a assistência aos pacientes com doenças imunoalérgicas no âmbito do SUS. Também foi reconhecido por todos o grande valor de um sistema de saúde que seja universal como o SUS que, mesmo enfrentando a situação do subfinanciamento crônico e outras dificuldades, vem garantindo o direito à saúde para toda a população brasileira.

Agradecimentos

Agradecemos a todos que participaram como moderadores e palestrantes do Fórum “Assistência a pacientes com doenças imunoalérgicas no SUS”: Alessandro Aldrin Pinheiro Chagas, Bárbara Corrêa Krug, Dirceu Solé, Ekaterini Simões Goudouris, Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho, Faradiba Sarquis Serpa, Luane Marques de Mello, Lucila Camargo Lopes Oliveira, Maria Clara Mendonça Perim, Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci, Norma de Paula Motta Rubini, Paulo Camargos, Wanderson de Oliveira e Yara A. Marques Figueiredo Mello.

Referências

1. Mendes EV. Desafios do SUS. Brasília, DF. CONASS, 2019, 869p. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/08/1104190/desafios-do-sus.pdf>. Acessado em: 20/10/2022.
2. Martins TCF, Silva JHCM, Máximo GC, Guimarães RM. Transição da morbimortalidade no Brasil: um desafio aos 30 anos de SUS. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2021;26(10):4483-4496. doi.org/10.1590/1413-812320212610.10852021.
3. Duarte EC, Barreto SM. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. *Epidemiol Serv Saúde*. 2012;21(4):529-32. doi.org/10.5123/S1679-49742012000400001.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022_2030.pdf. Acessado em: 20/10/2022.
5. Organização das Nações Unidas (ONU). Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da ONU. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>. Acessado em: 20/10/2022.
6. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):26-30. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
7. Igarashi A, Yuasa A, Yonemoto N, Kamei K, LoPresti M, Murofushi T, et al. A Systematic Literature Review of Economic Evaluations and Cost Studies of the Treatment of Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Chronic Urticaria. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(8):1729-51. doi: 10.1007/s13555-022-00774-2.

8. Weller K, Maurer M, Grattan C, Nakonechna A, Abuzakouk M, Bérard F, et al. ASSURE-CSU: a real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:29. doi: 10.1186/s13601-015-0072-9.
9. Ensina LFC, Sano F, Silva EK, Rubini NPM, Solé D. Omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea: análise de custo-efetividade e impacto orçamentário. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(1):51-63. doi: 10.5935/2526-5393.20190010.
10. Santos PFAM, Kuschnir FC, Dias GAC, Ruiz VP, Junior SCG, Silva ECF. Carga econômica da urticária crônica no Brasil: um estudo de vida real no período de 1 ano. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(4):447-57. doi: 10.5935/2526-5393.20200067.
11. Guest JF, Yang AC, Oba J, Rodrigues M, Caetano R, Polster L. Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula in managing infants with cow's milk allergy in Brazil. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:629-639. doi: 10.2147/CEOR.S113448.
12. Bilaver LA, Chadha AS, Doshi P, O'Dwyer L, Gupta RS. Economic burden of food allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(4):373-380.e1. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.014.
13. Alsaggaf A, Murphy J, Leibel S. Estimating cost-effectiveness of confirmatory oral food challenges in the diagnosis of children with food allergy. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:2333794X19891298. doi: 10.1177/2333794X19891298.
14. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Slejko JF, Belozeroff V, Globe DR, Lin SL. The burden of adult asthma in the United States: evidence from the Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):363-369.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.042.
15. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(1):93-101. doi: 10.1159/000338998.
16. Stirbulov R, Lopes da Silva N, Maia SC, Carvalho-Netto E, Angelini L. Cost of severe asthma in Brazil-systematic review. *J Asthma*. 2016;53(10):1063-70. doi: 10.3109/02770903.2016.1171338.
17. Costa E, Caetano R, Werneck GL, Bregman M, Araújo DV, Rufino R. Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. *Rev Saude Publica*. 2018;52:27. doi: 10.11606/S1518-8787.2018052000153.
18. Sano F, Ensina LFC, Rubini NPM, Solé D. Avaliação de custo-efetividade e impacto orçamentário do tratamento adicional de omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave não controlada. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(1):37-50. doi: 10.5935/2526-5393.20190009.
19. Serpa FS, Cruz AAS, Neto AC, Silva ECF, Franco JM, Mello JML, et al. O atendimento médico de pacientes com doenças imunoalérgicas no Brasil: reflexões e propostas para a melhoria - Carta de Belo Horizonte. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(4):327-34.
20. Silva LC, Freire LM, Mendes NF, Lopes AC, Cruz A. Carta de Salvador. *J Pneumol*. 2002;28(suppl 1):S2. doi: 10.1590/S0102-35862002000700002.
21. Valle SO, Kuschnir FC, Solé D, Silva MA, Silva RI, Da Cunha AJ. Validity and reproducibility of the asthma core International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire obtained by telephone survey. *J Asthma*. 2012 May;49(4):390-4.
22. Oliveira EF, Penedo C, Valle SOR, Kuschnir FC. Validation and reproducibility of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Written Atopic Eczema Questionnaire for telephone survey in children aged 6-7 years. *An Bras Dermatol*. 2022 Mar-Apr;97(2):173-8.

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

Correspondência:
Faradiba Sarquis Serpa
E-mail: faradibasarquis@uol.com.br

Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria

Severe atopic dermatitis: a practical treatment guide from the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics

Evandro Prado¹, Antonio C. Pastorino², Danielle K. Harari¹, Marice C. Mello²,
Herberto Chong-Neto², Vânia Oliveira Carvalho², Dayane M. V. Bruscky¹, Jandrei Markus²,
Adriana A. Antunes², Fábio Kuschner¹, Ana Paula M. Castro¹, Marcia C. Mallozi¹, Gustavo F. Wandalsen²,
Clóvis F. Constantino², Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹, Dirceu Solé², Norma P. M. Rubini¹

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória, crônica, comum, complexa e de etiologia multifatorial, que se manifesta clinicamente com prurido muitas vezes incapacitante, lesões recorrentes do tipo eczema, xerose e que pode evoluir para liquenificação. Embora o conhecimento sobre a sua fisiopatologia venham crescendo nos últimos anos, ainda as formas graves são frequentes e representam um desafio para o clínico. Para o presente guia realizou-se revisão não sistemática da literatura relacionada à DA grave refratária aos tratamentos habituais com o objetivo de elaborar um documento prático e que auxilie na compreensão dos mecanismos envolvidos na DA, assim como dos possíveis fatores de risco associados à sua apresentação. A integridade da barreira cutânea é um dos pontos fundamentais para a manutenção da homeostase da pele. Além dos cuidados gerais: evitação dos agentes desencadeantes e/ou irritantes, o uso de hidratantes, suporte emocional, entre outros, o uso de agentes anti-inflamatórios/imunossuppressores de uso tópico e/ou sistêmico também foi revisado. A aquisição de novos agentes, os imunobiológicos e as pequenas moléculas, melhorou a terapêutica para os pacientes com formas graves de DA, sobretudo as refratárias aos tratamentos convencionais.

Descritores: Dermatite atópica, hidratação da pele, corticosteroides tópicos, inibidores da calcineurina, ciclosporina, imunobiológicos, dupilumabe, inibidores de JAK.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic, common, and complex inflammatory skin disease with a multifactorial etiology. It manifests clinically with often disabling pruritus, recurrent eczema-like lesions, and xerosis, and can progress to lichenification. Although understanding of the disease's pathophysiology has been growing in recent years, severe forms are still frequent and represent a challenge for clinicians. A non-systematic review of the literature on severe atopic dermatitis refractory to conventional treatment was conducted to develop the present guide, whose purpose is to help clarify the mechanisms involved in the disease and possible risk factors. The integrity of the skin barrier is fundamental for maintaining skin homeostasis. In addition to general care, patients should avoid triggering and/or irritating agents and moisturizers and seek emotional support, etc.; the use of topical and/or systemic anti-inflammatory/immunosuppressive agents was also reviewed. New agents, immunobiologicals, and small molecules have led to a broader range of therapies for patients with severe forms of the disease, especially cases refractory to conventional treatment.

Keywords: Atopic dermatitis, skin hydration, topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, cyclosporine, immunobiologicals, dupilumab, JAK inhibitors.

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

2. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Submetido em: 03/10/2022, aceito em: 09/10/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):432-67.

Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória, crônica, comum, complexa e de etiologia multifatorial, que se manifesta clinicamente com prurido muitas vezes incapacitante, lesões recorrentes do tipo eczema e xerose e que pode evoluir para liquenificação. A distribuição e morfologia das lesões na pele são variáveis, com início em geral antes dos dois anos, e os pacientes apresentam antecedentes familiares e pessoais de atopia¹.

Na ausência de um teste laboratorial diagnóstico de certeza e a grande variabilidade de sinais e sintomas presentes nas diferentes regiões geográficas e com a idade, o diagnóstico da DA é baseado na presença e no padrão de distribuição das lesões associados aos achados clínicos e à história pessoal e familiar de atopia. Há tempos os critérios de Hanifin e Rajka têm sido os mais utilizados para o seu diagnóstico (Tabela 1)². Essa definição diagnóstica inclui

4 critérios maiores e 22 menores. A presença de pelo menos três dos critérios maiores e três dos menores identifica o paciente com DA².

Outros critérios diagnósticos foram sendo introduzidos: critério de Williams³ (Tabela 2) e mais recentemente o da Academia Americana de Dermatologia, que acrescentou alguns critérios que devem ser excluídos para realizar-se o diagnóstico de DA com maior precisão (Tabela 3)⁴.

Os estudos de prevalência de DA realizados mundialmente têm se concentrando, sobretudo, na população pediátrica, e mais raramente em adultos. A heterogeneidade dos grupos estudados, faixa etária e critérios empregados têm contribuído para a divergência dos valores encontrados^{5,6}.

O estudo sobre prevalência de DA que abrangeu o maior número de países e centros de pesquisa foi o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), conduzido em 154 centros de 56

Tabela 1

Principais sinais, sintomas e dados laboratoriais utilizados para o diagnóstico de dermatite atópica pelos critérios de Hanifin & Rajka²

Critérios maiores (3 ou +)	
1. Prurido 2. Morfologia e distribuição típica das lesões – Liquenificação flexural ou linearidade em adultos – Envolvimento facial e extensor na criança 3. Dermatite crônica e recidivante 4. História pessoal ou familiar de atopia (asma, rinite alérgica, dermatite atópica)	
Critérios menores	
1. Xerose 2. Ictiose, hiperlinearidade palmar, creatose pilar 3. <i>Prick-test</i> positivo 4. Aumento da IgE sérica 5. Tendência a infecções da pele (<i>S. aureus</i>/Herpes) 6. Tendência à dermatite inespecífica de mãos e pés 7. Eczema de mamilo 8. Queilite 9. Conjuntivite recorrente 10. Prega infra orbitária de Dennie-Morgan 11. Ceratocone	12. Catarata subcapsular anterior 13. Escurecimento periorbital 14. Eritema ou palidez facial 15. Pitíriase alba 16. Prurido com a transpiração 17. Pregas anteriores no pescoço 18. Intolerância à lã e solventes lipídicos 19. Acentuação perifolicular 20. Intolerância alimentar 21. Curso influenciado por fatores ambientais e/ou emocionais 22. Dermografismo branco

países e incluiu mais de 750.000 crianças em duas faixas etárias (6-7 anos e 13-14 anos) que utilizou instrumento padronizado em momentos diferentes.

Tabela 2

Critérios diagnósticos de dermatite atópica pelo Grupo de Trabalho do Reino Unido – *UK Working Party's* – Critérios de Williams³

Prurido na pele nos últimos 12 meses com 3 ou + dos seguintes critérios:

1. Início antes dos 2 anos^a
2. História de envolvimento flexural
3. Dermatite flexural visível (ou foto)
4. História pessoal/familiar de asma e rinite alérgica^b
5. História de pele seca generalizada

^a Não usados em crianças < 4 anos.

^b Em < 4 anos, história familiar de doenças atópicas.

Nesse estudo a prevalência de DA nos últimos 12 meses, na faixa etária de 6-7 anos, variou de 0,9 na Índia a 22,5% no Equador, e entre 13-14 anos variou de 0,2% na China até 24,6% na Colômbia. No Brasil, o estudo ISAAC documentou na Fase III ser a prevalência média de eczema 8,2% entre os 6-7 anos, e 5,0% entre os de 13-14 anos⁷. A prevalência de formas graves foi ao redor de 1,5% para ambas as faixas etárias⁷.

Entre lactentes (12 a 15 meses) o Estudo Internacional de Sibilância da Infância (EISL) documentou valores mais elevados em crianças da Europa e América Latina, 14,2% e 18,2%, respectivamente^{8,9}. Pesquisa recente de revisão sistemática avaliou 378 estudos com qualidade para análise, sendo 352 sobre prevalência e apenas 26 sobre incidência de DA, a maioria em crianças. A variação geral da prevalência entre crianças foi de 1,7% a 32,8%, sendo que a prevalência no último ano com diagnóstico médico foi de 0,96% a 22,6%. Em adultos a prevalência geral variou de 1,2% a 9,7%, e a prevalência no último ano, com diagnóstico médico, variou de 1,2% a 17,1%¹⁰.

Tabela 3

Critérios essenciais, achados importantes e associados utilizados para o diagnóstico de dermatite atópica pela Academia Americana de Dermatologia⁴

Critérios essenciais

Prurido

Eczema (agudo, subagudo ou crônico) com morfologia típica e padrões de acordo com a idade e com história crônica ou recaídas frequentes

Achados importantes – em muitos casos ajudam o diagnóstico

Início precoce

Atopia – pessoal ou familiar, IgE aumentado

Xerose

Achados associados – úteis, mas inespecíficos

Palidez facial, dermatografismo branco, ceratose pilar, pitíriase alba, ictiose, hiperlinearidade palmar, alterações oculares/periorcárias, alterações periorais ou auriculares, liquenificação

Condições que devem ser excluídas

Escabiose

Dermatite seborreica

Dermatite de contato (irritativa ou alérgica)

Ictiose

Linfoma cutâneo células T

Psoríase

Dermatose por fotossensibilidade

Erros inatos da imunidade

Outras causas de eritrodermia

A DA, especialmente nas formas moderadas a graves, tem grande impacto da qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Está associada a várias comorbidades atópicas (rinite alérgica, asma, alergia alimentar e esofagite eosinofílica) e também a comorbidades não atópicas, com destaque para a saúde mental, com frequente associação à depressão e ansiedade. Nos últimos anos, foram disponibilizadas terapias sistêmicas inovadoras, incluindo imunobiológicos e pequenas moléculas, que atuam de forma seletiva na inibição de citocinas que participam do processo inflamatório da DA. Essas novas classes de fármacos apresentam eficácia e segurança superiores aos imunossuppressores sistêmicos e representam uma nova era no tratamento da DA grave. O objetivo deste guia é atualizar o tratamento da DA grave, com foco principal no racional para a utilização de biológicos e pequenas moléculas.

Aspectos clínicos: história natural e fenótipos

Em todos os pacientes com DA a lesão característica é o eczema, e a presença do prurido é achado obrigatório¹¹. Entretanto, as manifestações clínicas de pacientes com DA grave são expressões ampliadas do quadro clínico de DA, e os sinais e sintomas se agravam imensamente. Ao longo da vida a apresentação clínica da DA é variável, e pode ser dividida em quatro seguimentos, conforme descrito a seguir.

Dermatite do lactente (0-2 anos)

As lesões se iniciam cerca de dois meses após nascimento e acometem face (bochechas), couro cabeludo, tronco e superfície extensora dos membros. Nas lesões agudas há vesículas, exsudação, crostas e eritema. A xerose é frequente e é observada em cerca de 42% dos pacientes^{12,13}.

Dermatite da criança (fase pré-puberal 2 a 12 anos)

A superfície flexora passa a ser mais acometida, com destaque às fossas poplíteas e cubital. Mãos e pulsos podem estar acometidos. Há um número maior de lesões subagudas, ressecadas e espessadas. Lesões crônicas com algum grau de liquenificação também podem ser observadas^{12,13}.

Dermatite do adulto (12-60 anos)

As lesões se distribuem de maneira mais ampla. Além das flexuras pode haver lesões na cabeça, pescoço e mãos. Xerose é a complicação de pele mais comum em pacientes com DA, e a persistência da pele seca pode prejudicar a função de barreira

da pele e alterar a sua microbiota. As lesões são crônicas e liquenificadas, e pacientes podem apresentar surtos de reagudização, além de maior risco de infecções virais^{12,13}.

Dermatite do adulto idoso (acima de 60 anos)

Esta forma é caracterizada principalmente por lesões eczematosas extensas, e alguns pacientes podem apresentar eritrodermia com forte componente pruriginoso. Ocasionalmente as lesões poupam as áreas de flexão. Este grupo específico certamente precisa de uma análise mais profunda para definir critérios clínicos claros para seu diagnóstico. Vale destacar que nesta faixa etária, assim como na DA do lactente, especialmente nos casos graves, diagnósticos diferenciais precisam ser considerados.

A história natural da DA vem mudando nos últimos anos, de lesão restrita à faixa etária pediátrica, a doença se estendeu pela vida adulta e atualmente há relatos de dermatites que se iniciam na sexta década de vida.

Considerando a idade de início da lesão, a história natural da DA pode evoluir das maneiras descritas abaixo.

1. *Início muito precoce (entre 3 meses e 2 anos)* – não há estudos epidemiológicos nacionais, mas dependendo dos estudos epidemiológicos, pacientes com DA de início precoce podem corresponder entre 60% e 80% de todas as formas de início da doença. Uma parcela substancial dos pacientes pode entrar em remissão completa antes dos 2 anos de idade, mas cerca de 40%, continuam a ter a doença por um longo período de tempo e podem representar a população com maior risco para a marcha alérgica¹⁴⁻¹⁶.
2. *Início precoce (entre 2 e 6 anos)* – esses pacientes também apresentam alto risco de ter outras doenças alérgicas¹⁴⁻¹⁶.
3. *Início na infância (entre 6 e 14 anos)* – grupo pequeno de pacientes, com poucos estudos para entendimento dos riscos ou benefícios de iniciar a DA nesta idade^{14,15}.
4. *Início na adolescência (entre 14 e 18 anos)* – grupo pequeno de pacientes com dados restritos na literatura, poucas informações sobre a sua evolução.
5. *Início adulto (entre 20 e 60 anos)* – terceiro maior grupo de indivíduos, é caracterizado principalmente por pacientes do sexo feminino, com um fenótipo clínico bastante leve e espectro de sensi-

bilização, geralmente acompanhado por níveis séricos normais de IgE^{14,15}.

6. *Início muito tardio (> 60 anos)* – grupo recentemente identificado, que já se divide em dois subgrupos: aqueles que tiveram DA no passado associada a um período longo de remissão, e os que iniciam a doença muito tarde na vida. Estudos observacionais relatam pacientes deste grupo que apresentam uma forma bastante grave da doença e níveis altos de IgE sérica total^{14,15}.

Observa-se ainda, com relação ao curso clínico e gravidade da doença, diferentes padrões evolutivos, que podem ser subdivididos em cinco padrões principais: (1) início na infância evoluindo com remissão; (2) doença remitente e recorrente; (3) doença crônica persistente; (4) longos períodos de remissão seguidos de recorrência; e (5) início na adolescência ou vida adulta. Nos padrões 3 e 5 são preponderantes as formas moderadas a graves da doença¹⁷.

Fenótipos

Como já descrito, o comportamento da DA pode variar de acordo com a idade de início dos sintomas, mas outros fatores podem influenciar no curso da doença e definir fenótipos diversos. A classificação da DA segundo sua gravidade é uma outra possibilidade de delinear fenótipos, mas traz consigo desafios. É importante que a gravidade seja determinada por escores definidos de gravidade, validados e usados amplamente (vide avaliação da gravidade). Tentativas têm sido feitas para que os dois escores mais utilizados – SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) e EASI (*Eczema Area and Severity Index*) – possam ter equivalência de seus resultados, para facilitar a uniformização e comparabilidade da população sob avaliação.

A presença de IgE sérica elevada também define um fenótipo de DA: a dermatite *extrínseca*, presente em 80% dos casos e definida por níveis séricos elevados de IgE total com mutação do gene das filagrinas em 30% aproximadamente, presença de outras atopias, inclusive alergia alimentar, e possível associação com hiperlinearidade palmar. Por outro lado, a DA *intrínseca* é mais comum em adultos, principalmente em mulheres, e há possibilidade de associação com dermatite de contato, em especial ao níquel^{15,16,18}.

A definição de fenótipos clínicos de DA também traz aspectos importantes para a discussão. É necessário ressaltar que além da apresentação clínica clássica de DA, outras apresentações menos usuais

podem fazer parte do estigma atópico. Entre elas destacam-se^{16,18}:

- *eczema numular*: lesões em moeda que podem ser apresentações atípicas de DA, mas é importante lembrar que nem todos os pacientes que desenvolveram eczema numular apresentam de fato a mesma base fisiopatológica da DA;
- *prurido nodular*: pápulas hiperqueratóticas e extremamente pruriginosas, que pode estar ou não relacionado à DA;
- *eczemas localizados em pálpebra, em mãos e pés, nos mamilos ou a queilite angular*. São apresentações clínicas que, se associadas a outras doenças atópicas, podem ser entendidas como manifestações atípicas da DA. Neste contexto é fundamental a realização de diagnósticos diferenciais.

Na Tabela 4 estão apresentados os possíveis fenótipos de DA definidos com base na faixa etária, idade de início, presença de IgE elevada ou não, gravidade da doença, etnia e apresentação clínica clássica ou não.

Imunopatogenia

São muitos os conhecimentos atuais que envolvem a fisiopatogenia da DA, mas os mais relevantes parecem ser aqueles envolvendo as desordens genéticas, barreira cutânea alterada, desregulação imunológica e alterações do microbioma cutâneo.

Há alguns anos se admitia que a DA era uma doença “inside-out”, isto é, o processo inflamatório iniciava na derme acarretando como consequência uma lesão de barreira. Com o conhecimento atual de que a inflamação é decorrente ou se inicia a partir das alterações na barreira cutânea, passou então a ser reconhecida como uma doença predominantemente “outside-in”²⁰.

Barreira cutânea

A barreira cutânea se altera devido a muitos fatores. Um dos fatores inicialmente conhecidos era a destruição de corneócitos por ação excessiva de proteases em corneodesmossomos (banhos com sabonetes alcalinos, aumento de pH da pele, infecção estafilocócica com produção e liberação de enteroxinas) ou por falta da inibição dessas proteases quando exercem essas ações excessivas. O resultado é a perda da integridade e coesão celulares ou o desarranjo entre as células. Os corneócitos são que-

Tabela 4

Fenótipos clínicos de dermatite atópica (DA) de acordo com características clínicas, níveis de IgE e etnia

Aspecto destacado	Classificação
Apresentação clínica	DA em crianças ou DA em adultos
Idade de início da doença	Precoce ou tardio
Presença de IgE elevada	Extrínseca ou intrínseca
Gravidade	Leve, moderada, grave
Etnia	Subtipos euroamericanos ou asiáticos
Apresentação clínica	DA clássica, eczema numular, eczema de mãos

ratinócitos do estrato córneo que produzem e liberam peptídeos antimicrobianos, um dos representantes da resposta de imunidade inata. São importantes na defesa contra a agressão microbiana e também produtores de ceramidas e colesterol, componentes do fator de hidratação natural da pele. Podemos dizer então que a destruição acelerada de corneócitos aumenta a permeabilidade de barreira, diminui a defesa e também os teores de lipídeos da pele²¹.

A diminuição dos níveis de filagrina (por mutações ou de forma adquirida) e outras proteínas estruturais da pele, como loricrina e involucrina também alteram a barreira cutânea. As filagrinas são proteínas derivadas das pró-filagrinas presentes nas camadas mais profundas da pele e que por ação de grânulos de querato-hialina migram em direção ao estrato córneo. Submetidas a ações enzimáticas se transformam em ácidos graxos e passam a compor de modo importante a camada lamelar lipídica. Alguns trabalhos consideram a filagrina como uma substância que se comporta como um cimento intercelular que mantém maior adesão entre as células²².

As proteínas de junção são representantes da barreira física. Estão localizadas imediatamente abaixo do estrato córneo. As claudinas, principalmente a claudina-1, têm importante papel nessa defesa. Mutações do gene da claudina diminuem a sua expressão e aumentam a permeabilidade de barreira²³.

Todos esses mecanismos, como desorganização celular, diminuição de proteínas como a filagrina e a claudina são importantes para explicar como a pele se defende das agressões ou como essas alterações no

nível da barreira cutânea comprometem a integridade da pele com possibilidade da penetração de alérgenos e patógenos.

O microbioma cutâneo mal constituído com baixa diversidade microbiana (disbiose) e a deficiência de peptídeos antimicrobianos contribuem muito para as infecções cutâneas, principalmente estafilocócicas²⁴.

Desregulação imunológica

A barreira cutânea lesada proporciona a liberação de citocinas como a TSLP (linfopoietina do estroma tímico), interleucina (IL)-33 e IL-25, consideradas alarminas e que provocam desregulação imunológica no nível da derme.

A TSLP ativa grande variedade de células como as células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) e Th2, caracterizando o que conhecemos como inflamação T2.

As células Th1, Th2, Th17 e Th22 são as mais importantes na fisiopatologia da DA por produzirem e liberarem substâncias capazes de ativar outras células ou que apresentam atividades pró-inflamatórias como ações principais. Células Th1 são mais participantes na evolução da doença para a cronicidade e liberam interferon-gama.

As células Th2, Th17, Th22 e ILC2 são as principais responsáveis pelo início do processo inflamatório. Muitas citocinas são liberadas por essas células e têm diferentes ações e papel relevante na patogênese da doença²⁵.

Estudos que investigaram a participação das diferentes subpopulações de linfócitos T no processo

inflamatório da DA identificaram quatro endotipos principais – americano/europeu, asiático, afroamericano e pediátrico, que estão apresentados na Tabela 5. É importante destacar que embora existam variabilidades com relação à participação das subpopulações Th22, Th17 e Th1, a participação da subpopulação Th2 está presente em todos os fenótipos, definindo a inflamação tipo 2 como fundamental na patogênese da DA²⁶.

As IL-4 e IL-13 induzem a formação de IgE. Quanto maiores os níveis dessas citocinas, menor será a expressão de filagrina, portanto contribuem também para a diminuição dos lipídeos no estrato córneo e indiretamente para o dano tissular. A IL-5 ativa, diferencia e dá sobrevida aos eosinófilos. A IL-17 tem particular importância no agravamento da lesão de barreira. É uma citocina que degrada a claudina-1, proteína de junção que tem função de barreira entre o estrato córneo e o estrato granuloso.

A IL-22, citocina que participa do fenômeno de remodelamento cutâneo, ativa fibroblastos e tem participação na hiperkeratose e na hiperpigmentação da pele. A IL-25 estimula células ILC2, Th2, eosinófilos e provoca maior liberação de IL-31. A IL-26, produzida a partir de células Th17, induz a produção e liberação de citocinas Th2, potencializando o processo inflamatório.

A IL-31 é uma citocina muito importante no processo de prurido cutâneo, pois ativa terminais nervosos com liberação de neurotransmissores como os neuropeptídeos (substância P e CGRP)²⁷. A IL-33 estimula mastócitos a liberar histamina, ativa eosinófilos e células ILC2, aumentando os níveis de IL-4 e IL-13 com maior produção de IgE e diminuição dos níveis

de filagrina²⁵. O processo inflamatório que se estabelece por ação dessas células e citocinas diminui a expressão de IL-10 liberada de linfócitos B.

Outro fator que potencializa o processo inflamatório é a infecção bacteriana. Enterotoxinas estafilocócicas, como a do tipo B (SEB), atuam como superantígenos e aumentam a ação de linfócitos com maior liberação de citocinas pró-inflamatórias^{27,28}.

Fatores desencadeantes e agravantes

Vários estudos são concordantes em afirmar que a interação entre predisposição genética, disfunção imunológica e fatores desencadeantes ambientais contribui para a fisiopatologia da DA²⁹.

Além da adesão ao tratamento, a exposição a fatores ambientais, incluindo alérgenos e estímulos no local de trabalho e no domicílio, fatores decorrentes do estilo de vida e temperatura, além da desregulação da fisiologia da pele, estão associados à manutenção e exacerbação da DA. Uma sensação de calor, sudorese, fibras de lã, estresse psicológico, comida, ingestão de álcool e o resfriado comum são considerados particularmente importantes como fatores de indução e exacerbação do prurido na DA. Os detalhes relativos aos fatores de início e exacerbação e suas especificidades medidas serão discutidas a seguir³⁰.

Clima e temperatura

Estudos associaram maior prevalência de DA a localidades com baixa umidade, baixa exposição aos raios UV e baixa temperatura ou ao uso de aquecimento interno³¹.

Tabela 5

Participação de subpopulações de linfócitos T nos diferentes endotipos de dermatite atópica

	Americano/ Europeu	Asiático	Afroamericano	Pediátrico
Th2	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Th22	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑	↑↑↑
Th17	↑	↑↑↑	ausente	↑↑↑
Th1	↑↑	↑↔	ausente	ausente

↑ = pouco elevada, ↑↑ = elevada, ↑↑↑ = muito elevadas, ↑↑↑↑ = muitíssimo elevada, ↑↔ = normal ou pouco elevada.

Poluentes intradomiciliares

Ainda é questionável o envolvimento de substâncias eliminadas no interior dos domicílios, como fumaça de tabaco, produtos de combustão (biomassa, fogões, lareiras), materiais de construção, fontes biológicas e produtos de limpeza³¹ e os ácaros, na recorrência da DA¹¹.

Poluentes atmosféricos

Estudos de coorte associaram a exposição à poluição do ar e maior prevalência de DA. Possivelmente decorrente do estresse oxidativo e danos à barreira cutânea causada por esses fatores externos. Portanto, mudanças nos fatores climáticos, como temperatura, umidade, radiação e poluição do ar, podem influenciar a resposta e os sintomas da DA³¹.

A exposição a poluentes liberados pela queima de combustíveis fósseis foi associada a risco aumentado de pré-escolares desenvolverem DA³¹. Além disso, material particulado em contato com a pele pode favorecer a coçadura da pele, arranhões e a alopecise, estado sensorial anormal em que estímulos que normalmente não evocam coceira causam coceira, e, assim, pioram a DA.

Dieta/Antígenos alimentares

DA e Alergia Alimentar (AA) são condições comuns que aparecem na infância e que podem estar intimamente ligadas. Aproximadamente 30% das crianças com DA moderada a grave sofrem de AA. Há evidências de que dietas de eliminação não justificadas não devem ser administradas a pacientes com DA. A sensibilização a um alimento (teste cutâneo positivo e/ou dosagem de IgE sérica específica) não significa alergia, e a eliminação injustificada desse alimento específico pode ser prejudicial e levar à perda de tolerância, com a possibilidade de anafilaxia quando o mesmo for reintroduzido. Há fortes evidências para a ligação entre o início precoce da DA e o desenvolvimento de outras doenças alérgicas durante a vida, a chamada marcha atópica, e várias intervenções preventivas foram sugeridas, como o uso de emolientes, a introdução precoce de amendoim e de ovo em lactentes de alto risco, que em um primeiro momento mostraram resultados promissores para a prevenção da DA, bem como da alergia ao amendoim e ao ovo³². Revisão sistemática recente demonstrou que a aplicação profilática de emolientes, iniciada na primeira infância, pode prevenir a DA, principalmente

se usados de modo contínuo em populações de alto risco, mas não preveniram AA. Ainda é discutível se a introdução precoce de alimentos em crianças de risco previne a AA³³.

Revisão sistemática seguida de metanálise avaliou os pontos de vista díspares de muitos pacientes com DA e seus cuidadores. A eliminação de determinados alimentos da dieta pode levar à melhora discreta e potencialmente sem importância para a intensidade do eczema, prurido, insônia e alteração na qualidade do sono nesses pacientes. Tal conduta deve ser avaliada em compasso com os riscos potenciais das dietas de eliminação indiscriminada de alimentos para o tratamento da DA, especialmente em bebês e crianças pequenas em risco de desenvolver alergia alimentar mediada por IgE e deficiências nutricionais. O tratamento focado em dietas de eliminação leva a subtratamento no contexto de um número crescente de opções terapêuticas disponíveis para tratar DA³⁴.

Restrições alimentares (eliminação de alérgenos alimentares) para gestantes ou lactantes para prevenir o aparecimento de DA não devem ser recomendadas. Há a possibilidade de a DA poder ser exacerbada a partir da transferência para o lactente de alérgenos alimentares, como ovos, através do leite materno; no entanto, esses lactentes devem ser cuidadosamente diagnosticados com base nos resultados dos testes de eliminação e provocação alimentar via leite materno³⁵.

Aeroalérgenos

Aeroalérgenos podem provocar lesões cutâneas eczematosas em pacientes sensibilizados com DA, que pode ser explicado pelo aumento da permeabilidade da pele para alérgenos inalantes em pacientes com defeitos da barreira cutânea. Testes de contato de atopia positivos estão associados à presença de IgE específica e história positiva de surtos de DA por alérgenos sazonais. Muitos aeroalérgenos que provocam DA são derivados de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*. A atividade enzimática dos principais alérgenos de ácaros destrói as junções firmes das células epiteliais na mucosa brônquica e, portanto, também pode deteriorar a disfunção da barreira da pele em pacientes com DA³⁶. Se esses alérgenos forem considerados fatores de exacerbação da erupção, eles devem ser cuidadosamente avaliados, considerando de forma abrangente o histórico médico, as mudanças ambientais e as alterações nas características da erupção. A avaliação deve

incluir resultados de testes de eliminação e testes de provocação, se possível, e não baseados apenas nos sintomas clínicos, ou pelo título de IgE específicos, ou resultados de testes cutâneos. Semelhante ao manuseio de alérgenos alimentares, a eliminação de alérgenos ambientais é um adjuvante à farmacoterapia e aos cuidados da pele³⁰.

Muitos pacientes documentam deterioração dos sintomas cutâneos ao contato com alérgenos de pelo de animais. No passado, evitar o contato com animais de estimação era uma recomendação para a prevenção primária de atopia. Entretanto, na atualidade somente a exposição ao epitélio do gato é considerada fator de risco, e por isso deve ser evitada^{29,30}. Não há evidências de que a exposição a cães aumente o risco de DA em crianças, pelo contrário, pode até proteger devido à exposição a micróbios não patogênicos^{29,30}. Uma vez que um paciente é sensibilizado a um animal de estimação e apresenta sintomas após contato, a evitação será necessária³⁶.

Sudorese

Distúrbios na transpiração, bem como excesso de suor remanescente na superfície da pele exposta a altas temperaturas e umidade podem piorar os sintomas da DA. Alérgenos derivados de *Malassezia sp.* encontrados em resíduos de suor na superfície da pele que não evaporaram podem levar ao agravamento dos sintomas. Altas temperaturas e umidade na superfície da pele obstruem os poros de suor e induzem a transpiração. Para proteger contra a sudorese excessiva e da presença de suor excessivo sobre a pele, roupas íntimas de tecido respirável e de baixa higroscopia são recomendadas. Evitar altas temperaturas e umidade, e medidas apropriadas como tomar banho, enxaguar com água corrente e enxugar devem ser instituídas³⁷.

Infecções cutâneas

Microbiota

A pele é local de vida para uma vasta coleção de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e artrópodes. Esses microrganismos formam um ecossistema associado com habitat favorável, com abundância de dobras, invaginações e nichos especializados. A microbiota da pele vive em simbiose com fatores do sistema imune da pele, desempenhando um papel fundamental e complexo no controle da fisiologia e imunidade da pele³⁵.

Papel das bactérias

Uma das características da DA é que os pacientes têm maior colonização bacteriana, especialmente por *Staphylococcus aureus*, que é encontrado na pele lesionada em mais de 90% dos pacientes com DA. *S. aureus* desempenha um papel importante na patogênese da DA, de modo que o tratamento para reduzir a colonização de *S. aureus* diminui a gravidade da doença e isso se correlaciona com a normalização do pH e da perda de água transepidermica. A quantidade de *S. aureus* aumenta de 35% para 90% na composição do microbioma cutâneo durante as crises, e a gravidade das lesões de DA está associada à densidade relativa da colonização de *S. aureus* na pele.

Além de *S. aureus*, outras espécies (*S. epidermidis* e *S. hemolyticus*) estão muito aumentadas na pele lesionada de pacientes com DA. Em contraste, foi demonstrado que a pele inflamada de DA apresenta diminuição notável de *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* e *Prevotella*.

Curiosamente, a maior concentração de *S. epidermidis* pode afetar o comportamento de *S. aureus*, por produzir moléculas que inibem seletivamente a colonização do *S. aureus* e aumentam ainda mais a produção de peptídeos antimicrobianos³⁵.

Papel dos vírus

Embora as infecções virais da pele sejam relativamente menos comuns em pacientes com DA quando comparadas às bacterianas, infecções virais difusas e disseminadas são observadas em pacientes com DA, e algumas delas podem ser problemáticas ou até mesmo fatais. As infecções virais comuns na DA incluem o vírus causador do eczema herpético (EH), *eczema vaccinatum* (EV) ou *eczema moluscatum* (EM). A infecção pelo vírus *Herpes simplex* ocorre frequentemente em pacientes com DA e manifesta-se como uma erupção disseminada e distintamente monomórfica de vesículas em forma de cúpula acompanhadas de febre, mal-estar e linfadenopatia. O EH pode causar complicações graves, incluindo ceratoconjuntivite, viremia, meningite, encefalite ou sepse bacteriana secundária³⁵.

Papel dos fungos

Os fungos também desempenham um papel no desenvolvimento e agravamento da DA. Em particular, o papel das leveduras *Malassezia* tem sido discutido em vários trabalhos. *Malassezia sp.* são leveduras

constituintes da flora cutânea normal de humanos e habitam camadas superficiais do estrato córneo próximo a glândulas sebáceas e nas partes superiores dos folículos pilosos. A distribuição e o isolamento desta levedura variam em densidade e presença em vários locais e condições da pele. Houve relato de que a colonização por *Malassezia* é encontrada tanto em pacientes com DA quanto em indivíduos saudáveis, com taxas de detecção de 100% e 78%, respectivamente³⁸. Entre os pacientes com DA, as áreas de cabeça e pescoço são mais propensas a serem colonizadas do que as de membros e tronco. Vários estudos indicaram que as *Malassezia sp.* induzem a produção de IgE específica, observada exclusivamente em pacientes com DA, mas não em pacientes com rinite alérgica, urticária ou dermatite de contato alérgica³⁹.

Diagnóstico diferencial

O espectro clínico amplo da DA pode levar a diagnósticos e tratamentos errôneos com frequência. As características da DA, incluindo idade de início, distribuição, prurido intenso, xerose, liquenificação e associação com atopia, podem ajudar a distinguir a DA dos demais diagnósticos⁴⁰.

Eventualmente os pacientes com diagnóstico de DA podem apresentar características clínicas atípicas, levando o médico a questionar o diagnóstico. Nestes casos, tanto o conhecimento dos achados clínicos característicos da DA quanto o reconhecimento de possíveis diagnósticos alternativos são importantes para o paciente, considerando que a conduta e o prognóstico podem ser totalmente diferentes⁴¹.

O diagnóstico diferencial da DA em crianças e adultos é amplo e inclui doenças primariamente dermatológicas, até mesmo outras que podem se manifestar com lesões cutâneas que se assemelham muito à DA. Estes devem ser considerados não apenas quando um paciente apresenta pela primeira vez uma erupção cutânea eczematosa, mas também quando um paciente diagnosticado com DA não responde à terapia apropriada⁴². Os principais diagnósticos estão listados na Tabela 6. Entre esses diagnósticos destacamos os Erros Inatos da Imunidade (EII), por serem doenças conduzidas pelo imunoalergista, fazendo-se necessário um olhar cuidadoso para o diagnóstico correto⁴³.

Entre os EII destacam-se as conhecidas por Doenças Atópicas Primárias (DAP), uma subcategoria destes caracterizados por serem distúrbios

monogênicos hereditários que apresentam predominantemente manifestações alérgicas. Isto dificulta seu diagnóstico enquanto EII por não apresentarem fenótipos de infecções de repetição como a maioria destas doenças⁴⁵. É imperativo que os médicos sejam capazes de reconhecer as DAPs, considerando a terapêutica individual de cada caso e impactando na morbiletalidade destes pacientes. A Tabela 7 mostra os sinais clínicos de alerta que podem auxiliar no diagnóstico das DAPs.

Os principais diagnósticos diferenciais da DA e suas características morfológicas próprias são descritos a seguir.

Dermatite de contato alérgica

Seu diagnóstico é baseado no padrão da dermatite, normalmente sucedendo a exposição à determinada substância e um teste de contato (*patch test*) positivo. Este padrão diz respeito à localização da lesão na área de pele em contato com o alérgeno (por exemplo, na face, para reação aos cosméticos). A característica da lesão se assemelha muito à DA, sendo por vezes impossível diferenciá-las apenas clinicamente. Os alérgenos mais comuns em crianças e adolescentes são os metais, fragrâncias, conservantes e corantes de coloração⁴⁴.

Dermatite seborreica

Representa um importante diagnóstico diferencial da DA, sobretudo em sua forma infantil, pela similaridade na distribuição das lesões. O diagnóstico é baseado na história clínica e exame físico, incluindo a distribuição de eczema. A dermatite seborreica infantil geralmente começa nos primeiros três meses de vida, ou seja, antes da idade típica de início da DA. Quase sempre envolve a área da fralda, face e couro cabeludo. A região de fraldas costuma ser poupada na DA. Em comparação com a DA, as lesões tendem a ser menos inflamadas e as escamas mais gordurosas, podendo durar alguns meses, mas não ultrapassam os 12 meses de idade, o que também difere do caráter crônico da DA. Entretanto ambas as doenças podem ocorrer de forma concomitante⁴⁰.

Psoríase

Embora mais comum em adolescentes e adultos, pode ocorrer em qualquer faixa etária. É uma dermatose crônica caracterizada mais frequentemente por lesões em placas e espessamento cutâneo, nitidamente demarcadas com eritema e com a presença

Tabela 6Principais tipos de dermatite/eczema e seus diagnósticos diferenciais⁴⁴

Dermatite/Eczema	Dermatite atópica Dermatite de contato Dermatite seborreica Dermatite numular Dermatite asteatótica (Eczema craquele)
Outras dermatoses crônicas	Psoríase Líquen simples crônico
Infecções e Infestações	Escabiose Dermatofitoses Infecções virais
Doenças genéticas e metabólicas	Síndrome de Netherton Ictiose Acrodermatite enteropática
Doenças autoimunes	Lúpus eritematoso sistêmico Dermatopolimiosite
Erros inatos da imunidade	Síndrome de Hiper-IgE Síndrome de Wiskott-Aldrich Síndrome de Omenn
Doenças neoplásicas	Histiocitose de Células de Langerhans Linfoma cutâneo de células T
Outros	Farmacodermias

de escamas prateadas nas regiões dos cotovelos, joelhos e couro cabeludo. Pode haver envolvimento ungueal e articular (artrite psoriática). A biópsia cutânea pode ser necessária para esclarecimento diagnóstico⁴¹.

Escabiose

O diagnóstico diferencial com DA inclui tanto a característica pruriginosa da infestação pelo *Sarcoptes scabiei* quanto às lesões cutâneas decorrentes deste prurido, com a presença de pápulas eritematosas e escoriações, predominando nas áreas interdigitais, áreas flexurais do punho, pés e tornozelos, o que poderia caracterizar um eczema atípico. O diagnóstico é confirmado pela visualização dos ácaros à dermatoscopia⁴⁰.

Tabela 7Sinais clínicos de alerta para as doenças atópicas primárias (DAPs)⁴⁵

IgE elevada e eosinofilia
Manifestações atópicas
Malignidade
Manifestações autoimunes
Baixa estatura / Dificuldade de crescimento
Infecções de repetição
Doenças do tecido conjuntivo

Ictiose vulgar

É o tipo mais comum das ictioses, causada pela mutação no gene da filagrina (FLG). O quadro clínico típico inclui pele seca com escamas finas e brancas, muitas vezes sem eritema. Prurido e lesões eczematosas podem aparecer, tornando difícil o diagnóstico diferencial com DA. Pode-se questionar se a lesão eczematosa da ictiose vulgar na verdade seria DA, uma vez que cerca de um terço de todos os pacientes com DA são heterozigotos para mutações no gene FLG⁴¹.

Síndrome de Netherton

Doença autossômica recessiva causada pela mutação no gene *SPINK5*. Ao nascimento, o recém-nascido pode apresentar ictiose eritrodérmica. Em crianças mais velhas, a doença é caracterizada por uma dermatite distinta, ictiose linear circunflexa, onde as lesões cutâneas são disseminadas de forma linear serpiginosa ou circinada. As lesões são pruriginosas e muitas evoluem para placas eczematosas e liquenificação nas dobras. A dermatite pode ser de difícil distinção da DA, pois as crianças geralmente apresentam níveis elevados de IgE sérica e alergias alimentares. O exame do cabelo pode ser útil, pois à microscopia evidencia-se *tricolorre invaginata* (cabelo de bambu)⁴⁶.

Acrodermatite enteropática por deficiência de zinco

Pode ser genética ou adquirida (por falta de ingestão), caracterizando-se por manchas eritematosas e placas com crostas e erosões predominantemente em áreas periorificiais. Muitas vezes os pacientes apresentam outras manifestações, como diarreia, alopecia e déficit de crescimento. O diagnóstico é clínico, juntamente com a dosagem da fosfatase alcalina de zinco sérica e, muitas vezes, uma biópsia cutânea⁴⁵.

Síndromes de Hiper-IgE (HIES)

São erros inatos da imunidade (EII) raros (formas autossômica dominante ou recessiva) e caracterizadas por eczema grave, infecções recorrentes da pele (*S. aureus*) e muitas vezes pneumonias (com formação de pneumatoceles) e níveis séricos de IgE muito altos (> 2000 UI/mL). Os pacientes têm características esqueléticas próprias com face característica (testa proeminente, ponte nasal larga, ponta nasal carnuda

e prognatismo). As infecções cutâneas se apresentam não apenas por impetigo, mas também por furúnculos e abscessos⁴⁷.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)

Síndrome genética caracterizada pela associação com o eczema, embora as primeiras manifestações cutâneas sejam lesões hemorrágicas com petéquias, hematomas, púrpura, epistaxe, sangramento oral ou diarreia sanguinolenta. As plaquetas caracteristicamente são pequenas e frequentemente ocorrem manifestações autoimunes e neoplasias (principalmente linfomas de células B)⁴⁴.

Síndrome de Omenn

É uma síndrome rara de imunodeficiência combinada grave, de início precoce no primeiro ano de vida, caracterizada por eritrodermia (semelhante ao eczema) associada a diarreia crônica, pneumonite, déficit de crescimento, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, características que a distinguem da DA⁴³.

Linfoma cutâneo de células T (Micose fungoide)

Doença rara mais frequentemente observada em adultos, com características que se assemelham à psoríase ou eczema numular nas fases iniciais. A biópsia cutânea deverá ser realizada naquelas lesões refratárias ao tratamento com corticosteroide tópico⁴².

Avaliação da gravidade e controle: escores de aferição

A avaliação da gravidade da DA é essencial para guiar as opções terapêuticas e ponderar a resposta ao tratamento. Na ausência de um padrão ouro ou de biomarcadores específicos disponíveis para uso clínico, vários instrumentos foram desenvolvidos e validados para mensurar a gravidade e controle da DA^{48,49}.

Para aferição da gravidade clínica pelo profissional, os escores mais utilizados e amplamente validados são o índice *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) e o *Eczema Area and Severity Index* (EASI)^{48,49}. Também é recomendada a avaliação da gravidade pelo próprio paciente e o instrumento mais utilizado é o *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM)⁴⁹. Além destes, o instrumento validado *Investigator Global Assessment*

for Atopic Dermatitis (vIGA-AD) tem sido particularmente indicado como instrumento complementar para avaliar gravidade em ensaios clínicos⁵⁰.

O índice SCORAD é amplamente utilizado na prática clínica, varia de 0 a 103 pontos e avalia a extensão e a intensidade das lesões (eritema, edema ou pápulas, exsudato ou crostas, escoriação, liquenificação e xerose cutânea), além dos sintomas subjetivos (prurido e impacto no sono). A DA é classificada como leve quando menor que 25 pontos; moderada, entre 25 e 50 pontos; e grave, quando maior que 50 pontos^{51,52}. O tempo médio para avaliação é de 7 a 10 minutos; tem como vantagem considerar os sintomas subjetivos, a intensidade da xerose e das lesões localizadas em face, pálpebras, pescoço, mãos e pés; e como desvantagem em relação ao EASI ser redundante sobre os sinais inflamatórios cutâneos, um peso menor da extensão das lesões no cálculo final (máximo de 20% do valor) e apenas avaliar a intensidade da lesão representativa para aquele paciente^{48,52}.

O PO-SCORAD (*Patient-oriented SCORAD*) é escore validado desenvolvido com base no SCORAD. É aplicativo com versão em português que permite ao próprio paciente avaliar a gravidade da DA. Apesar de menos acurado que o SCORAD no item extensão é um instrumento que aborda as lesões em três tipos de pele (branca, asiática e negra) e é de fácil preenchimento⁵³.

O EASI varia de 0 a 72 pontos e engloba os sinais clínicos (eritema, edema/pápula, escoriação e liquenificação) em cada uma das quatro regiões do corpo (cabeça e pescoço, membros superiores, tronco e membros inferiores) e extensão da doença nestas regiões. É interpretado como: 0 = sem lesão; 0,1 a 1,0 = quase sem lesão; 1,1 a 7,0 = DA leve; 7,1 a 21,0 = DA moderada; 21,1 a 50,0 = DA grave; 50,1 a 72,0 = DA muito grave^{48,54,55}. O EASI tem sido preferido ao SCORAD em ensaios clínicos porque avalia os quatro sinais clínicos fundamentais da DA, afere a intensidade das lesões nas quatro regiões corporais ao invés de apenas na lesão representativa, e distribui melhor a pontuação da extensão da doença em relação ao SCORAD. Há, contudo, a necessidade de associar outros escores para avaliação dos sintomas do paciente^{48,49}.

O POEM utiliza sete perguntas autoaplicáveis para abordar o quanto os sinais e sintomas são vivenciados pelo paciente ao longo dos dias e foi amplamente validado⁴⁹. Varia de 0 a 28 pontos, onde 0 a 2 pontos significa sem lesão ou quase sem lesão; 3 a 7 pon-

tos, DA leve; 8 a 16 pontos, DA moderada; 17 a 24 pontos, DA grave; e 25 a 28 pontos, DA muito grave⁵⁶. Há tradução e validação linguística para o português (cultura brasileira) disponível e de uso gratuito no site da University of Nottingham⁵⁷.

O vIGA-AD considera a aparência geral das lesões de DA pelo avaliador. O escore varia de 0 a 4 (0 = sem lesão, 1 = quase sem lesão, 2 = DA leve, 3 = DA moderada, 4 = DA grave) e avalia a intensidade (eritema, infiltração ou pápulas, liquenificação, exsudação ou crostas) das lesões³. É instrumento rápido e simples, mas não afere a extensão da doença⁴⁸.

Para avaliar o controle da DA e da resposta ao tratamento, podem ser utilizados os mesmos escores de gravidade de forma sequencial ou utilizar outros instrumentos específicos^{48,49}. Para uso sequencial de escore de gravidade é necessário considerar se as variações estão acima da diferença mínima clinicamente importante (MCID) ou se há redução percentual do escore, exemplificado pelo SCORAD 50 ou EASI 75, com redução de 50% ou 75% em relação ao valor inicial, respectivamente⁴⁸.

Recentemente foram desenvolvidos para o controle da DA o *Atopic Dermatitis Control Tool* (ADCT) e o *Recap of atopic eczema* (RECAP), ambos similares em conteúdo e validação e recomendados especialmente para ensaios clínicos. Não há preferência entre eles⁴⁹, mas até o momento apenas o ADCT apresenta tradução e validação linguística para português do Brasil⁵⁸.

O instrumento ADCT é formado por seis perguntas e se mostrou ferramenta válida e confiável para avaliar o controle da DA de pacientes maiores de 12 anos, com a capacidade de detectar mudanças clinicamente significativas no controle da doença ao longo do tempo. Varia de 0 (melhor controle da doença) a 24 pontos (pior controle), e a DA é considerada controlada se o escore for inferior a 7 pontos⁵⁹.

Outros instrumentos de sintomas clínicos percebidos pelo doente e o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde também podem ser avaliados na prática clínica e são recomendados para pesquisas. A iniciativa *global Harmonising Outcome Measures for Eczema* (HOME), com o objetivo de padronizar para ensaios clínicos os quatro principais domínios de desfechos em DA, em última atualização, indica o uso do EASI para avaliação de sinais de gravidade; POEM e escala numérica de pico de prurido em 24 horas para os sintomas referidos pelo paciente; qualidade de vida relacionada à doença por questionários de qualidade

de vida de acordo com faixa etária (*Dermatology Life Quality Index* – DLQI para adultos; *Children's Dermatology Life Quality Index* – CDLQI dos 5 aos 16 anos de idade; *Infants' Dermatitis Quality of Life Index* – IDQoL para menores de 5 anos), e ADCTou RECAP para controle da atividade da DA⁴⁹.

Tratamento

Considerando a cronicidade da DA e os diferentes níveis de gravidade, os objetivos do tratamento da DA são os seguintes: (a) reduzir a extensão e a gravidade das lesões; (b) reduzir o prurido e melhorar a qualidade do sono; (c) manter normais as atividades diárias; (d) melhorar a qualidade de vida; (e) maximizar os períodos livres de doença; (f) prevenir as complicações infecciosas; e (g) evitar/minimizar eventos adversos do tratamento.

Cuidados gerais

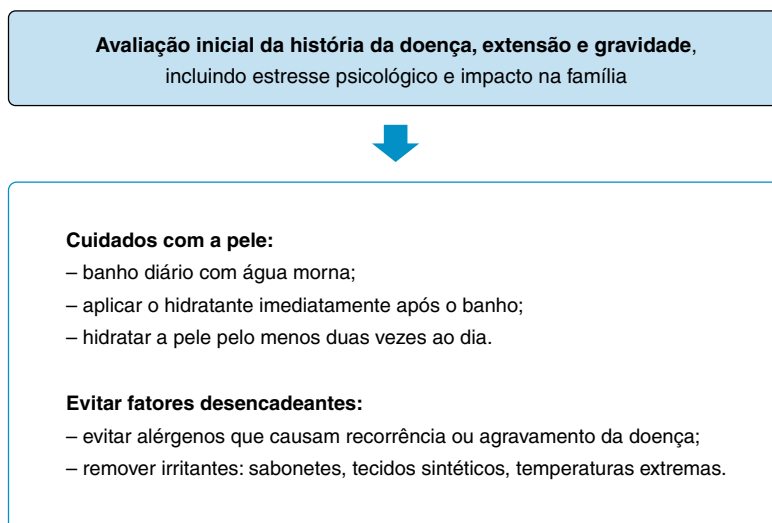
Nos pacientes com DA leve esses objetivos anteriormente citados são alcançados apenas com a terapia tópica, diferente dos pacientes com DA moderada a grave, cujo tratamento é desafiador. Os princípios gerais incluem melhora da barreira cutânea, eliminação dos fatores desencadeantes, educação e participação ativas dos pacientes e familiares, e tratamento das lesões inflamatórias (Figura 1)^{1,60}.

Melhorar a barreira cutânea

Os pacientes com DA têm pele xerótica devido ao déficit de função da barreira e balanço desfavorável da perda e retenção de água transepidermica⁶¹. Os hidratantes, quando aplicados regularmente, melhoram a função da barreira cutânea, aumentam a hidratação, reduzem a xerose, o prurido e a inflamação, diminuindo a necessidade do uso de agentes anti-inflamatórios¹. Estudos clínicos randomizados compararam o uso e não uso do hidratante nos participantes, demonstrando melhora do SCORAD, espaçamento das crises e diminuição do uso de anti-inflamatórios tópicos no grupo que utilizou o hidratante⁶².

A quantidade ideal que deve ser aplicada em recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes/adultos varia de 100, 150, 200 e 500 gramas por semana, respectivamente^{60,63}.

Os hidratantes (Tabela 8) disponíveis para DA têm combinações variáveis de emolientes, substâncias oclusivas e umectantes¹. Os emolientes preenchem os espaços entre os corneócitos, mantendo a hidratação; as substâncias oclusivas formam um filme hidrofóbico sobre a epiderme que diminui a evaporação da água e reduz a penetração de agentes irritantes, como alérgenos e toxinas; e os umectantes aumentam a hidratação da camada córnea, preservando a sua estrutura⁶⁴. Também podem conter ceramidas e ácidos graxos essenciais¹.



Adaptado de Kulthanan K, et al.⁶⁰

Figura 1

Fluxograma de tratamento inicial da dermatite atópica

Tabela 8

Lista de alguns produtos hidratantes disponíveis

Hidratantes com ureia
Cetaphil® Pro Ureia 10% loção (Galderma) Dermovance® S (FQMmelora) Eucerin® Urearepair 10% loção (Eucerin) Nutraplus® creme/loção (Galderma) Ureadin® creme/loção 3%, 5%, 10% (Isdin) Ureadin® Rx (Isdin) Uremol® creme/fluido 10% (Stiefel /GSK) Ureskin® creme/loção 10% (Genon)
Hidratantes com ceramidas, colesterol, ácidos graxos, fosfolipídeos
Atoderm® creme/baume/gel creme (Bioderma) CeraVe® creme/loção (Lóreal) Cetaphil® Advanced (Galderma) Cetaphil® creme/loção/sérum (Galderma) Cetaphil® Restoraderm (Galderma) Cetaphil® pro AD (Galderma) Dermovance® (FQMmelora) Dersani® creme hidratante (Megalabs) Epidrat® corpo intensivo (Mantecorp) Eucerin® pH 5 loção (Eucerin) Fisiogel® creme/loção (Megalabs) Hidrakids® (Biolab) Hydracell® creme (Germed) Hydraporin AI® loção (Mantecorp) Klaviê® creme/loção (Theraskin) Lipikar® loção (La Roche-Posay) Nutratopic® creme/loção (Isdin) Nutriol® loção (Darrow) Saniskin® loção (Saniplan) Stelatopia® baume/creme (Mustela) Xeracalm® AD creme (Avène)
Hidratantes com glicerina, aveia, pantenol, petrolato
Bepantol® derma loção (Bayer) Neutrogena® body care pele extra-seca (Neutrogena) Norwegian® hidratante corporal (Neutrogena) Nutriol loção® (Darrow) Umiditá® loção (Libbs)
Hidratantes com ação sobre o prurido
Atoderm® SOS spray (Bioderma) Cetaphil® pro AD fast control (Galderma) Fisiogel® AI (Megalabs) Lipikar® AP+M (La Roche-Posay) Nutratopic® Rx (Isdin) Umiditá® AI (Libbs)

O hidratante ideal deve conter poucos ingredientes, com conservantes bem tolerados e ser livre de fragrâncias e sensibilizantes (lauril sulfato de sódio, cetil álcool, neomicina, lanolina animal, óleo de amendoim, parabenos, metilizotiazolinona) para evitar reações alérgicas cutâneas. Muitas vezes é necessário testar diferentes produtos até encontrar o que melhore a hidratação cutânea, não provoque ardência e seja da preferência do paciente quanto à textura, loção, creme ou baume. Os produtos tipo loção são preferíveis durante os meses quentes do ano, são de consistência mais fluida, e fáceis de espalhar. Nos períodos frios, os cremes e baumes, de consistência mais grossa, hidratam melhor^{61,64}. As guias recomendam que o hidratante deve ser aplicado duas a três vezes ao dia, em especial com a pele ainda úmida nos primeiros três minutos após o banho, nas áreas da pele com e sem lesões^{1,65}.

Uma nova era de hidratantes traz na sua composição novos ingredientes como canabinoides, lipídeos bioativos, moduladores do microbioma (pré e probióticos) e enzimas antioxidantes. Essas substâncias têm o propósito de exercer efeitos biológicos adicionais na pele: regular a produção de lipídeos, diminuir a transmissão neurossensorial dos sinais de prurido, reverter o estresse oxidativo, reduzir a atividade das células inflamatórias e modular a microbiota da pele⁶⁶.

Tomar banho diariamente não está associado à piora clínica. O banho reduz os irritantes, bactérias e crostas da pele. Para evitar o ressecamento cutâneo no banho, é indicado o uso de água morna³⁰. O banho pode ter duração de 5 a 10 minutos e ser realizado com sabonetes com pH fisiológico, ou seja, ligeiramente ácido, ou preferencialmente com os *syndets*^{60,61}. A guia europeia recomenda o uso de óleos de banho (Tabela 9) nos últimos dois minutos antes do término do banho³⁶.

Tabela 9

Lista de alguns óleos de banho disponíveis

Lipikar® cleansing oil (La Roche Posay)
Atoderm® óleo de banho (Bioderma)
Eucerin® pH5 óleo de limpeza de banho (Eucerin)

Identificar os fatores desencadeantes

a) Irritantes não específicos

Contactantes do dia a dia como saliva, suor, cabelo, fricção das roupas sintéticas e resíduo de xampu condicionador e sabonete podem exacerbar a DA.

b) Contactantes

Devemos suspeitar de dermatite de contato quando houver falha no tratamento ou localização atípica de eczema. O agente causal pode ser confirmado pelo teste de contato, em geral os mais comuns são os medicamentos de uso tópico, cosméticos, metal e/ou desinfetantes.

c) Alergia alimentar

Um alimento só deve ser afastado da dieta se for comprovado clinicamente e com exames específicos o seu envolvimento como uma das causas de piora da DA. A alergia alimentar na DA é mais comum na infância, em especial nos primeiros anos de vida e está relacionado a formas mais graves de DA. Os estudos mostram que restrições alimentares (alimentos alergênicos) para gestantes e lactantes não previnem a DA em seus bebês.

d) Aeroalérgenos

A poeira doméstica, pólenes e pelos de animais são considerados fatores de piora clínica, mais comuns após os primeiros anos de vida, e essa alergia pode ser confirmada por teste de puntura e/ou pesquisa de IgE sérica específica.

e) Bactérias e fungos

A presença de *S. aureus* pode ser um dos fatores de exacerbação da DA. A administração de antibióticos não está indicada na ausência de infecção. Alguns estudos apontam melhora clínica com o uso de antifúngico tópico nas lesões da cabeça e pescoço, sugerindo associação de fungos dos gêneros *Candida* e *Malassezia* na exacerbação das lesões de DA^{30,60}.

Educação do paciente e familiares

Por ser uma doença crônica e que requer acompanhamento de longo prazo, pacientes e familiares precisam ser educados no intuito de compreender o curso da doença, assim como abordar e prevenir

as crises, melhorando a aderência ao tratamento e a qualidade de vida. Intervenções que incluam a educação do paciente diminuem o número de consultas médicas, facilitam a parceria médico e paciente/familiar e restabelecem a dinâmica familiar⁶⁷. Programas de educação interdisciplinares com pediatras, dermatologistas, alergistas, psicólogos, e enfermagem auxiliam na melhora da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares⁶⁰. No Brasil existem alguns grupos de apoio à DA com este objetivo que podem ser encontrados no [site aada.org.br](http://site.aada.org.br). Este *site* também contém informações adequadas sobre dermatite atópica destinadas aos pacientes.

Estresse emocional

A DA tem impacto significativo sobre a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Fatores de estresse e emocionais podem exacerbar a doença. Aconselhamento psicossomático, psicoterapia, técnicas de terapia comportamental e/ou técnicas de relaxamento podem beneficiar no manejo do paciente^{30,60,67}.

Fototerapia

A fototerapia é utilizada no tratamento de várias doenças inflamatórias e imunomediadas desde o início do século passado, principalmente pela observação de que esses pacientes melhoravam no verão. Consiste no uso de espectros de onda ultravioleta (UV) que são irradiadas na pele do paciente durante períodos determinados e controlados. Os espectros utilizados são o ultravioleta A (RUVA), o uso de psoralênicos associados ao UVA (PUVA) e o ultravioleta B (UVB). A categoria do UVB inclui o Broad Band UVB (BB-RUVB), com faixa de 280 a 320 nm, ou seja, toda a faixa de UVB e o Narrow Band UVB (NB-RUVB), também chamado de Faixa Estreita (RUVB-FE), que utiliza a faixa de 301 a 311 nm, um comprimento de onda mais estreito^{36,68,69}.

No tratamento da DA as duas modalidades que existem apresentam eficácia similar: a RUVA de faixa média (340 a 400 nm, também chamada de UVA-1) e a RUVB-FE, sendo essa a mais segura. Os diferentes espectros apresentam resultados diferentes, e a RUVB-FE é indicada para quadros crônicos, e a UVA-1 para os quadros agudos⁶⁹.

A fototerapia mostra-se eficaz por alterar a cascata de eventos biológicos e que resultam na supressão do sistema imunológico ligado às células T da pele.

Especificamente na DA, provoca supressão da resposta dos linfócitos Th2, Th22 e Th1, melhorando a barreira cutânea. Além disso, reduz a colonização por *Staphylococcus aureus*, diminui o número de infecções e promove redução da produção de toxinas por essa bactéria^{68,69}.

Dentro das modalidades terapêuticas da DA, a fototerapia é recomendada como adjuvante nas falhas dos tratamentos tópicos, antes da utilização de medicações sistêmicas imunossupressoras. Apesar da indicação de uso como adjuvante, a redução do SCORAD em alguns pacientes com uso isolado dessa modalidade terapêutica pode ser superior a 50% nas primeiras 12 semanas⁷⁰. A sua eficácia foi demonstrada em publicações, sendo que a NB-UVB é recomendada em revisão sistemática recente que avaliou 32 publicações que incluíram 1.219 participantes (5 a 83 anos de idade) e todas as modalidades de fototerapia. A RUVB-FE foi mais efetiva que o placebo, com benefícios na melhora do eczema e na redução do prurido. A falta de uniformidade dos estudos, número pequeno de participantes, e mesmo a falta de avaliação de qualidade de vida dos pacientes ou utilização de escores de gravidade semelhantes dificultam a interpretação dos resultados de eficácia desses trabalhos^{68,70,71}.

A segurança e a eficácia da fototerapia de RUVB-FE são demonstradas em pacientes a partir de três anos de idade, porém deve ser evitada em crianças que não consigam seguir corretamente os protocolos de segurança. As taxas de remissão em um ano de terapia foram maiores que 50% para remissão completa ou quase completa, principalmente em crianças com fototipos maiores que III. A dificuldade em realizar a terapêutica em crianças, a falta de uniformidade nas diferentes publicações e principalmente o reduzido número de participantes na faixa etária pediátrica ainda são fatores a serem melhorados⁷²⁻⁷⁴.

A terapêutica com fototerapia na DA é padronizada, mas os diferentes tipos de pele, fenótipos da doença e mesmo tolerância à sua realização podem influenciar diretamente nos resultados. Nos casos em que se usa a PUVA-1, para os fototipos de I a III recomenda-se iniciar com 1 J/cm², e para os fototipos de IV a VI 2 J/cm², ambos com um incremento de 1 J/cm² a cada duas ou três sessões. Recomenda-se que as sessões sejam realizadas duas a três vezes por semana. Nos casos de uso da RUVB-FE, a dose inicial é de 100 mJ/cm² sendo que a duração ou a dose total da sessão devem seguir a tabela padrão do fabricante do aparelho⁶⁹.

Um dos maiores problemas dessa modalidade terapêutica é o custo e principalmente a disponibilidade de equipamentos e médicos capacitados para a sua realização. Em algumas regiões do Brasil essa modalidade não é uma opção viável, onde os equipamentos se encontram em grandes centros ou capitais e a necessidade de sessões frequentes impossibilita a sua aderência, principalmente de pacientes de cidades distantes destes centros. Durante a pandemia de COVID-19, vários relatos de fototerapia com equipamentos em casa aumentaram a abrangência do atendimento de pacientes, podendo o tratamento ser realizando em pacientes mais distantes sem a realização do seu deslocamento, porém o custo destes equipamentos e a segurança do seu uso em casa ainda são fatores de preocupação. O surgimento de novas tecnologias e principalmente aparelhos portáteis e com menor custo são uma possibilidade futura de melhora na assistência desses pacientes^{68,73,75}.

Outra preocupação ainda é a possibilidade de aumento de risco de câncer de pele associado à exposição à fototerapia, principalmente em pacientes pediátricos, sendo o seguimento destes pacientes atualmente em terapêutica essencial para definir esse risco⁷³.

A fototerapia apresenta bons resultados clínicos e aparentemente é segura, porém o tamanho das amostras dos pacientes estudados e mesmo o custo da sua utilização ainda são fatores limitantes para o seu uso rotineiro, principalmente na faixa etária pediátrica.

Tratamento farmacológico

Para o controle da DA é necessária uma abordagem adaptada para cada fase. O plano terapêutico deve ser elaborado em decisão compartilhada com o paciente e sua família. Incluir no plano terapêutico controle de curto, médio e longo prazos, com estratégias para as crises agudas e um roteiro do controle de longo prazo. O objetivo é reduzir a gravidade, o número, e o período das crises⁷⁶. Idealmente o plano deve ser entregue por escrito, com a medicação a ser utilizada e o tempo de uso^{77,78}.

Tópico

A terapia tópica é necessária para todos os pacientes, independentemente da intensidade da DA. Nas formas graves a terapia tópica deve ser associada aos medicamentos sistêmicos^{76,77}.

Corticosteroides tópicos (CET) e inibidores tópicos da calcineurina (ITC) são indicados como terapia de base. Nos últimos anos novas substâncias tópicas estão disponíveis ou em fase de estudo. São terapias emergentes os inibidores tópicos da fosfodiesterase-4 e inibidores tópicos da Janus kinase^{76,79}, porém ainda não disponíveis no Brasil.

Corticosteroides tópicos

O mecanismo de ação dos CET inclui efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos e imunossupressores. Suprimem a atividade inflamatória e reduzem o número de células inflamatórias e liberação de citocinas, incluindo neutrófilos, monócitos, linfócitos, células de Langerhans, IL-1 α , IL-1 β , IL-2 e fator de necrose tumoral. Sua eficácia foi demonstrada em diversos veículos e doses, com inúmeros ensaios clínicos randomizados⁸⁰.

Os CET são a primeira linha de tratamento para as crises agudas de DA, sua efetividade é alcançada com a aplicação correta, na potência indicada para cada região e na quantidade suficiente. Existem sete níveis de potência que variam de muito baixa a muito alta (Tabela 10), e a potência deve ser adaptada à gravidade da lesão e à região a ser tratada⁷⁷. Evitar corticosteroides potentes em áreas de pele fina, como na face e nas pregas. Nas crianças, preferir corticosteroides de média e baixa potência⁸¹.

A aplicação deve iniciar tão logo surjam os sintomas de prurido e eritema, e a duração da terapia tópica com esteroides é guiada pela melhora clínica. Entretanto, seu uso é restrito às áreas com lesões inflamatórias e por períodos de 7 a 14 dias, ou até que as lesões melhorem⁸¹. Podem ser aplicados uma ou duas vezes ao dia com semelhante eficácia. O uso de forma proativa é indicado para os casos graves e de difícil controle, ou seja, depois da melhora do surto aplicar em dois dias da semana nas áreas mais resistentes ao tratamento, idealmente após três meses voltar a utilizar de forma reativa^{81,82}.

Não há um padrão universal para quantificar o CET em cada aplicação. Espremer o tubo para cobrir a falange distal de um adulto permite aplicar em uma área de lesão equivalente a duas palmas das mãos⁸¹.

Os corticosteroides apresentam efeitos colaterais indesejados, o que facilita a baixa adesão ao seu uso, decorrente sobretudo de corticofobia, e determina resposta clínica insuficiente. Os efeitos colaterais cutâneos incluem atrofia, telangiectasia, estrias, hipertricoses e erupção acneiforme⁷⁶. A maioria destes

efeitos melhora com a suspensão da medicação⁸¹. Os efeitos colaterais são evitados quando corticosteroides são utilizados corretamente e em associação à hidratação cutânea⁸³.

Inibidores tópicos da calcineurina

Os ITC inibem a transcrição de genes de citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, que são dependentes do fator nuclear de ativação de células T. Estão aprovados para o tratamento da DA: tacrolimus pomada 0,03% (em crianças de 2 a 15 anos e adultos) e pomada 0,1% (em maiores de 15 anos e adultos) para DA moderada a grave, e pimecrolimus creme 1% para DA leve a moderada em crianças maiores de três meses de idade. São seguros e eficazes de curto prazo (três semanas) e de longo prazo (cinco anos) para o tratamento da DA⁸¹.

Os ITC estão indicados para uso em áreas sensíveis de pele mais fina, como pregas cutâneas e face, em duas aplicações diárias nas áreas com lesão. Não causam os efeitos colaterais tópicos observados com os CET, mas pode haver prurido e queimação no local da aplicação⁸³. Alertar o paciente para este sintoma ajuda a evitar a suspensão do tratamento, e se necessário é possível utilizar CET durante alguns dias previamente e depois trocar para imunomodulador, minimizando assim a sensação de ardência⁸¹.

Inibidores da fosfodiesterase-4

O uso dos inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE4) na DA advém da função intracelular da PDE4 nos queratinócitos. Os leucócitos circulantes dos pacientes com DA têm atividade PDE4, envolvida na produção de citocinas inflamatórias, como IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e prostaglandina E2, pela degradação de monofosfato de adenosina. A PDE4 leva à redução na transcrição de inúmeras citocinas envolvidas na inflamação aguda e crônica, e o crisaborol, um dos inibidores de PDE4, foi avaliado em ensaios clínicos⁷⁷.

Crisaborol pomada 2% foi aprovado pelo FDA em 2016 para o tratamento de DA leve a moderada em pacientes maiores de dois anos de idade, e em março de 2020 para maiores de três meses⁸³. Vários ensaios clínicos mostraram que o produto é eficaz na melhora das lesões da DA, gravidade da doença e diminuição do prurido, com perfil favorável de segurança⁷⁶, no entanto pode haver ardência, o que limita seu uso⁸³.

Inibidores tópicos da JAK/STAT

A via Janus kinase/transdutor de sinalização e ativação de transcrição (JAK/STAT) é utilizada por inúmeras citocinas envolvendo aumento da resposta de células Th2, ativação de eosinófilos e supressão de células T reguladoras. Os inibidores JAK/STAT são categorizados como pequenas moléculas que bloqueiam alvos intracelulares⁷⁷. Seu uso proporciona a prevenção da sinalização de citocinas Th2 que induzem o processo inflamatório na DA. Vários agentes farmacêuticos direcionados a esse grupo de tirosina quinases (incluindo JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) estão sendo avaliados em pacientes com DA, em terapias sistêmicas e tópicas⁷⁶.

Hipoclorito de sódio

Banhos de hipoclorito de sódio constituem uma técnica antisséptica para o tratamento de DA moderada a grave em pacientes com infecções bacterianas cutâneas de repetição. Tem atividade antiestafilocócica, inclusive contra *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina. Está indicado para infecções ativas de pele e para a terapia de manutenção. O efeito antimicrobiano é atribuído à sua capacidade de causar agregação irreversível de proteínas bacterianas⁸⁴. Também permite melhorar a função da barreira cutânea⁸¹.

Indica-se formular hipoclorito de sódio 5% e colocar 100 mL na água do banho, em uma banheira

Tabela 10

Classificação dos corticosteroides tópicos segundo a potência*

Classe/ potência	Droga	Veículo	Dose (%)
I - Muito alta			
	Propionato de clobetasol	Creme e pomada	0,05
II - Alta			
	Dipropionato de betametasona	Creme, pomada e solução	0,05
	Desoximetasona	Creme e pomada	0,25
	Desoximetasona	Gel	0,05
	Furoato de mometasona	Pomada	0,1
	Acetonida de triancinolona	Creme e pomada	0,5
III-IV - Média			
	Furoato de mometasona	Creme	0,1
	Valerato de betametasona	Creme e pomada	0,1
	Desoximetasona	Creme	0,05
	Acetonido de fluocinolona	Creme e pomada	0,025
	Acetonido de Triancinolona	Creme e pomada	0,1
V - Média baixa			
	Butirato de hidrocortisona	Creme e pomada	0,1
	Probutato de hidrocortisona	Creme	0,1
	Valerato de hidrocortisona	Creme e pomada	0,2
	Prednicarbato	Creme	0,1
	Aceponato de metilprednisolona	Creme	0,1
	Propionato de fluticasona	Creme	0,05
VI - Baixa			
	Desonida	Creme/gel/ espuma e pomada	0,05
	Acetonido de fluocinolona	Creme e solução	0,01
VII - Muito baixa			
	Dexametasona	Creme	0,1
	Hidrocortisona	Creme, pomada, loção e solução	0,5-2,5
	Acetato de hidrocortisona	Creme e pomada	0,5-1
	Metilprednisolona	Creme e pomada	1%

* Adaptada de Paller AS, et al. ⁷⁷

de 100 litros. Banhar durante 10 minutos, enxaguar, e aplicar hidratantes. É indicado realizá-lo em três dias da semana, por um período mínimo de três meses⁸¹.

Revisão sistemática sobre o uso de banhos com hipoclorito de sódio demonstrou que quatro dos cinco estudos observaram diminuição da gravidade da DA⁸⁴. A eficácia e segurança de longo prazo desse agente antisséptico não é conhecida, principalmente com relação ao uso contínuo⁸⁴.

Wet Wrap Therapy

A técnica das bandagens úmidas ou *wet wrap therapy* (WWT) é um adjuvante para tratar as crises e restaurar a barreira cutânea nos pacientes refratários e graves, que não toleram o uso de CET sem as bandagens⁸¹. Trata-se da aplicação, depois do banho, de hidratantes em camadas generosas, associados ou não a corticosteroides nas áreas de lesão. Sobre o hidratante é aplicada uma bandagem úmida e a seguir uma bandagem seca. A WWT pode permanecer durante 2 a 10 horas e ser realizada diariamente durante até 14 dias. Ajuda a hidratar a pele, diminui o prurido e representa uma barreira física que dificulta a escoriação da pele.

Em ensaios clínicos a WWT foi mais eficaz do que usar apenas hidratantes⁸⁵, no entanto, deve-se ter cautela quando CET de alta potência são aplicados, pois a absorção aumentada pode levar à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Assim, CET de baixa ou média potência são apropriadas para uso na WWT. Não está claro se a WWT está ou não associada ao aumento do risco de infecções cutâneas⁷⁶.

Sistêmico

Antibioticoterapia

Pacientes com DA são mais susceptíveis a infecções cutâneas por bactérias, fungos e vírus por diversos motivos, tais como pela inibição de peptídeos antimicrobianos. Entre as bactérias, o *S. aureus* é o mais associado com a doença, colonizando até 90% dos pacientes, mesmo em áreas sem lesão. A colonização por *S. aureus* intensifica o processo inflamatório cutâneo devido à liberação de toxinas com ação de superantígenos, que acentuam o prurido. O prurido, por sua vez, favorece a colonização por *S. aureus*, retroalimentando o processo⁸¹. Pacientes com DA podem ter maiores taxas de colonização por *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Em

dois estudos brasileiros, as taxas de colonização por *S. aureus* e por MRSA foram, respectivamente, de 73,6% e 0% em Porto Alegre (RS), e de 82,9% e 22,2% na cidade do Rio de Janeiro^{86,87}. No Rio de Janeiro, a colonização por MRSA associou-se positivamente com maior gravidade da DA e uso de ciclosporina⁸⁷.

A colonização da pele por *S. aureus* pode ser reduzida com tratamento anti-inflamatório efetivo com uso tópico de corticosteroides ou inibidores da calcineurina⁸¹. Hipoclorito de sódio (0,005%) possui ação antisséptica e pode ser utilizado de forma intermitente na forma de banho de imersão. A presença de crostas amareladas, exsudato e pústulas é característica dos casos de infecção bacteriana e pode ser tratada com antibióticos tópicos (ácido fusídico ou mupirocina). Antibióticos sistêmicos devem ser utilizados em casos de superinfecção bacteriana extensa, com preferência para as cefalosporinas de primeira geração^{81,88}. Antibióticos de maior espectro podem ser empregados em casos de infecção por MRSA⁸⁸. O uso profilático ou por longos períodos de antibióticos (tópicos ou sistêmicos) não é recomendado.

Imunossupressores

A imunossupressão sistêmica é recurso adotado em adultos e crianças com formas graves de DA refratárias à terapêutica habitual. Apesar da recente introdução de novos e promissores tratamentos como imunobiológicos e pequenas moléculas, como os inibidores de JAK, fármacos imunossupressores orais (IOs) como os corticosteroides, a ciclosporina A (CsA), o metotrexato (MTX), a azatioprina (AZA) e o micofenolato mofetil (MMF) são opções terapêuticas estabelecidas na prática clínica e amplamente disponíveis para estes pacientes⁸⁹.

Até o momento, entre os IOs habitualmente prescritos para este fim, apenas a ciclosporina é aprovada em nosso meio para maiores de 18 anos. Desse modo, uma parcela significativa de pacientes com DA moderada/grave está sujeita a prescrições “off-label” para o controle de sua doença^{90,91}.

Antes de iniciar uma terapia com imunossupressores, é necessário conhecer as indicações, as contraindicações, os efeitos adversos e as interações medicamentosas, para poder minimizar os riscos do tratamento. Na faixa etária pediátrica com tendência evolutiva de melhora, é importante avaliar riscos e benefícios desses medicamentos, que por vezes podem apresentar efeitos colaterais graves.

a) Corticosteroides sistêmicos

A corticoterapia sistêmica (CS) no tratamento da DA é limitada pelos conhecidos efeitos colaterais e escassez de estudos controlados de longo prazo em adultos e crianças. Assim sendo, seu uso deve ser extremamente cauteloso e restrito a casos excepcionais, e a dose diária não deve exceder 0,5 mg/kg peso corporal de prednisona ou prednisolona^{67,89}.

Alguns pacientes podem se beneficiar de cursos rápidos de CS nas agudizações graves, entretanto a melhora clínica é frequentemente associada à alta taxa de recorrência dos sintomas após a retirada da medicação, resultando em casos de difícil controle. Uso frequente do corticosteroide oral implica na instituição de outras terapias imunossupressoras poupadoras desta terapia⁸⁹.

b) Ciclosporina A

A CsA é um polipeptídeo cíclico lipofílico que inibe as vias dependentes da calcineurina e determina na diminuição do número de células TCD4+ e TCD8+ ativadas na epiderme, e consequentemente de várias citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-2 e IFN- γ ⁹².

Estudos de revisão sistemática e metanálise recomendam a CsA como tratamento de primeira linha para DA grave de adultos, crianças e adolescentes para os quais a terapêutica convencional foi ineficaz ou inapropriada^{89,93}.

A dose habitualmente utilizada é de 3-5 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas diárias. Uma vez que a eficácia clínica seja alcançada, a redução de dose de 0,5-1,0 mg/kg/dia a cada duas semanas é recomendada, até atingir-se a dose de manutenção de 2,5-3 mg/kg. A duração do tratamento é variável e deve ser guiada por critérios clínicos de eficácia e tolerância à droga. Ambas as terapias, de curto (três meses) e longo prazo são eficazes, porém não deve exceder dois anos de regime contínuo⁶⁷.

O monitoramento da função renal e da pressão arterial é imprescindível, e na presença de alterações laboratoriais ou aumento da pressão arterial, a CsA deve ser interrompida, ou sua dose reduzida. Os efeitos nefrotóxicos são mais prováveis de ocorrer se a dose exceder 5 mg/kg do peso corporal, em pacientes com valores elevados de creatinina sérica, idosos ou com o uso prolongado da medicação. Em geral, estes efeitos são revertidos com a suspensão do tratamento. Terapia combinada de CsA com radiação ultravioleta não é recomendada, devido ao risco aumentado de malignidade cutânea e linfoproliferativa^{93,94}.

Embora não existam estudos controlados disponíveis que avaliem a eficácia da vacinação em crianças durante a terapia com CsA, deve-se considerar que as vacinas atenuadas podem não ser eficazes durante o seu uso⁹⁵. As vacinas com microrganismos vivos atenuados estão contraindicadas.

c) Metotrexato

O MTX é um análogo do ácido fólico capaz de inibir de forma competitiva e irreversível a enzima diidrofolato redutase, impedindo a conversão de diidrofolato a tetraidrofolato. Desta forma, interfere na síntese de DNA e RNA, bem como na proliferação de linfócitos⁹².

Apesar da escassez de ensaios clínicos randomizados sobre seu uso na DA, o MTX é amplamente utilizado de modo “off-label” como uma opção terapêutica acessível e de baixo custo em pacientes com doença grave e refratária^{96,97}.

Estudos que avaliaram o emprego de MTX em adultos, crianças e adolescentes com DA grave demonstraram que, em geral, a droga é bem tolerada e apresenta bom perfil de segurança, além de eficácia clínica comparável à CsA e azatioprina⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Quando comparado à CsA, o MTX apresenta um início de ação mais lento, no entanto apresenta boa eficácia em terapia prolongada⁹⁹.

As doses iniciais (5 a 10 mg/semana) e de manutenção (7,5 a 25 mg/semana) variam de acordo com a faixa etária e resposta terapêutica. MTX pode ser administrado por formulação oral ou por via intramuscular, sempre com suplementação semanal de ácido fólico (5 mg) durante o tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns incluem distúrbios gastrointestinais e elevação das enzimas hepáticas que são revertidos com a interrupção do tratamento. Reações adversas graves como mielossupressão, hepatotoxicidade e fibrose pulmonar são muito raras^{101,102}. Por se tratar de medicamento teratogênico, homens e mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos eficazes durante a terapia. Além disso, o seu uso é contraindicado durante a lactação⁶⁷.

d) Azatioprina

A AZA é um análogo das purinas que bloqueia a síntese de RNA e DNA interferindo na proliferação de células T e B, e na função das células apresentadoras de antígenos⁹².

Ensaios clínicos realizados em adultos mostraram, quando comparados ao placebo, melhora de modo significativo dos escores de lesões cutâneas, prurido, perturbação do sono e interferência com as atividades cotidianas e laborais¹⁰³.

É recomendada como uma opção terapêutica de segunda linha para DA moderada a grave em adultos, especialmente nos casos em que a CsA não é eficaz ou é contraindicada⁶⁷. O seu início de ação é lento, e os seus benefícios podem não ser aparentes até dois a três meses após o início de tratamento¹⁰⁴.

As reações adversas mais comuns com a AZA são náuseas e vômitos, que podem surgir nas primeiras semanas de terapia, e que são revertidos com a descontinuação do medicamento. Efeitos colaterais graves como leucopenia, hepatotoxicidade e mielossupressão também podem ocorrer. Esta última é dependente de deficiência parcial ou total da atividade da tiopurina metiltransferase (TPMT). Deste modo, antes da introdução da droga os pacientes devem ser avaliados quanto a atividade e/ou genotipagem desta enzima a fim de reduzir o risco de mielotoxicidade e adaptação da dose terapêutica mais segura⁹².

O monitoramento laboratorial é essencial durante o tratamento com AZA, e a dose recomendada é de 1 a 3 mg/kg/dia. Estudo realizado com crianças com DA grave e níveis normais de TPMT antes do início do tratamento, não mostrou mielossupressão empregando-se a dose de 2,5-3,5 mg/kg¹⁰⁵. Em pacientes adultos com DA moderada/grave, nos quais a dose de AZA foi adaptada à atividade de TPMT (1,0 mg/kg por dia), ocorreu melhora clínica semelhante em relação aos pacientes com atividade normal de TPMT que receberam 2,5 mg/kg de AZA¹⁶. Assim como a CsA, a AZA não deve ser combinada com terapia UV, e proteção UV eficaz deve ser utilizada⁶⁷.

e) Micofenolato mofetil (MMF)

O MMF é um imunossupressor que inibe a biossíntese de purinas, levando à redução da proliferação linfocitária. A sua utilidade e bom perfil de segurança foi documentada em ensaios clínicos não controlados em adultos, crianças e adolescentes com DA recalcitrante. Entretanto, permanece como opção terapêutica de terceira linha em razão dos poucos estudos de eficácia em larga escala^{106,107}. Eventos adversos gastrointestinais como náusea ou diarreia são os efeitos colaterais mais frequentes durante terapia com MMF, sendo mais comuns durante o início

do tratamento. Em função de sua teratogenicidade, pacientes em idade fértil, independentemente de sexo, devem usar métodos contraceptivos eficazes durante a terapia com MMF⁶⁷.

Na Tabela 11 estão descritas as principais características dos imunossupressores de uso sistêmico mais frequentemente utilizados no tratamento da DA grave.

Imunobiológicos

Os imunobiológicos são uma realidade na prática clínica atual e têm ganho cada vez mais espaço no cenário do tratamento das doenças inflamatórias. É uma classe de agentes farmacológicos desenvolvidos por engenharia genética e dirigidos para alvos/mediadores da inflamação alérgica. O avanço no conhecimento sobre a fisiopatogenia e o advento das terapias alvo-específicas produziu uma revolução no tratamento das doenças imunomediadas^{108,109}.

Os imunobiológicos na atualidade são utilizados para modificar a resposta Th2, bloqueando IgE e as citocinas como IL-4, IL-13 e IL-22, IL-32, IL-17/IL-23, que têm papel fundamental na patogênese da DA¹⁰⁸. São medicamentos seguros e a avaliação clínica (anamnese/exame físico) são suficientes para a sua prescrição a pacientes com formas moderada/grave de DA não controlada apesar de adequadamente tratados, além de não requerer avaliações laboratoriais mais intensas como ocorre com os imunossupressores.

a) Inibidores de IL-4 e/ou IL-13

– Dupilumabe

Dupilumabe é o primeiro imunobiológico aprovado para uso clínico pela FDA (*US Food and Drug Administration*), pela EMA (*European Medicines Agency*) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da DA em crianças maiores de 6 anos, adolescentes e adultos com DA moderada a grave não controlada com as terapias usuais^{108,109}. Esse medicamento também é indicado na asma alérgica e rinosinusopatia crônica associada à polipose nasal¹¹⁰.

Dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 específico, recombinante humano que se liga à subunidade alfa dos receptores para IL-4 e IL-13. Isto resulta na *dowregulation* do receptor que sinaliza a via JAK/STAT responsável pela regulação da expressão de vários genes envolvidos na patogênese da DA¹⁰⁹.

Tabela 11

Imunossuppressores de uso sistêmico para o tratamento de dermatite atópica grave

	Ciclosporina	Metotrexato	Azatioprina	Micofenolato
Indicação	DA grave em adultos “Off-label” para crianças Intervenção aguda Duração média 1 ano	“Off-label” para adultos e crianças Manutenção em longo prazo	“Off-label” para adultos e crianças Pode ser utilizado em longo prazo	“Off-label” para adultos e crianças Pode ser utilizado em longo prazo
Início de ação	2 semanas	8-12 semanas	8-12 semanas	8-12 semanas
Recaída	< 2 semanas	> 12 semanas	> 12 semanas	> 12 semanas
Efeitos colaterais mais frequentes	Hipertensão arterial ↑ Creatinina sérica	Hematológico ↑ Enzimas hepáticas Gastrointestinal	Hematológico ↑ Enzimas hepáticas Gastrointestinal	Baixa toxicidade Infecções gastro-intestinais
Dose adulto				^a Conforme TPMT
Inicial	3-5 mg/kg/dia	5-15 mg/sem	50 mg/dia	1-2 g/dia
Manutenção	2.5-3 mg/kg/dia	15 mg/sem; pode ↑ máx. 25 mg/sem	2-3 mg/kg/dia	15 / sem; pode ↑ máx. 25 mg/sem
Dose criança				^a Conforme TPMT
Inicial	3-5 mg/kg/dia	10-15 mg/m ² /sem	25-50 mg/dia	20-50 mg/kg/dia
Manutenção	2.5-3 mg/kg/dia	↑ 2,5-5 mg/sem, ↓ 2,5 mg/sem até dose mais baixa e eficaz	2-3 mg/kg/dia	↑ dose total em 500 mg a cada 2-4 sem até 30-50 mg/kg/dia
Gravidez	Possível (categoria C)	Contraindicado (categoria X)	Contraindicado (categoria D)	Contraindicado (categoria X)
Paternidade	Possível	Poucos dados Contraindicado	Uso possível? Poucos dados	Uso possível? Poucos dados
Vacinação ^b	3 meses	1 a 3 meses	3 meses	3 meses

^a TPMT = tiopurinametiltransferase (consultar texto); ^b Intervalo mínimo para vacinas atenuadas.
Tabela baseada nas referências 67, 89 e 95.

Ao bloquear a via de IL-4 e IL-13, dupilumabe bloqueia três mecanismos de doença diferentes e relevantes na DA: a diminuição da função de barreira da pele causada pela *dowregulation* da proteína filagrina, o *switch* de classe para IgE causada por citocinas Th2, e a diferenciação global de Th2 do infiltrado inflamatório^{109,111,112}.

A avaliação da eficácia da monoterapia com dupilumabe (dose inicial: 600 mg, seguida de 300 mg a cada 2 semanas, SC) por 16 semanas mostrou redução de 82,5% para o EASI 50, 60,3% para o EASI 75, e 36,5% para o EASI 90. A melhora das lesões cutâneas e a redução do prurido ocorreram duas semanas após o início do tratamento e se manteve por até um ano quando combinado com CET¹¹³.

Recomenda-se que o imunobiológico seja administrado de modo concomitante ao tratamento de base que o paciente venha realizando diariamente (higiene ambiental, cuidados com banho, hidratação da pele e medicação tópica, quando necessário) (Tabela 12). Efeitos colaterais com uso da medicação são mínimos, sendo o mais comum a conjuntivite (5% a 28%)^{114,115}.

– Traloquinumabe

Ainda não disponível em nosso meio, o traloquinumabe é anticorpo humanizado e neutralizante de IL-13 por inibir a interação daquela com as subunidades do receptor de IL-13R-alfa¹⁰⁹. O traloquinumabe atua interferindo com a *dowregulation* da filagrina na barreira cutânea promovida pela IL-13. A IL-13 está aumentada na pele lesionada e na pele não lesionada dos indivíduos com DA e se correlaciona com a gravidade da doença¹⁰⁸. Documentou-se que a presença de biomarcadores relacionados ao aumento da IL-13

associou-se a melhor resposta ao tratamento como esse biológico¹¹⁶.

– Lebrikizumabe

É outro anticorpo monoclonal humanizado específico e dirigido à IL-13, todavia estudos ainda em andamento não permitem inferir qual regime de dosagem seria o mais adequado, assim como sobre o seu perfil de segurança¹⁰⁸.

b) Nemolizumabe

É um anticorpo monoclonal específico dirigido ao receptor alfa da IL-31, principal citocina envolvida no prurido de pacientes com DA. É outro biológico com alta probabilidade de aprovação futura para o tratamento da DA. Em pacientes com DA moderada/grave, estudo duplo-cego de nemolizumabe contra placebo documentou maior eficácia do biológico no controle do prurido desses pacientes¹⁰⁹.

c) Fezakinumabe

O fezakinumabe é um anticorpo monoclonal específico humanizado dirigido contra a IL-22^{108,117}. Em lesões agudas e crônicas da DA documentou-se aumento da IL-22 que esteve relacionado à sua gravidade. A IL-22 é produzida pelas células Th22 e age sobre os queratinócitos prejudicando a função da barreira cutânea. Estudo em pacientes com SCORAD ≥ 50 documentou melhora clínica significativa à 12ª semana de tratamento com fezakinumabe, quando comparado ao placebo¹¹⁷. Além disso, houve melhora progressiva em todos os desfechos avaliados até a semana 20, sendo que na 10ª semana o tratamento foi interrompido, o que sugere persistência do efeito terapêutico após a sua interrupção¹¹⁷.

Tabela 12

Indicação posológica do dupilumabe na dermatite atópica

Peso corporal	Dose inicial	Doses subsequentes
15 até menos de 30 Kg	600 mg (2 injeções de 300 mg)	300 mg a cada 28 dias
30 até menos de 60 Kg	400 mg (2 injeções de 200 mg)	200 mg a cada 14 dias
60 Kg ou mais	600 mg (2 injeções de 300 mg)	300 mg a cada 14 dias

Os imunobiológicos surgem como medicamentos modernos, e o avanço do conhecimento sobre o mecanismo da doença levarão à identificação de endotipos que permitirão escolher os melhores candidatos para estas terapias específicas, contribuindo para uma medicina personalizada ou medicina de precisão na DA.

d) Pequenas moléculas

As pequenas moléculas são fármacos sintéticos de baixo peso molecular com capacidade de difusão

intracelular, sendo capazes de interferir com vias de ativação intracelulares. Estes fármacos, quando comparados aos agentes imunossupressores sistêmicos utilizados no tratamento da DA, têm menor potencial de efeitos adversos, pois permitem a supressão mais seletiva das vias imunológicas¹¹⁸. Quando comparados aos imunobiológicos, têm maior potencial de efeitos adversos devido à inibição de um maior número de vias inflamatórias e não estão licenciados para uso em crianças. Na Tabela 13 estão descritas as principais diferenças entre os biológicos e as pequenas moléculas.

Tabela 13

Comparação das características dos biológicos e das pequenas moléculas

	Biológicos	Pequenas moléculas
Peso molecular	Geralmente > 2-5 kDa	Geralmente < 0,5 kDa
Características gerais	Anticorpo monoclonal projetado Pode não ser uma estrutura bem definida Geralmente feito com o auxílio de ou a partir de células vivas e organismos Muitas vezes não estável; geralmente sensível ao calor Catabolizado em aminoácidos, açúcares, lipídios, etc. Toxicidade limitada Não penetra nas células e não atravessa a barreira hematoencefálica	Composto químico Estrutura bem definida Moléculas orgânicas sintetizadas Normalmente estável Metabolismo por enzimas hepáticas como o citocromo P450 Pode levar à toxicidade Atravessa a barreira hematoencefálica (especialmente lipossolúvel)
Vias de administração	Parenteral	Oral
Meia-vida	Meia-vida longa (dias a semanas) Permite dosagem pouco frequente	Meia-vida curta Requer dosagem frequente
Especificidade para o alvo	Alta seletividade e especificidade para o alvo	Maior potencial para efeitos fora do alvo
Imunogenicidade	Possível imunogenicidade	Imunogenicidade improvável
Custo	Alto custo de desenvolvimento	Alto custo, mas muitas vezes menor do que um biológico

Inibidores de JAK

As enzimas JAK são importantes mediadores da ação intracelular de diversas substâncias, entre elas as citocinas inflamatórias (Figura 2). 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 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, DA e rinite alérgica, doenças caracterizadas pelo aumento das IL inflamatórias do tipo 2^{119,120}.

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, atuam inibindo a sinalização mediada por citocinas específicas, agindo em cadeias de receptores específicos dos subtipos da JAK: JAK-1, JAK-2, JAK-3 e/ou Tirosina-Kinase 2 (TYK-2)^{121,122}.

O prurido crônico depende da sinalização neuronal de JAK-1, e a inibição de JAK parece bloquear diretamente a transmissão neuronal do prurido¹²³. O prurido crônico é dependente da sinalização neuronal de IL-4Ra e JAK-1, e pacientes que falharam em outros tratamentos imunossupressores melhoraram de modo acentuado quando tratadas com inibidores de JAK. O bloqueio JAK/STAT também pode afetar a ativação do eosinófilo, maturação de células B, quimiocinas epidérmicas e numerosas outras vias da fisiopatologia da DA¹²⁴.

O primeiro medicamento inibidor de JAK aprovado para a prática clínica ocorreu em 2011, para uma doença autoimune¹²⁵. 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 vêm sendo cada vez mais estudadas em DA e seu uso tem sido recentemente regulamentado em diversos países, tanto em apresentações tópicas como sistêmicas.

Na Tabela 14 são apresentados os estudos de fase III com inibidores de JAK em DA, sua eficácia e segurança.

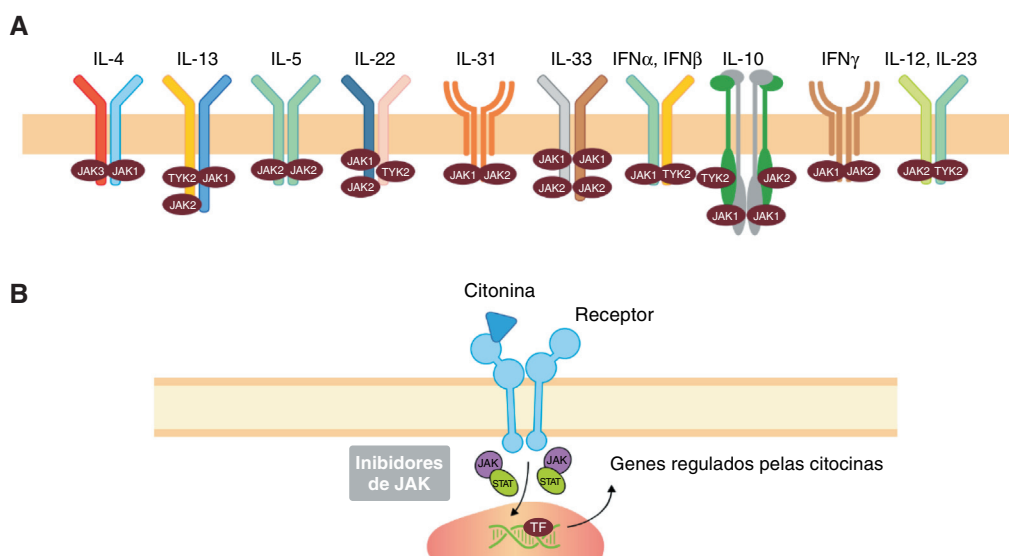


Figura 2

A) Sinalização de JAK com citocinas envolvidas na resposta imunológica e doenças imunomediadas.

B) via JAK/STAT

Adaptado de Ahn J, et al.¹²³

Tabela 14Estudos de fase 3 com inibidores de Janus quinase (JAK) na dermatite atópica^a

Fármaco	Alvo	Estudo fase 3	Critérios de inclusão	População	Tempo de avaliação	EASI-75 (% pacientes)	IgA 0/1 (Melhora ≥ 2 pontos)	Efeitos adversos mais comuns
Upadacitinibe ¹²⁷⁻¹³² (Up.) Via oral	JAK-1	MEASURE UP 1 (NCT03569293)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	847 (12 - 75 anos)	16 semanas	Up. 15 mg: 69,6% Up. 30 mg: 79,7% Placebo: 16,3%	Up. 15 mg: 48,1% Up. 30 mg: 62,0% Placebo: 8,4%	Acne, IVAS, nasofaringite, cefaleia, aumento de CPK
		MEASURE UP 2 (NCT03607422)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	836 (12 - 75 anos)	16 semanas	Up. 15 mg: 60,1% Up. 30 mg: 72,9% Placebo: 13,3%	Up. 15 mg: 38,8% Up. 30 mg: 52,0% Placebo: 4,7%	Acne, IVAS, nasofaringite, cefaleia, aumento de CPK
		AD UP (NCT03568318)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	901 (12 - 75 anos)	16 semanas	Up. 15 mg: 64,6% Up. 30 mg: 77,1% Placebo: 26,4%	Up. 15 mg: 39,6% Up. 30 mg: 58,6% Placebo: 10,9%	Acne, nasofaringite, IVAS, herpes oral, aumento de CPK, cefaleia
		HEADS UP (NCT03738397)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4	692 (18 - 75 anos)	16 semanas	Up. 30 mg: 71,0% Dup. 300 mg: 61,1%	não relatado	Acne, IVAS, aumento de CPK, nasofaringite
Abrocitinibe ¹³³⁻¹⁴⁰ (Ab.) Via oral	JAK-1	JADE MONO-1 (NCT03349060)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	387 (12 - 75 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 39,7% Ab. 200 mg: 62,7% Placebo: 11,8%	Ab. 100 mg: 23,7% Ab. 200 mg: 43,8% Placebo: 7,9%	Náusea, nasofaringite, cefaleia, IVAS
		JADE MONO-2 (NCT03575871)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	391 (12 - 75 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 44,5% Ab. 200 mg: 61,0% Placebo: 10,4%	Ab. 100 mg: 38,1% Ab. 200 mg: 28,4% Placebo: 9,1%	IVAS, nasofaringite, cefaleia, náuseas, vômito, acne
		JADE COMPARE (NCT03720470)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	837 (≥ 18 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 58,7% Ab. 200 mg: 70,3% Dup. 300 mg: 58,1% Placebo: 27,1%	Ab. 100 mg: 36,6% Ab. 200 mg: 48,4% Dup. 300 mg: 36,5%	Similares aos estudos anteriores
		JADE TEEN (NCT03796676)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 NRS ≥ 4 BSA ≥ 10%	285 (12 - 17 anos)	12 semanas	Ab. 100 mg: 68,5% Ab. 200 mg: 72,0% Dup. 300 mg: 41,5%	Placebo: 14,0% Ab. 100 mg: 41,6% Ab. 200 mg: 46,2%	IVAS, cefaleia, nasofaringite, tontura, acne, vômitos

^a Adaptada de Nogueira LB, et al.¹²⁶ IVAS = infecções de vias aéreas superiores, CPK = creatinofosfoquinase.

Tabela 14 (continuação)Estudos de fase 3 com inibidores de Janus quinase (JAK) na dermatite atópica^a

Fármaco	Alvo	Estudo fase 3	Critérios de inclusão	População	Tempo de avaliação	EASI-75 (% pacientes)	IgA 0/1 (Melhora ≥ 2 pontos)	Efeitos adversos mais comuns
Baricitinibe ¹⁴¹⁻¹⁴⁶ (Bar.) Via oral	JAK-1 JAK-2	BREEZE 1 (NCT033334396)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3	624 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 17,3% Bar. 2 mg: 18,7% Bar. 4 mg: 24,8% Placebo: 8,8%	Bar. 1 mg: 11,8% Bar. 2 mg: 11,4% Bar. 4 mg: 16,8% Placebo: 4,8%	Nasofaringite, IVAS, diarreia, cefaleia
		BREEZE 2 (NCT033334422)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3	615 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 12,8% Bar. 2 mg: 17,9% Bar. 4 mg: 21,1% Placebo: 6,1%	Bar. 1 mg: 8,8% Bar. 2 mg: 10,6% Bar. 4 mg: 13,8% Placebo: 4,5%	Herpes simplex, nasofaringite, aumento de CPK, cefaleia
		BREEZE 4 (NCT03428100)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 BSA ≥ 10% Contraindicação à Ciclosporina	463 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 22,6% Bar. 2 mg: 27,6% Bar. 4 mg: 31,5% Placebo: 17,2%	Bar. 1 mg: 12,9% Bar. 2 mg: 15,1% Bar. 4 mg: 21,7% Placebo: 9,7%	Nasofaringite, herpes simplex, influenza, cefaleia, dor nas costas e abdominal, diarreia, conjuntivite
Ruxolitinibe ¹⁴⁷ (Rux.) Tópico	JAK-1 JAK-2	BREEZE 5 (NCT03435081)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 BSA ≥ 10%	440 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 1 mg: 12,9% Bar. 2 mg: 29,5% Placebo: 8,2%	Bar. 1 mg: 12,9% Bar. 2 mg: 24,0% Placebo: 5,4%	Nasofaringite, IVAS
		BREEZE 7 (NCT03733301)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 BSA ≥ 10%	329 (≥ 18 anos)	16 semanas	Bar. 2 mg: 43,1% Bar. 4 mg: 47,7% Placebo: 22,9%	Bar. 2 mg: 23,9% Bar. 4 mg: 30,6% Placebo: 14,7%	Foliculite, IVAS, nasofaringite
		TRuE-AD 1 (NCT03745638)	IGA 2/3 BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)	631 (≥ 12 anos)	8 semanas	Rux. 0,75%: 56,0% Rux. 1,5%: 62,1% Veículo: 24,6%	Rux. 0,75%: 50,0% Rux. 1,5%: 53,8% Veículo: 15,1%	Nasofaringite, IVAS, cefaleia
Delgocitinibe ^{148,149} (Del.) Tópico	pan-JAK	TRuE-AD 2 (NCT03745651)	IGA 2/3 BSA 3-20% (exceto em couro cabeludo)	618 (≥ 12 anos)	8 semanas	Rux. 0,75%: 51,5% Rux. 1,5%: 61,8% Veículo: 14,4%	Rux. 0,75%: 39,0% Rux. 1,5%: 51,3% Veículo: 7,6%	IVAS, nasofaringite
		QBA 4-1 (JapicCTI-173554)	EASI ≥ 10 BSA 10-30%	158 (≥ 16 anos)	4 semanas	Del. 0,5%: 26,4% Veículo: 5,8%	Del. 0,5%: 10,4% Veículo: 3,8% FACE: Del. 0,5%: 22,8% Veículo: 4,0%	Dermatite de contato
		JapicCTI-184064)	EASI ≥ 5 IGA 2-4 BSA 5-30%	137 (2 - 15 anos)	4 semanas	Del. 0,25%: 37,7% Veículo: 4,4%	Não relatado	Nasofaringite, foliculite

^a Adaptada de Nogueira LB, et al.^{1,26} IVAS = infecções de vias aéreas superiores, CPK = creatinofosquinase.

O upadacitinibe é um inibidor seletivo da JAK-1 que bloqueia a ação das principais citocinas pró-inflamatórias. Já foi previamente autorizado para uso em artrite reumatoide em diversos países. Com os promissores resultados publicados, o upadacitinibe foi aprovado para o tratamento de DA em pacientes maiores de 12 anos pela União Europeia em agosto de 2021¹⁵⁰, pela FDA em janeiro de 2022¹⁵¹ e pela ANVISA em maio do mesmo ano, para uso com doses iniciais de 15 mg/dia¹⁵².

O abrocitinibe é um inibidor seletivo da JAK-1, de ação sistêmica e administração por via oral. O medicamento também já está aprovado para uso em pacientes com DA pela FDA para pacientes maiores de 18 anos nos Estados Unidos, desde janeiro de 2022¹⁵³. Esse fármaco está em processo de regulamentação no Brasil.

O baricitinibe é um inibidor da JAK-1 e JAK-2 e seu uso em DA vem sendo estudado desde 2016, quando se iniciaram os estudos de fase 2. Apesar de ter eficácia menor em relação aos outros dois inibidores de JAK orais com estudos de fase 3 para DA, o baricitinibe foi o primeiro inibidor de JAK aprovado para o tratamento do eczema na Europa, em setembro de 2020¹⁵⁴, e está disponível em nosso país.

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 setembro de 2021, o ruxolitinibe foi aprovado para uso em DA pela FDA, sendo o primeiro inibidor de JAK aprovado para uso nos Estados Unidos, na concentração de 1,5% em pacientes acima dos 12 anos¹⁴⁷.

O delgocitinibe é um inibidor pan-JAK, ou seja, inibe JAK-1, JAK-2, JAK-3 e TYK-2, de apresentação tópica. O delgocitinibe foi aprovado para uso tópico em DA no Japão, na concentração 0,25% e 0,5% para a população adulta e crianças maiores de dois anos de idade desde março de 2021¹⁵⁵.

Considerando o potencial de eventos adversos observados nos ensaios clínicos pivotais com os inibidores da JAK na DA, é necessária avaliação clínica e laboratorial antes do início do tratamento para a avaliação de contraindicações, bem como o monitoramento de ocorrências clínicas e alterações laboratoriais ao longo do tratamento. Na avaliação clínica, é importante investigar o histórico e fatores de risco para doenças infecciosas (tuberculose, Herpes zoster, hepatites virais e infecção pelo HIV), avaliar fatores de risco para tromboembolismo e histórico de neoplasias

malignas. A avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma, função hepática, função renal, lipidograma, marcadores de hepatite virais (B e C) e sorologia anti-HIV. O monitoramento de toxicidade laboratorial inclui como exames básicos o hemograma, função hepática, função renal e lipidograma, que devem ser realizados a cada três meses, e exames adicionais, de acordo com o cenário clínico. A investigação de tuberculose ativa e latente deve ser realizada através de PPD, radiografia de tórax e ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) pré-tratamento e ao longo do tratamento, caso haja indicação clínica. É recomendável ainda que o calendário de imunizações esteja completo antes do início do tratamento¹⁵⁶.

Recomendações gerais para a terapia sistêmica

A terapia sistêmica, segundo as recomendações de diretrizes nacionais e internacionais, deve ser reservada para a DA grave, ou seja, pacientes que não obtêm controle adequado da doença com a terapia tópica otimizada e a fototerapia. A avaliação da gravidade deve ser realizada por instrumentos padronizados e validados amplamente utilizados, como o SCORAD e o EASI. É importante também avaliar o impacto na qualidade de vida dos pacientes pelo DLQI e CDLQI. Pacientes com formas moderadas de DA, mas com grande impacto na qualidade de vida, também são candidatos à terapia sistêmica^{64,156,157}.

Antes de iniciar a terapia sistêmica é importante rever o diagnóstico diferencial, excluindo condições graves que mimetizam a DA, como linfoma de células T e erros inatos da imunidade; avaliar a adesão ao tratamento; investigar a participação de fatores desencadeantes e agravantes, como exposição a alérgenos (inalantes, alimentos, contactantes), irritantes e aspectos psicológicos. A escolha da terapia sistêmica deve ser personalizada e participativa, levando em conta a faixa etária, comorbidades, perfil de eventos adversos, necessidade de monitoramento laboratorial, preferências do paciente (medicação oral x injetável) e o cenário local de acesso aos diversos medicamentos. Na Tabela 15 estão descritas as principais características dos medicamentos para terapia sistêmica na DA licenciados no país, incluindo aqueles com uso “off-label”¹⁵⁷.

Considerações finais

A DA é doença muito prevalente na infância e tende à remissão com o decorrer do tempo na maioria

dos casos. As alterações da barreira cutânea com possibilidade de penetração de alérgenos e patógenos e a consequente desregulação imunológica são as principais causas para explicar o processo inflamatório que se estabelece no nível da pele¹⁵⁸.

A partir do dano epitelial, muitas células e produtos celulares estão envolvidos nesse processo. Sabemos atualmente que células Th2, Th17, Th22

e ILC-2 são aquelas que participam mais ativamente da fisiopatogenia da DA. Muitos estudos têm mostrado a importância da liberação de várias citocinas por essas células, cujas ações, diretas ou indiretas, causam maior diferenciação epidérmica e disfunção mais grave da barreira cutânea. Vale ressaltar que muitas destas citocinas têm também a função de ativar células que liberam produtos que iniciam, agravam ou perpetuam o processo inflamatório²⁵.

Tabela 15

Recomendações gerais para a terapia sistêmica em pacientes com dermatite atópica^a

	Terapia sistêmica convencional			Biológicos	Inibidores da JAK		Terapia de resgate
	Ciclosporina	Metotrexato	Azatioprina	Dupilumabe	Baricitinibe	Upadacitinibe	Corticosteroides sistêmicos
Recomendação	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑
Faixa etária	≥ 16 anos	<i>Off-label</i>	<i>Off-label</i>	≥ 6 anos	≥ 18 anos	≥ 12 anos	Licenciado para todas as faixas etárias
Tempo para resposta (semanas)	1-2	8-12	8-12	4-6	1-2	1-2	1-2
Monitoramento básico (pode ser ampliado na dependência do cenário)	Hemograma completo, função hepática e renal, pressão arterial	Hemograma completo, função hepática e renal, <i>screening</i> para infecções crônicas	Hemograma completo, função hepática e renal, <i>screening</i> para infecções crônicas	Não é necessário	Hemograma completo, função hepática e lipidograma	Hemograma completo, função hepática e lipidograma	Não é necessário no uso de curto prazo. Considerar glicemia e teste de supressão da adrenal no uso prolongado
Eventos adversos mais relevantes	↑ Creatinina, ↑ Pressão arterial	Náuseas, fadiga, ↑ enzimas hepáticas e mielotoxicidade	Distúrbios gastrintestinais, reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade, mielotoxicidade	Conjuntivite, infecções de vias aéreas superiores	IVAS, ↑ LDL-colesterol, trombocitose, náuseas e dor abdominal, herpes, acne	IVAS, acne, anemia e neutropenia, ↑ CPK, ↑ LDL-colesterol, náuseas e dor abdominal, herpes	Atrofia cutânea, ganho ponderal, distúrbios do sono, mudanças no humor, hiperglicemia, diabetes, gastrite/úlcera péptica, osteoporose

^a Modificado de Wollenberg A, et al.¹⁵⁷

↑↑ = maior grau de recomendação, ↑ = menor grau de recomendação, IVAS = Infecções de vias aéreas superiores, CPK = creatinofosfoquinase.

Vários medicamentos têm sido utilizados no sentido de inibir a inflamação que se estabelece na derme. Os corticosteroides e os inibidores da calcineurina de uso tópico são ainda as drogas mais utilizadas como agentes anti-inflamatórios nas etapas iniciais do tratamento.

Nos últimos anos, a partir do entendimento da importância do processo inflamatório, os imunossuppressores sistêmicos como ciclosporina, azatioprina, metotrexato e micofenolato mofetil passaram a ser o último recurso na inibição desse processo. O seu uso requer cuidados especiais em função da possibilidade de efeitos colaterais significativos, principalmente quando prescritos por tempo prolongado.

É importante citar que outros medicamentos com atividade anti-inflamatória, como os corticosteroides sistêmicos podem ser prescritos em situações muito particulares e por poucos dias⁷⁵.

O advento dos imunobiológicos e inibidores da JAK no arsenal do tratamento da DA grave a moderna possibilita hoje um tratamento seguro e eficaz para essa população de pacientes. Considerando o alto custo desses fármacos, as diretrizes nacionais e internacionais recomendam o uso nas formas graves de DA e baseado em critérios bem definidos de gravidade e falha na terapia tópica otimizada^{22,159}.

Os imunobiológicos inibem a ação de citocinas pró-inflamatórias ou seus receptores. O dupilumabe (anti IL-4/IL-13) foi o primeiro imunobiológico a ser utilizado e muitos outros vêm sendo testados em ensaios clínicos de fase III. Alguns já estão disponibilizados ou em breve serão liberados para uso clínico, tais como: anti-TSLP, anti-IL-13, anti-IL31, anti-IL33 e anti-IL17¹⁵⁹. As pequenas moléculas, os inibidores da JAK, também já vêm sendo prescritos com ótimos resultados⁸³. Essas novas classes de medicamentos mais recentes diminuem a gravidade da doença reduzindo o processo inflamatório, melhorando o aspecto da pele e o prurido cutâneo, o que vem sendo comprovado utilizando-se ferramentas como o SCORAD e o EASI.

Uma das expectativas para os próximos anos é a de termos uma maior compreensão dos fatores que favorecem o desenvolvimento da doença, como a genética e epigenética, os exossomos externo e interno e outros que fazem parte da sua fisiopatologia¹⁶⁰. Esperamos também que no futuro sejam identificados biomarcadores que possibilitem uma abordagem individualizada com base nos fenótipos e endotipos, bem como novas alternativas terapêuticas

que nos auxiliem no melhor manejo dessa doença extremamente complexa^{161,162}.

Referências

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345-60. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
2. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92:44-7.
3. Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJA, et al. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994;131:383-96. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x.
4. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:338-51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
5. Hughes AJ, Tawfik SS, Baruah KP, O'Toole EA, O'Shaughnessy RFL. Tape strips in dermatology research. *Br J Dermatol*. 2021;185(1):26-35. doi: 10.1111/bjd.19760.
6. Hadi HA, Tarmizi AI, Khalid KA, Gajdacs M, Aslam A, Jamshed S. The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2021;11(9):936. doi: 10.3390/life11090936.
7. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251-8.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
8. Solé D, Mallol J, Wandalsen DF, Aguirre V, Latin American ISAAC Phase 3 Study Group. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:311-23.
9. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004-9. doi: 10.1136/thx.2009.115188.
10. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510.
11. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alergia Imunol*. 2017;1(2):131-56. doi: 10.5935/2526-5393.20170019.
12. Pires MC, Santos RNR. *Dermatites e Eczemas*. In: Sittart JAS & Pires MC. *Dermatologia na Prática Médica*. São Paulo: Roca; 2007. p.31-62.
13. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(3):345-53. doi: 10.1111/pde.14971.
14. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S58-S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008.
15. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022;71(1):14-24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
16. Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrlander C, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):655-62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556.

17. Fania L, Moretta G, Antonelli F, Scala E, Abeni D, Albanesi C, et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: from pathogenic mediators to endotype-specific biomarkers to therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2684-701. doi: 10.3390/ijms23052684.
18. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, Kabashima K, Deleuran M, Puig L, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021 Mar 26;12:20406223211002979. doi: 10.1177/20406223211002979.
19. Weidinger S, Beck L, Bieber T, Kabashima K, Irvine A. Atopic Dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z.
20. Shaker M, Murray RGP, Mann JA. The ins and outs of an 'outside-in' view of allergies: atopic dermatitis and allergy prevention. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(4):576-81. doi: 10.1097/MOP.0000000000000646.
21. Cork M, Robinson D, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. News perspectives on epidermal barrier dysfunctional in atopic dermatitis: gene – environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):3-21. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.042.
22. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis interplay among barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013;70(3):3-11. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.001.
23. De Benedetto A, Rafaels NM, McGl L, Ivanov A, Ivanov AI, Georas SN, et al. Tight junctions in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:773-88. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
24. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143:26-35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015.
25. Simon D, Wollenberg A, Reinz H, Simon HU. Atopic dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Immunol.* 2019; 178(3):207-18. doi: 10.1159/000497383.
26. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
27. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130.
28. Bae JS, Da F, Liu R, He L, Lv H, Fisher EL, et al. Contribution of Staphylococcal Enterotoxin B to Staphylococcus aureus Systemic Infection. *J Infect Dis.* 2021;223(10):1766-75. doi: 10.1093/infdis/jiaa584.
29. Yue H, Umehara Y, Trujillo-Paez JV, Peng G, Nguyen HLT, Chieosilapatham P, et al. Exogenous factors in the pathogenesis of atopic dermatitis: Irritants and cutaneous infections. *Clin Exp Allergy.* 2021;51:382-92. doi: 10.1111/cea.13820.
30. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* 2020;69(3):356-69. doi: 10.1016/j.alit.2020.02.006.
31. Nguyen GH, Andersen LK, Davis MDP. Climate change and atopic dermatitis: is there a link? *Int J Dermatol.* 2019;58(3):279-282. doi: 10.1111/ijd.14016.
32. Domingues O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Cur Pediatr Rev.* 2020;16(2):115-22. doi: 10.2174/157339631566619111122436.
33. Zhong Y, Samuel M, van Bever H, Tham EH. Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2022;77(6):1685-99. doi: 10.1111/all.15116.
34. Oykhman P, Dookie J, Al-Rammahy H, de Benedetto A, Asiniwas RN, LeBovidge J. Dietary Elimination for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Oct;10(10):2657-2666.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2022.06.044.
35. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-55. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
36. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-82. doi: 10.1111/jdv.14891.
37. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Suzuki H, Kan T, Mihara S, et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:608e15. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.047.
38. Sugita T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Shinoda T, et al. Molecular analysis of Malassezia microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol.* 2001;39(10):3486-90. doi: 10.1128/JCM.39.10.3486-3490.2001.
39. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2671. doi: 10.3390/ijms21082671.
40. Barrett M, Luu M. Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):11-34. doi: 10.1016/j.iac.2016.08.009.
41. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):91-101. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.044.
42. Brar KK, Nicol NH, Boguniewicz M. Strategies for Successful Management of Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):1-16. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.021.
43. Stadler PC, Renner ED, Milner J, Wollenberg A. Inborn Error of Immunity or Atopic Dermatitis: When to be Concerned and How to Investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1501-7. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.037.
44. Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S. It looks like childhood eczema but is it? *Clin Exp Allergy.* 2019;49(6):744-53. doi: 10.1111/cea.13381.
45. Vaseghi-Shanjani M, Smith KL, Sara RJ, Modi BP, Branch A, Sharma M, et al. Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(5):1130-9. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.008.
46. Huang E, Ong PY. Severe Atopic Dermatitis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(6):35. doi: 10.1007/s11882-018-0788-4.
47. Cinicola BL, Corrente S, Castagnoli R, Lougaris V, Giardino G, Leonardi L, et al. Primary atopic disorders and chronic skin disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(Suppl 27): 65-8. doi: 10.1111/pai.13633.
48. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):606-15. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.012.
49. Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, Spuls PI, Simpson EL, Apfelbacher CJ, et al. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):1899-911. doi: 10.1016/j.jaci.2022.03.017.
50. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):839-46. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.104.
51. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology.* 1993;186:23-31. doi: 10.1159/000247298.
52. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-Van Der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: The SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):645-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x.
53. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, de Raevle L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): A new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011;66(8):1114-21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02577.x.

54. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-8. doi: 10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x.
55. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The Eczema Area and Severity Index - A Practical Guide. *Dermatitis*. 2022;33(3):187-92. doi: 10.1097/DER.0000000000000895.
56. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS, et al. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *Br J Dermatol*. 2017;176:979-84. doi: 10.1111/bjd.15179.
57. University of Nottingham. POEM – Patient Oriented Eczema Measure [Internet]. Disponível em: www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebdr/resources/poem.aspx. Acessado em: 15/07/2022.
58. Atopic dermatitis control tool (ADCT) [Internet]. Disponível em: www.adcontroltool.com. Acessado em: 15/07/2022.
59. Simpson E, Eckert L, Gadkari A, Mallya UG, Yang M, Nelson L, et al. Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT©) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatol*. 2019;19(1):15. doi: 10.1186/s12895-019-0095-3.
60. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarnom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J. Allergy Immunol*. 2021;39:145-55. doi: 10.12932/AP-010221-1050.
61. Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev*. 2018; 39(4):180-91. doi: 10.1542/pir.2016-0169.
62. Van Zurren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1256-71. doi: 10.1111/bjd.15602.
63. Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, Russel Jj, Block JK, Feldman SR, et al. Translating Atopic Dermatitis Management Guidelines Into Practice for Primary Care Providers. *Pediatrics*. 2015;136(3):554-65. doi: 10.1542/peds.2014-3678.
64. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alergia Imunol*. 2017;1(2):157-82. doi: 10.5935/2526-5393.20170020.
65. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018;36(1):36-65. doi: 10.1111/pde.13678.
66. Chandan N, Rajkumar JR, Shi VY, Lio PA. A new era of moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(8):2425-30. doi: 10.1111/jocd.14217.
67. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:850-78. doi: 10.1111/jdv.14888.
68. Myers E, Kheradmand S, Miller R. An Update on Narrowband Ultraviolet B Therapy for the Treatment of Skin Diseases. *Cureus*. 2021;13(11):e19182. doi: 10.7759/cureus.19182
69. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Manual Prático de Fototerapia. 1ª ed. Rio de Janeiro: SBD; 2020. p. 86.
70. Torres T, Ferreira EO, Gonçalves M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Portug*. 2019;32(9):606-13. doi: 10.20344/amp.11963.
71. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database of Systematic Rev*. 2021;10(10): CD013870. doi: 10.1002/14651858.CD013870.pub2.
72. Hunjan MK, Brockley JR, Buka R, Ramesh R. Treatment of paediatric eczema with narrowband ultraviolet light B therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(2):105-10. doi: 10.1111/phpp.12615.
73. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1205-14. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672537.
74. Secombe E, Wynne MD, Clancy C, Godfrey KM, Fityan A. A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric dermatology unit. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(1):34-8. doi: 10.1111/phpp.12604.
75. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Amer Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-49. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030.
76. Diaz A, Guttman-Yassky E. Topical agents for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):369-82. doi: 10.1080/1744666X.2019.1564038.
77. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 6ª ed. Nova Iorque: Elsevier; 2022.
78. Chisolm SS, Taylor SL, Balkrishnan R, Feldman SR. Written action plans: potential for improving outcomes in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):677-83. doi: 10.1016/j.jaad.2008.04.025.
79. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902-11. doi: 10.1111/bjd.14871.
80. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000;4(37):1-191.
81. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-44. doi: 10.1111/jdv.16892.
82. Katoh N. Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2009;36(7):367-76. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00662.x.
83. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):927-40. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.009.
84. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JI. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(5):435-40. doi: 10.1016/j.anai.2017.08.289.
85. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):579-85. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x.
86. Petry V, Lipnarski C, Bessa G, Silveira V, Weber M, Bonamigo R, et al. Prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in patients with atopic dermatitis in Porto Alegre, Brazil. *Int J Dermatol*. 2014;53:731-5. doi: 10.1111/jid.12020.
87. Abad E, Ferreira D, Cavalcante F, Saintive S, Goudouris E, Prado E, et al. High incidence of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Brazilian children with Atopic Dermatitis and associated risk factors. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:724-730. doi: 10.1016/j.jmii.2018.12.014.
88. Briscoe C, Reich P, Fritz S, Coughlin C. *Staphylococcus aureus* antibiotic susceptibility patterns in pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:482-5. doi: 10.1111/pde.13867.
89. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021;76(4):1053-76. doi: 10.1111/all.14631.

90. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CICLOSPORINA>. Acessado em: 17/08/2022.
91. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):623-33. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.042.
92. Davari DR, Nieman EL, McShane DB, Morrell DS. Current Perspectives on the Systemic Management of Atopic Dermatitis. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595-607. doi: 10.2147/JAA.S287638.
93. Roekevisch E, Spuls P I, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:429-38. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.049.
94. Aliaga GLC, Anagusko CLY, Gomes LS, Mamede LQ, Moraes P, Cunha PS, et al. Adverse effects of using cyclosporine in patients with severe atopic dermatitis. *Arq Asma Alergia Imunol*. 2020;4(1):99-102.
95. Associação Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendários de vacinação SBIm para pacientes especiais – 2021-2022 [Internet]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>. Acessado em: 20/08/2022.
96. Diniz AF, Bruscky DMV, Falcão ACA, Melo ACCDB, Peixoto DM, Sarinho ESC. Metotrexato em crianças e adolescentes com dermatite atópica: série de casos. *Arq Asma Alergia Imunol*. 2020;4(4):458-63. doi:10.5935/2526-5393.20200068.
97. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):346-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07686.x.
98. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):562-569.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.007.
99. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013;172:351-6. doi: 10.1007/s00431-012-1893-3.
100. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:353-9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.024.
101. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):1037-41. doi: 10.1111/ijd.12314.
102. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10):1905-12. doi: 10.1111/jdv.13064.
103. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:839-46. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68340-2.
104. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:152-69. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.045.
105. Murphy LA, Atherton DJ. Azathioprine as a treatment for severe atopic eczema in children with a partial thiopurine methyltransferase (TPMT) deficiency. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:531-4.73. doi: 10.1111/j.1525-1470.2003.20617.x.
106. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolatemofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:23-27. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02290.x.
107. Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolatemofetil. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:689-94. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01488.x.
108. Reis AP, Aarestrup FM. Imunoterapia e imunobiológicos na dermatite atópica. *Arq Asma Alergia Imunol*. 2019;3(2):123-32. doi: 10.5935/2526-5393.20190022.
109. Seegreber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2018;11:467-74. doi: 10.1080/17512433.2018.1449642.
110. Matsuyama C. Dupilumabe: novo horizonte no tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN); Sanofi 2022.
111. Dupilumabe - bula disponível na Internet. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda; 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Dupixent>. Acessado em: 11/08/2022.
112. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5-14. doi: 10.1111/cea.13491.
113. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZN, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):67-75.
114. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44-56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
115. Wollenberg A, Ariens L, Thuraus S, van Luijk C, Seegreber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab - clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1778-80.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.034.
116. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 monoclonal antibody. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;143(1):135-41. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.029.
117. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:872-81. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016.
118. Ahn J, Grinich EE, Choi Y, Guttman-Yassky E, Simpson EL. Emerging systemic therapeutic biologics and small molecules for atopic dermatitis: how to decide which treatment is right for your patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1449-60. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.003.
119. 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.
120. 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.
121. Soeberdt M, Kilic A, Abels C. Small molecule drugs for the treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol*. 2020;881:173242. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173242.
122. 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.
123. 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.

124. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171:217-28. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006.
125. FDA. Ruxolitinib. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=215309>. Acessado em: 10/07/2022.
126. Nogueira LB, Chong-Silva DC, Rosário Filho NA, Chong-Neto HJ. Inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(3):331-43.
127. 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.
128. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Werfel T, 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.
129. 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 Oct;87(4):784-791. doi: 10.1016/j.jaad.2022.06.012.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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 Aug;33(5):2605-13. doi: 10.1080/09546634.2022.2059053.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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 Dermatol Treat*. 2020;22:1-10. doi: 10.1080/09546634.2020.1839008.
142. 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;187(3):338-52. doi: 10.1111/bjd.21630.
143. 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;12(1):137-48. doi: 10.1007/s13555-021-00640-7.
144. 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.
145. 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):1333-43. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3260.
146. 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.
147. Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, 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.
148. 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.
149. 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.

150. European Medicines Agency. Rinvoq - european medicines agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>. Acessado em: 22/07/2022.
151. 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.
152. 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. 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.
153. 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.
154. European Medicines Agency. Olumiant - european medicines agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>. Acessado em: 22/07/2022.
155. Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. *Drugs*. 2020;80(6):609-15. doi: 10.1007/s40265-020-01291-2.
156. Torres T, Gonçalves M, Lopes MJP, Claro C, Ramos L, Selores M, et al. Portuguese recommendations for the treatment of atopic dermatitis with biologic therapy and JAK inhibitors in adult patients. *Drugs Context*. 2021;10:2021-9-5. doi: 10.7573/dic.2021-9-5.
157. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1409-31. doi: 10.1111/jdv.18345.
158. Ahn K, Kim BE, Leung DYM. Recent advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*. 2020;16:14-21. doi: 10.1016/j.coi.2020.02.007.
159. Wu J, Guttman-Yassky E. Efficacy of biologics in atopic dermatitis. *Exp Opin Biol Ther*. 2020;20(5):525-38. doi: 10.1080/14712598.2020.1722998.
160. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):63-74. doi: 10.1111/all.13946.
161. Moyle M, Cevikbas F, Harden J, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis. The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019;28:756-68. doi: 10.1111/exd.13911.
162. Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Asthma Immunol*. 2021;126(1):21-31. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.016.

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

Correspondência:
Evandro Prado
E-mail: eprado@domain.com.br

Atualização em reações de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais – Parte 2: manifestações clínicas, fenótipos, diagnóstico e manejo

Update on hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs – Part 2: clinical features, phenotypes, diagnosis, and management

Marcelo Vivolo Aun^{1,2}, Rosana Câmara Agondi², Diogo Costa Lacerda², Ullissis Pádua Menezes³, Maria Inês Perelló Lopes Ferreira⁴, 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) são os fármacos mais frequentemente associados a reações de hipersensibilidade (RH) na prática clínica. Na parte 2 dessa atualização sobre as RH aos AINE, discutiremos os aspectos clínicos dessas reações, com foco nos sinais e sintomas, como diferenciar os fenótipos clínicos, fazer a orientação desses pacientes e quando indicar procedimentos complementares, como testes cutâneos, de provocação e dessensibilização.

Descritores: Anti-inflamatórios não esteroidais, hipersensibilidade a drogas, fenótipo.

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are a major cause of drug hypersensitivity reactions in clinical practice. In this "Update Part 2", we discuss the clinical picture, including the main signs and symptoms, how to distinguish clinical phenotypes, how to manage affected patients, and when to indicate additional procedures, such as skin testing, challenge, and desensitization.

Keywords: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, drug hypersensitivity, phenotype.

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: 27/10/2022, aceito em: 04/11/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):468-83.

Introdução

Na parte 1 desta revisão, discutimos a farmacologia dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), incluindo o papel fisiopatológico da inibição das enzimas ciclo-oxigenase (COX) 1 e 2 na gênese de boa parte das reações de hipersensibilidade (RH), aspectos genéticos e epidemiológicos dessas reações e os mecanismos envolvidos na ocorrência das reações, sejam elas alérgicas (tipo I e IV de Gell e Coombs) ou não alérgicas¹. Na presente parte 2, abordaremos o quadro clínico de cada um dos fenótipos clássicos de RH aos AINE, outros fenótipos possíveis e menos frequentes, as particularidades na população pediátrica e, principalmente, o manejo destes quadros, que inclui desde o diagnóstico até o tratamento, seja ele pela orientação adequada de restrição ou substituição dos fármacos envolvidos, seja pela dessensibilização, quando indicada.

Manifestações clínicas e fenótipos

Clinicamente, as reações de hipersensibilidade (RH) aos AINE podem ser divididas pelo tempo de instalação em *agudas*, quando ocorrem em até 24 horas após a exposição ao fármaco (mais comumente ocorrem de forma imediata, em menos de 60 minutos após a administração) e *tardias*, quando ocorrem após essas 24 horas². Porém, mais do que apenas a questão do tempo entre a exposição e a reação, o padrão de manifestação clínica tem fundamental importância na definição do fenótipo.

Doença respiratória exacerbada por AINE (DREA)

Em 1922, Widal e cols. publicaram o primeiro artigo descrevendo a associação entre hipersensibilidade à aspirina, asma e pólipos nasais, eles também conduziram a primeira provocação com aspirina seguida de dessensibilização. Porém, esta síndrome foi reconhecida apenas nos anos de 1960 quando Samter publicou dois artigos com uma condição que ele denominou de tríade de Samter, e incluía asma, pólipos nasais e reações à aspirina. Muitos outros termos foram utilizados para esta doença respiratória: asma induzida por aspirina, hipersensibilidade à aspirina, intolerância à aspirina, dentre outros³. A partir de 2001, Stevenson e cols. cunharam o termo doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA), incluindo não apenas a asma, mas também as vias aéreas superiores, além de valorizar a frequente associação com doença respiratória subjacente⁴.

Todos esses termos se referem à mesma condição de inflamação intratável de vias aéreas superiores e inferiores, além disso, muitos estudos, posteriormente, demonstraram a importância da inflamação eosinofílica no trato respiratório desta tríade. A exposição à aspirina não inicia ou mesmo perpetua a doença inflamatória subjacente, no entanto, uma vez que a doença está em curso, a aspirina e os AINE induzem a liberação ou síntese de mediadores críticos, que então causam todas as manifestações clínicas das reações respiratórias características³.

Clinicamente, a DREA se caracteriza pela tríade de rinossinusite crônica (RSC) com pólipos nasais (RSCcPN), asma e hipersensibilidade à aspirina ou outros AINE^{5,6}. Assim, atualmente a sigla “DREA” deve ser descrita por extenso como “doença respiratória exacerbada por AINE”, e não apenas aspirina.

Vários estudos na literatura mostraram que outras manifestações clínicas são frequentes na DREA, como a anosmia acentuada, atopia, intolerância ao álcool e menor intervalo entre as polipectomias^{6,7}.

As características clínicas da DREA geralmente não estão presentes imediatamente no início da doença, na maioria das vezes elas se desenvolvem seguindo um padrão. A primeira manifestação clínica que geralmente aparece em pacientes com DREA é a rinite, que é referida como obstrução nasal, secreção nasal, anosmia/hiposmia e espirros. A anosmia/hiposmia é frequente (89%) e intensa. A rinite crônica evolui para sinusite eosinofílica hiperplásica crônica, achado que pode ser observado em até 99% dos pacientes como uma hiperdensidade na tomografia computadorizada de seios da face. A primeira manifestação de asma aparece em média 2 anos após o início da rinite, e a hipersensibilidade à aspirina ou a outro AINE inibidor da COX-1 tende a aparecer 4 anos depois. No entanto, outros estudos demonstraram que a hipersensibilidade à aspirina/AINE pode aparecer a qualquer momento no curso da doença⁸.

A frequência de sintomas respiratórios induzidos pela ingestão de bebida alcoólica nos pacientes com DREA é elevada, os sintomas de vias aéreas superiores (rinorreia, obstrução nasal) são referidos por até 75% dos pacientes, e os sintomas de vias aéreas inferiores (sibilância e dispneia), por 51%⁹.

Embora a DREA tenha uma apresentação característica, incluindo a presença de sintomas respiratórios minutos a poucas horas após uso de qualquer AINE inibidor de COX-1 (reação aguda), a heterogeneidade existe nos pacientes com DREA³. Bochenek e cols.

classificaram os pacientes com DREA em 4 subtipos: classe 1: asma moderada, RSC grave e eosinofilia periférica; classe 2: RSC leve, asma leve relativamente bem controlada; classe 3: asma grave não controlada, exacerbações graves e obstrução brônquica grave; e classe 4: asma não controlada com exacerbações frequentes e graves em mulheres, função pulmonar não comprometida e obesidade¹⁰.

Outro estudo classificou a DREA através de uma estratégia analítica, a chamada análise latente de classe, em três subfenótipos, considerando-se as vias inflamatórias e as manifestações clínicas da asma. Os subfenótipos incluíram 16 variáveis: características clínicas como gênero, índice de massa corpórea, idade de início da asma, história de exacerbação da asma, controle da asma e gravidade da asma, uso de corticoide inalado e/ou sistêmico, VEF₁, eosinófilos séricos, IgE sérica total, atopia (através de teste cutâneo); e características inflamatórias no escarro induzido (EI), como PgD2, PgE2, LTE4, dentre outros.

- *Classe 1:* asma leve a moderada, sem comprometimento pulmonar, EI com número baixo de eosinófilos e outros mediadores;
- *Classe 2:* asma grave não controlada, com obstrução brônquica, exacerbações frequentes, inflamação eosinofílica acentuada e aumento de outros mediadores inflamatórios no EI;
- *Classe 3:* asma leve a moderada e relativamente bem controlada, inflamação eosinofílica e aumento de mediadores inflamatórios pró e anti-inflamatórios no EI.

Neste estudo, os níveis de LTE4 se correlacionaram com o número de eosinófilos periféricos¹¹.

Doença cutânea exacerbada por AINE (DCEA)

A doença cutânea exacerbada por AINE (DCEA) é caracterizada por pacientes que apresentam urticária crônica espontânea (UCE) com ou sem angioedema como doença de base, nos quais ocorre piora aguda (minutos a poucas horas) dos sintomas cutâneos após a ingestão de um AINE, geralmente inibidores fortes da COX-1¹².

Estudos apontam a presença deste fenótipo em 12-30% dos pacientes portadores de UCE. Como a UCE é uma doença autolimitada, com duração variável de meses a anos, a DCEA pode desaparecer com a resolução da UCE. No entanto, existem diferenças fenotípicas quando comparados aos pacientes

com UCE tolerantes a AINE. A tolerância aos AINE na presença de UCE demonstrou ser fator de bom prognóstico, pois estes pacientes apresentaram uma duração mais curta da UCE e com menor frequência de angioedema associado¹³. Outros estudos demonstraram que os AINE que fazem inibição seletiva da COX-2 podem ser usados nestes pacientes como opção terapêutica^{14,15}.

Urticária/angioedema induzidos por múltiplos AINE (UAIMA)

Esse é o fenótipo mais frequente de RH aos AINE. Os pacientes apresentam urticária ou angioedema agudos (minutos a poucas horas) induzidos por AINE e que não possuem UCE como doença de base. Estes sintomas se manifestam apenas após a ingestão de um AINE, em geral inibidor forte de COX-1. Os pacientes podem relatar urticária isolada, angioedema ou a combinação de ambos. Em torno de 60% de todos os pacientes com UAIMA têm doença atópica concomitante¹⁶. Em um estudo realizado na Espanha, esses pacientes foram acompanhados por 12 anos e foi observado que 62% desenvolveram tolerância aos AINE após cinco anos do início da doença¹⁷. Por outro lado, outro estudo demonstrou que 33% destes pacientes desenvolveram UCE ao longo do acompanhamento¹⁸, achado esse que não foi confirmado anos depois em uma coorte espanhola¹⁷. Dessa forma, permanece controversa a teoria de que a UAIMA possa ser um fator de risco para desenvolvimento de UCE.

Urticária / angioedema / anafilaxia induzidos por único AINE (UAAIUA)

A UAAIUA é biologicamente e fenotipicamente distinta das outras síndromes de hipersensibilidade aos AINE, pois os pacientes reagem agudamente a apenas uma classe de AINE, sendo a mais citada a das pirazonas (que inclui a dipirona), e toleram os AINE inibidores fortes de COX-1 de classes distintas (aspirina, diclofenaco ou ibuprofeno, por exemplo)^{2,19}.

Os sintomas são desencadeados pelo mecanismo de hipersensibilidade do tipo I de Gell e Combs (IgE-mediado) e suas reações são geralmente mais graves do que nas síndromes anteriores²⁰. Como as clássicas reações mediadas pela IgE, ocorrem de forma imediata, em geral dentro de menos de uma hora após a exposição. Há relatos isolados de casos de UAAIUA associada a outras classes além das pirazonas, como derivados do ácido propiônico (ibupro-

feno ou cetoprofeno), mas ainda não se demonstrou a ocorrência de IgE específica para quaisquer outras classes de AINE, apenas aquela que tem a dipirona como exemplo principal disponível no mercado.

Reações tardias induzidas por único AINE (RTIUA)

RTIUA possuem sintomas desencadeados por mecanismo do tipo IV (mediadas por células T). Os sintomas geralmente ocorrem dentro de 24-48 horas após a ingestão de um AINE. As reações podem variar desde sintomas leves, como exantema maculopapular e erupção fixa à droga (EFD) localizada, até síndromes graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e EFD bolhosa generalizada (EFDBG)^{2,21}.

A diferenciação morfológica das lesões cutâneas é fundamental para excluir os fenótipos acima. Achados dermatológicos como ocorrência de duração de cada uma das lesões acima de 24 horas, aparecimento de lesão residual, associação de vesículas, descamação ou exsudação permitem excluir que a manifestação cutânea tenha sido urticária. A partir daí, caso tenha sido induzida por um AINE, é possível confirmar RTIUA. O próximo passo seria definir qual das outras dermatoses tardias para definir o caso. A diretriz europeia de manifestações cutâneas das RH a medicamentos traz um algoritmo simples e objetivo para diagnosticar as chamadas “farmacodermias” e pode ser utilizado nas RH aos AINE também²².

Outros fenótipos

A classificação das RH aos AINE nesses cinco fenótipos clínicos (DREA, DCEA, UAIMA, UAAIU e RTIUA), proposta há cerca de 10 anos pela EAACI (*European Academy of Allergy Clinical Immunology*), auxiliou muito no manejo desses casos na prática clínica^{2,23,24}. Dentre elas, as RH não alérgicas, com intolerância cruzada entre as classes de inibidores de COX-1 (DREA, DCEA e UAIMA), são as mais frequentes em todas as faixas etárias. Por outro lado, o conhecimento incompleto dos mecanismos básicos das RH aos AINE dificulta a definição dos fenótipos e endótipos, e ressalta a necessidade de identificação de novos biomarcadores para aprimorar o diagnóstico e a classificação destas reações²⁵.

Nem todos os pacientes com RH aos AINE podem ser classificados em um desses cinco fenótipos sugeridos pela EAACI. Alguns outros fenótipos foram

descritos: reações mistas (ou combinadas); anafilaxia induzida por AINE dependente de alimentos e as reações imediatas seletivas a múltiplos AINE.

Reações mistas ou combinadas (mixed ou blended reactions)

As reações não alérgicas cutâneas (UAIMA e DCEA) e respiratórias (DREA) podem ser combinadas e, simultaneamente, envolver sintomas cutâneos e respiratório, ou até mesmo acometer outros órgãos²⁶. Alguns estudos indicam que as reações mistas são responsáveis por mais que 25% das reações com intolerância cruzada em adultos, e em relação a todos os fenótipos é o segundo mais frequente²⁷. Os sintomas mais comuns das reações combinadas são urticária e angioedema associadas à rinite ou broncoespasmo, embora outros sintomas como edema laríngeo, hipotensão e sintomas gastrintestinais também tenham sido descritos. Como acometem simultaneamente dois órgãos ou sistemas em um curto intervalo de tempo, essas reações acabariam configurando anafilaxia, mas na classificação europeia, a anafilaxia envolveria apenas o fenótipo IgE-mediado (UAAIU). A maior casuística brasileira de anafilaxia induzida por medicamentos mostrou que os AINE eram a classe farmacológica mais envolvida nesse tipo de reação e essas pacientes eram, quase na totalidade, reatores não seletivos apresentando essas *blended reactions*²⁸.

Numa revisão do mesmo grupo brasileiro publicada alguns anos mais tarde, foi proposto que a anafilaxia fosse incluída na lista de manifestações clínicas das RH não imunológicas, notadamente na mais frequente, que é a UAIMA²⁹. Com o aumento de casos de reações mistas sendo evidenciado em outras partes do mundo, é possível que haja mudança em futuras classificações da EAACI.

Hipersensibilidade ou Anafilaxia induzida por AINE dependente de alimentos (HIADA ou AIADA)

A ingestão de AINE tem sido associada à anafilaxia induzida por alimento, e tem exacerbado anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos (AIEDA). O diagnóstico é difícil por não se identificar um fator causal, mesmo com teste provocação negativo ao fármaco suspeito se o alimento não estiver presente. Foi descrito que o teste de ativação de basófilos (BAT) poderia ajudar no diagnóstico. Acredita-se

que a fisiopatologia envolve o aumento da permeabilidade intestinal pelo AINE, aumentando a absorção alérgica³⁰. Outra possibilidade é o efeito direto do fármaco potencializando a ativação e desgranulação de mastócitos e basófilos. A intensidade da reação IgE mediada está relacionada à classe do AINE, dose e potência da inibição da COX-1. Um estudo avaliou 328 pacientes com suspeita de reações imediatas aos AINE; 199 (60%) confirmaram hipersensibilidade através do TP, e a HIADA foi comprovada em 52 casos (16%) e destes, 44 indivíduos (84%) apresentaram sensibilidade positiva para a proteína transportadora de lipídeos (LTP) Pru p 3, através de testes cutâneos e ou dosagens de IgE específica. A *World Allergy Organization* (WAO) e a EAACI sugerem que a HIADA deve ser considerada e os testes para alergia alimentar precisam ser inclusos na avaliação diagnóstica de pacientes com RH aos AINE³¹.

Reações imediatas seletivas a múltiplos AINE (RISMA)

Alguns estudos mostraram que indivíduos podem desenvolver reações imediatas seletivas a múltiplos AINE, mas tolerarem o ácido acetil salicílico (AAS)^{32,33}. Na faixa etária pediátrica também já se descreveu crianças com urticária e angioedema induzidos pelo ibuprofeno e paracetamol e com tolerância ao AAS³⁴.

O grupo espanhol tem descrito esse fenótipo e sugerido que não se defina um paciente como UAIMA, que seria de reatores não seletivos, ou seja, com intolerância cruzada entre AINE de classes distintas, até que se confirme, ou não, a reatividade também ao AAS³⁵. Porém, até por não ter ocorrido replicação desses estudos em outras populações e por não se conhecer os mecanismos envolvidos nesse fenômeno, deve-se ficar atento à possibilidade de pacientes reagirem a mais de uma classe e tolerarem outras, incluindo o AAS. É possível que haja outros pontos que influenciem, como cofatores, infecção sobreposta, dose do fármaco ou intervalo entre as doses, etc.

Os avanços nos conhecimentos dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas RH aos AINE têm levado à recomendação de reavaliar a classificação atual, uma vez que não contempla esses “novos fenótipos”. Outros fatores importantes ainda não totalmente conhecidos são o desenvolvimento de tolerância ao longo do tempo, o papel da atopia, a evolução dos diferentes fenótipos e o potencial de conversão ou troca de fenótipo num mesmo indivíduo³⁶.

A Tabela 1 mostra uma nova proposta de classificação das reações de hipersensibilidade aos AINE, incluindo fenótipos previamente não considerados pela EAACI²⁴.

Intolerância cruzada

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 apresentações de RH aos AINE, notadamente UAIMA, DREA, DCEA e as *blended reactions*^{24,37}. Nesses fenótipos, é provável que o paciente apresente intolerância cruzada entre as diferentes classes de inibidores fortes da COX-1, como praticamente todos os derivados do ácido carboxílico (AAS, diclofenaco, ibuprofeno, cetoarolaco, etc.), além das pirazolonas, ácido mefenâmico e alguns oxicanos¹. Porém, alguns dos inibidores preferenciais da COX-2, como nimesulida, paracetamol e meloxicam são tolerados pela maioria dos pacientes reatores não seletivos com os fenótipos supracitados.

Embora muitos pacientes já cheguem para sua avaliação tendo utilizado essas medicações após suas primeiras reações, particularmente urticária e angioedema, outros não conhecem sua tolerância a essas opções. Claramente que, em pacientes que já utilizaram um desses fármacos após uma primeira reação a outro inibidor de COX-1, a história pessoal de tolerância dele deve ser o principal fator a avaliar na hora de orientar o uso futuro dessas medicações. Por outro lado, poucos estudos avaliaram a tolerância à nimesulida e meloxicam em pacientes com intolerância não seletiva aos AINE. Aparentemente a tolerância ao meloxicam (92 a 96%) é um pouco superior à da nimesulida (86 a 90%) em pacientes com UAIMA ou DCEA³⁸⁻⁴⁰. Em um estudo italiano⁴⁰ que avaliou pacientes com intolerância não seletiva a AAS e/ou outros AINE, quando submetidos ao TP com celecoxibe, rofecoxibe ou meloxicam, só se encontrou reatividade nos indivíduos com sintomas cutâneos. Dentre aqueles com sintomas respiratórios isolados (DREA), todos toleraram as três medicações⁴⁰.

Já o paracetamol parece ser bem tolerado na dose de 500 mg em adultos ou equivalente em crianças (10 a 15 mg/kg de peso por dose). Num estudo turco, a taxa de reatividade aos 500 mg foi de apenas 5,8%³⁸. Em crianças, um estudo não encontrou nenhuma paciente com reatividade ao paracetamol⁴¹. Contudo, essa intolerância aumenta de forma diretamente pro-

Tabela 1

Classificação proposta das reações de hipersensibilidade aos AINE incluindo fenótipos anteriormente não considerados pela EAACI*

Tipo de hipersensibilidade	Fenótipos	Tempo entre exposição e reação	Doença crônica de base	Mecanismo de base
Intolerância cruzada	UAIMA	< 24 horas (maioria < 1 hora)	Não	Inibição COX-1
	DCEA		UCE	
	DREA		RSCcPN e/ou asma	
	Reações combinadas (blended ou <i>mixed reactions</i>)		Sim/Não	Provável inibição COX-1
	AIADA		Alergia alimentar	Desconhecido
Seletiva	UAAIUA		Não	IgE mediado
	RISMA			Desconhecido, provável IgE mediado
	RTIUA	> 24 horas		Mediado por célula T

* Adaptada de Doña I, et al.²⁴. AINE = anti-inflamatório não esteroidal, UAIMA = urticária, angioedema induzidos por múltiplos AINE, DCEA = doença cutânea exacerbada por AINE, DREA = doença respiratória exacerbada por AINE, AIADA = anafilaxia induzida por AINE dependente de alimento, UAAIUA = urticária, angioedema, anafilaxia induzidos por um único AINE, RISMA = reações imediatas seletivas a múltiplos AINE, RTIUA = reações tardias induzidas por único AINE, UCE, = urticária crônica espontânea, RSCcPN = rinossinusite crônica com pólipos nasais, COX-1 = ciclo-oxigenase 1.

porcional à dose, podendo chegar a 25% se a dose de paracetamol for de 900 mg⁴². Num estudo brasileiro, 116 pacientes com UAIMA ou DCEA e que referiam intolerância também ao paracetamol foram provocados de forma simples-cego placebo controlada com 500 mg da medicação e a reatividade foi confirmada apenas em 6,9%, todos sem maior gravidade, além de mais 3,4% de indivíduos que reagiram ao placebo⁴².

Com relação aos inibidores seletivos da COX-2, os chamados coxibes, a tolerância parece ser ainda maior. Em uma extensa revisão de literatura publicada em 2019, Lilly Li e Tanya Laidlaw compilaram as casuísticas publicadas até aquele momento e encontraram uma taxa de 3,3% de reatividade aos coxibes em pacientes com quaisquer RH aos AINE e salientaram que, dentre mais de 3.000 provocações com coxibes, apenas um relato de edema laríngeo

foi reportado. Além disso, nenhuma reação grave, necessitando ida à emergência ou uso de adrenalina. Avaliando especificamente os pacientes com DREA, encontraram apenas 0,13% de positividade (1 TP positivo em 753 provocações)⁴⁴.

É importante salientar que os coxibes já foram associados a aumento de risco cardiovascular, o que levou à saída de alguns do mercado⁴⁵. No Brasil, permaneceram disponíveis etoricoxibe e celecoxibe para uso oral e o parecoxibe, para uso parenteral. Destacamos que os dois primeiros seguem no mercado nacional, mas com doses inferiores às aquelas de quando foram lançados. O etoricoxibe está liberado numa dose máxima de 90 mg, 1 vez ao dia, e o celecoxibe para 200 mg, 2 vezes ao dia. Portanto, esses fármacos devem ser evitados em idosos e portadores de doença cardiovascular ou cerebrovascular.

Peculiaridades na criança

Os AINE e os betalactâmicos são as principais causas de RH a medicamentos na faixa etária pediátrica^{46,47}. As reações cutâneas induzidas por agentes infecciosos, como vírus, constituem um importante fator confusional no contexto das reações adversas a fármacos em crianças e são menos prováveis de serem confirmadas do que em adultos⁴⁸. Em um grande estudo retrospectivo europeu, multicêntrico, que incluiu quase 700 pacientes de cinco países, com história de RH a AINE, a frequência de TP positivos com o agente suspeito foi de 19%, permitindo desrotular a maioria dos pacientes⁴⁹.

Classificação e mecanismos das reações de hipersensibilidade em crianças

Embora a vasta maioria dos pacientes pediátricos com RH aos AINE possam ser classificados fenotipicamente de forma similar aos adultos, uma parcela também não seria contemplada naqueles cinco fenótipos clássicos. Um estudo realizado por Cousin e cols.⁵⁰ mostrou que 44% de 635 pacientes pediátricos com reações confirmadas de hipersensibilidade aos AINE não se enquadrava em nenhuma das categorias de classificação preconizadas pela ENDA². Recentemente a ENDA propôs um consenso de classificação das RH aos AINE direcionada à população pediátrica, através de critérios distintos para crianças menores que 10 anos de idade e dos 10 anos até a adolescência, enfatizando as diferenças nestas duas faixas etárias⁴⁷. Dados da literatura internacional sugerem que o fenótipo das chamadas reações mistas (cutâneas e respiratórias) é o mais frequente em crianças menores. Por outro lado, UCE é incomum nessa faixa etária e a DREA pode ser considerada rara. Assim, em crianças abaixo de 10 anos, a ENDA recomendou unificar a UAIMA, DCEA e DREA num único fenótipo, definido nessa publicação como “hipersensibilidade não alérgica”⁴⁷. A classificação proposta pela ENDA para as RH aos AINE em menores de 10 anos está apresentada na Tabela 2.

Essa proposta de uma nova classificação foi baseada em estudos que identificaram que a maior parte das reações em crianças menores é de caráter não imunológico (intolerantes cruzados) com significativa influência de cofatores. Já em crianças maiores e adolescentes o padrão clínico é mais semelhante aos adultos. Modificações na classificação das reações aos AINE em crianças permitirão um manejo mais adequado destas reações, porém novas classifica-

ções poderão ser necessárias em face aos novos conhecimentos relacionados aos mecanismos fisiopatológicos e à história natural da doença.

Diagnóstico das reações de hipersensibilidade aos AINE em crianças

O diagnóstico das RH aos AINE em crianças depende da análise de uma história clínica detalhada, com atenção aos novos fenótipos e o provável mecanismo envolvido na reação. No contexto dos conhecimentos atuais, os testes cutâneos e testes *in vitro* (laboratoriais) apresentam valores limitados e pouca aplicabilidade pela ausência de padronizações e pela escassez de estudos relacionados aos valores preditivos, principalmente na faixa etária pediátrica. O TP constitui o padrão ouro no diagnóstico e deve seguir as dosagens relacionadas à faixa pediátrica e o contexto da estratificação de riscos para sua utilização.

Os testes cutâneos, como punctura (*prick test*) e intradérmico (ID) podem ser utilizados nas reações imediatas (urticária, angioedema e anafilaxia) e quando há suspeita clínica de serem seletivas à dipirona⁴⁷. Embora haja descrição de concentração não irritativa para a realização de testes cutâneos de leitura imediata com paracetamol, como não há apresentação parenteral no Brasil, sua realização não deve ser realizada, particularmente no teste ID. Em relação às RH tardias seletivas, não há estudos suficientes na faixa etária pediátrica, além da dificuldade técnica de realização dos testes cutâneos de leitura tardia em crianças menores.

Os testes *in vitro* têm pouca aplicabilidade. As alternativas, nas reações imediatas, seriam dosagem sérica de IgE específica e teste de ativação de basófilos^{51,52}, entretanto, ambos não têm validação e acurácia definidas, particularmente em crianças, portanto não devem ser realizados fora de centros de pesquisa.

O TP pode ser realizado para confirmar a hipersensibilidade aos AINE, para definir o fenótipo clínico ou para avaliar a tolerância a um outro AINE (exemplo: inibidor seletivo ou preferencial de COX-2). Só deve ser indicado após correta estratificação de risco, podendo ser necessário mais de um procedimento na mesma criança^{53,54}. O procedimento geralmente é aberto ou simples-cego placebo-controlado, devendo ser realizado em ambiente adequado para atendimento de possíveis reações graves e por especialista em alergia habilitado. Estudos preconizam doses iniciais

entre 10 e 25% da dose terapêutica ajustada ao peso e idade da criança, entretanto doses menores poderão ser necessárias inicialmente se a história da reação for grave. As doses subsequentes poderão ser administradas com intervalos variando entre 30 a 60 minutos ou mais, dependendo do contexto clínico da reação suspeita⁵⁵. O período de observação após completar a dose total do fármaco deverá ser entre 2 a 4 horas, ou até a estabilização clínica do paciente em caso de reações ao teste.

Em alguns casos, poderão ser necessárias doses adicionais após este período de observação e, nesses casos, poderão ser realizados no domicílio (TP estendido). Informações por escrito deverão ser fornecidas ao paciente e aos familiares da criança a respeito dos fármacos a serem evitados, os fármacos alternativos seguros com as respectivas doses e formulações.

O paracetamol em baixas doses mostrou ser bem tolerado em crianças como antitérmico⁵⁶. Inibidores seletivos da COX-2, apesar de seguros para adolescentes, ainda não foram aprovados para crianças menores. Estudos em crianças com intolerância cruzada aos AINE, os inibidores preferenciais da COX-2 mostraram ser eficazes e seguros em mais de 80% dos pacientes⁵⁷. Os inibidores seletivos da COX-2 (coxibes) só são aprovados para uso em maiores de 18 anos no Brasil, porém vários estudos em outros países mostram segurança desses fármacos, o que levou a serem sugeridas como opções, mesmo que *off-label*, nas diretrizes europeias⁴⁷.

A história natural da hipersensibilidade aos AINE ainda não é bem esclarecida e, na faixa etária pediátrica, há fatores confusionais adicionais, tais como: a utilização de outros fármacos concomitantes aos

Tabela 2

Classificação da hipersensibilidade aos AINE em crianças com idade de 0 a 10 anos*

Reatividade cruzada	Tipo de reação	Apresentação clínica	Cronologia	Mecanismo proposto	Influência de cofatores
Reações de intolerância cruzada (não alérgicas)	Hipersensibilidade não alérgica a AINE (DREA, DCEA, UAIMA)	Urticária, angioedema, dispneia, rinite, conjuntivite, anafilaxia	Imediata (minutos a várias horas após a exposição)	Inibição COX-1	Possível
Reações de intolerância não cruzada (alérgicas)	Urticária, angioedema ou anafilaxia induzida por único AINE (UAAIUA)	Urticária, angioedema, anafilaxia	Imediato (< 1 h)	Mediada por IgE	Desconhecido
	Reações tardias induzidas por único AINE (RTIUA)	Vários sintomas e órgãos envolvidos (EFD, SSJ, NET, Nefrite)	Início tardio (> 24 horas após a exposição)	Mediadas células T	Desconhecido

* Adaptada de Kidon M, et al.⁴⁷. AINE = anti-inflamatório não esteroidal, DREA = doença respiratória exacerbada por AINE, UAAIUA = urticária, angioedema, anafilaxia induzidos por um único AINE, UAIMA = urticária, angioedema induzidos por múltiplos AINE, DCEA = doença cutânea exacerbada por AINE, COX-1 = ciclo-oxigenase 1, EFD = erupção fixa à drogas, SSJ = síndrome de Stevens-Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica.

AINE, dose-dependência e coexistência de infecções são considerados relevantes. O menor conhecimento sobre o metabolismo dos AINE em crianças, a escassez de estudos quanto à utilização dos testes cutâneos nas reações seletivas tardias, a dificuldade técnica, a falta de padronização das concentrações não irritativas dos AINE e a falta de apresentação parenteral para a maioria dos fármacos também dificulta o manejo destes pacientes. Neste contexto, o TP torna-se fundamental na confirmação do diagnóstico das RH aos AINE em crianças, assim como na escolha de um fármaco alternativo. Alguns autores relatam que o total de TP necessário no manejo de crianças com suspeita de RH é menor quando elas são testadas inicialmente com o AAS, independente da história da reação^{58,59}.

Recomendações para o diagnóstico e manejo das RH aos AINE

A estratégia de investigação das RH aos AINE envolve inicialmente uma história clínica detalhada do quadro apresentado, tempo entre exposição e aparecimento dos sintomas, número de reações e tratamento das mesmas. Quando necessários, os testes cutâneos de punctura e ID de leitura imediata são úteis apenas para RH mediadas por IgE. O teste cutâneo de leitura tardia é utilizado para reações tardias de hipersensibilidade aos AINE. Para os fenótipos não alérgicos de manifestação (UAIMA, DCEA e DREA), dependentes da via do AA, não há teste cutâneo ou *in vitro* disponíveis para o diagnóstico^{2,23}.

O TP com o medicamento suspeito ainda é o padrão ouro para o diagnóstico, principalmente quando a história clínica é duvidosa, uma vez que não existem na literatura outros testes padronizados para o auxílio. O TP pode ser usado para confirmar alguns diagnósticos ou para definir se existe um padrão de reatividade cruzada ou de seletividade da reação ao medicamento investigado^{2,23}. Na prática clínica, a dúvida mais frequente em geral envolve a diferenciação entre os pacientes com urticária, angioedema ou anafilaxia induzidas por AINE, em especial quanto a serem reatores seletivos ou não seletivos.

Quando o paciente ainda não apresentou reação com AINE de classes diferentes, a anamnese não permite definir o fenótipo clínico. Nesses casos, a recomendação internacional tem sido a de realizar um TP com AAS, em dose anti-inflamatória (500 a 1.000 mg). Pacientes com TP positivo deverão ser, então, considerados como portadores de UAIMA

e devem evitar todos os inibidores de COX-1. Já os pacientes com TP negativo com AAS podem ser reatores seletivos ou mesmo não serem hipersensíveis, e a confirmação poderia exigir um teste cutâneo de leitura imediata ou mesmo TP com o fármaco suspeito^{47,60}.

Embora os AINE sejam uma das causas mais frequentes de busca de consultas com alergistas por história de RH a medicamentos no Brasil e na América Latina, até o momento não há dados robustos na literatura sobre a frequência de cada fenótipo clínico dentre os pacientes com reações aos AINE, tampouco sobre a segurança e efetividade desse protocolo de investigação na nossa população.

Dessa forma, o desenho de um algoritmo diagnóstico das RH aos AINE depende de uma fenotipagem inicial baseada nos sintomas referidos pelo paciente quando das reações (urticária, angioedema, outras manifestações cutâneas sugestivas de reação tardia, manifestações respiratórias ou mistas), tempo entre exposição ao AINE e aparecimento do quadro e doença de base (exemplos: UCE ou asma e RSCcPN). Com base apenas nesses dados, a grande maioria dos pacientes vai ser enquadrada num dos cinco fenótipos clássicos (UAIMA, DCEA, DREA, UAIUA e RTIUA) ou em algum dos novos fenótipos citados anteriormente (reações mistas, ou *blended reactions*, AIADA e RISMA), e definido como provável intolerante cruzado ou reator seletivo. A partir desse momento, a investigação e o manejo adequado deverão ser direcionados de acordo com esse fenótipo clínico.

Manejo da RTIUA

Pacientes com manifestações cutâneas distintas de urticária e angioedema, tais quais exantema, dermatite eczematosa, erupção fixa, etc., cuja manifestação é caracteristicamente tardia, devem ser diagnosticados como RTIUA, e podem, em casos de dúvida diagnóstica, se beneficiar de um *patch test* (teste de contato) clássico, com leituras de 48 e 96h, com a medicação suspeita, diluída a 10% em vaselina petrolada. Em casos de dúvida, uma leitura final de 7 dias pode ser necessária. Se a dúvida persistir, um TP pode ser realizado com um AINE de classe farmacológica diferente, apenas para confirmar a tolerância, ou com o próprio AINE suspeito, para confirmar ou excluir a RH prévia. Claramente esse TP estará contraindicado com o agente suspeito ou com outro da mesma classe em caso de reação tardia grave (órgão-específica, DRESS, SSJ, NET, PEGA).

Pacientes submetidos a TP com o AINE suspeito e cujo teste for negativo, deverão ser considerados tolerantes a todos, com o AINE sendo considerado não relacionado ao quadro apresentado previamente. Porém, pacientes com RTIUA confirmada por teste de contato ou TP positivo poderão ser liberados a usar AINE de classe diferente sem necessidade de investigação adicional.

Manejo da DREA e reações mistas

Em caso de sintomas respiratórios isolados (broncoespasmo, edema laríngeo, sintomas nasossinais agudos), ainda mais em pacientes com asma ou RSCcPN, ou em pacientes com clínica sugestiva de anafilaxia (reação mista) não recomendamos TP para diagnóstico (com AAS em dose anti-inflamatória) fora de centros de referência e de pesquisa pelo risco alto de reações graves e de difícil tratamento⁶¹.

Nesses casos, o manejo deve seguir os passos dos casos de UCE ou UAIMA, com foco na liberação de AINE alternativos, como os inibidores preferenciais (paracetamol, nimesulida, meloxicam) de COX-2 ou seletivos de COX-2 (etoricoxibe, celecoxibe), conforme mostrado na Figura 1. Para DREA, os coxibes podem ser liberados sem TP desde que o paciente esteja com a doença de base controlada, preferencialmente com função pulmonar acima de 70% do previsto ou do melhor do paciente.

Manejo da DCEA

Em pacientes com UCE que possivelmente exacerbam com o uso de AINE, a confirmação da DCEA e, portanto, da intolerância aos AINE por mecanismo não imunológico, só pode ser feita após um TP positivo com AAS 500 mg ou dose superior. Se esse TP for negativo, pode-se considerar o paciente tolerante aos AINE e não é necessária recomendação adicional de exclusão ou restrição. Já naqueles com TP positivo ou naqueles com história inequívoca de exacerbação com AINE, pode-se liberar o uso de paracetamol 500 mg (ou dose equivalente para idade) como opção de analgésico e antitérmico, e recomendamos que demais AINE preferenciais ou seletivos de COX-2 sejam liberados se a tolerância for comprovada com TP negativo (Figura 1). Logicamente que em pacientes que referem também serem reatores ao paracetamol na dose de 500 mg ou em dose desconhecida, sugerimos realizar o TP para confirmar, ou não, a referida reatividade.

Manejo da UAIMA e UAIUA

Em pacientes que claramente, pela história clínica, reagem (urticária, angioedema ou mesmo anafilaxia) com mais de um inibidor de COX-1 de classes diferentes, embora a literatura internacional recomende a confirmação da referida intolerância aos AINE com um TP com AAS, não recomendamos esse procedimento como rotina na prática clínica fora dos grandes centros de referência. O médico está autorizado a recomendar a exclusão de todos os inibidores fortes de COX-1 e liberar o uso de paracetamol 500 mg (ou dose equivalente para idade) como opção de analgésico e antitérmico. Assim como na DCEA, sugerimos que os demais AINE preferenciais ou seletivos de COX-2 sejam liberados se a tolerância for comprovada com TP negativo (Figura 1). Da mesma maneira, pacientes que referem também serem reatores ao paracetamol na dose de 500 mg ou em dose desconhecida, sugerimos realizar o TP para confirmar, ou não, a referida reatividade. Além disso, pacientes de mais alto risco, com história de reação inicial grave (anafilaxia), mesmo o paracetamol só deve ser liberado após um TP negativo.

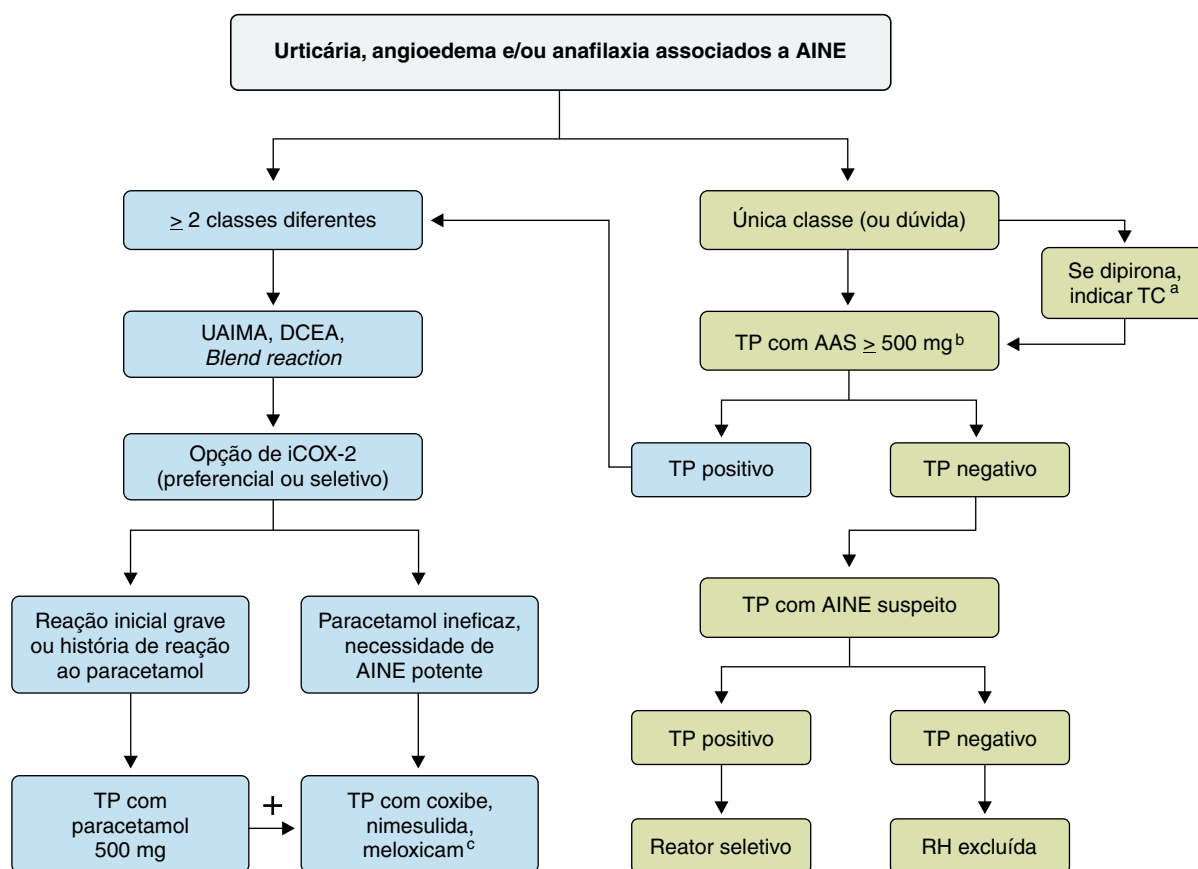
No entanto, em pacientes que apresentam uma primeira reação a um AINE ou mais de uma reação, mas todas com o mesmo AINE (exemplo: dipirona) ou com mais de um AINE, mas todos da mesma classe (exemplo: ibuprofeno e cetoprofeno), pode-se tratar de um caso de reator seletivo (UAIUA). Nestes casos, os testes cutâneos de leitura imediata (punctura e ID) podem ser utilizados, caso o fármaco envolvido seja a dipirona, mas a definição do fenótipo só será concluída após uma provocação com AAS $\geq$ 500 mg. Se o paciente tolerar o AAS nessas doses, poderá ser considerado um reator seletivo (UAIUA) e será liberado a usar AINE de classes diferentes daquele causador das reações iniciais. Nesses casos que a dipirona está envolvida e o teste cutâneo é positivo, o mecanismo IgE-mediado estará confirmado. Entretanto, em caso de TP positivo para AAS, confirmar-se-á uma intolerância cruzada e valerá a recomendação citada acima de se priorizar AINE alternativos, inibidores preferenciais ou seletivos da COX-2. Esse mesmo fluxo deve ser utilizado em pacientes com história duvidosa, em que não fica claro o envolvimento do AINE, ou mesmo de uma ou mais classes distintas de AINE. Por outro lado, em pacientes cuja reação inicial citada tenha sido induzida exatamente pelo AAS, seguimos a recomendação do grupo espanhol, de realizar o TP com o ibuprofeno. Porém, é possível que a utilização

de outros AINE inibidores fortes da COX-1 (ex: diclofenaco, ceterolaco, cetoprofeno, indometacina) possa servir com o mesmo objetivo.

Em todos esses grupos, analgésicos e/ou anti-inflamatórios de mecanismos de ação distintos, que não atuam como inibidores de COX, tais como antiespasmódicos (escopolamina, hioscina), opioides

(tramadol, codeína, morfina) e corticosteroides, podem ser liberados já na avaliação inicial, sem necessidade de comprovação de tolerância.

O algoritmo sugerido para manejo de pacientes com reações cutâneas imediatas (urticária, angioedema) ou anafilaxia induzidas por AINE (UAIMA e UAIIUA) está sumarizado na Figura 1.



AINE = anti-inflamatório não esteroidal, UAIMA = urticária/angioedema induzidos por múltiplos AINE, DCEA = doença cutânea exacerbada por AINE, iCOX-2 = inibidor da ciclo-oxigenase 2, TC = teste cutâneo (punctura e intradérmico de leitura imediata), AAS = ácido acetilsalicílico, TP = teste de provocação, + = positivo, RH = reação de hipersensibilidade.

^a Não se conhece diluição não irritativa de outros AINE, apenas da dipirona (0,1 a 4,0 mg/mL, usualmente se usa 2 mg/mL). Portanto, apenas com esse medicamento é sugerida a realização dos TC.

^b Quando a medicação envolvida na reação inicial for o AAS, realizar o TP com ibuprofeno 600 mg. Em paciente pediátrico, recomenda-se o TP com AAS 15-20 mg/kg/dose e, com ibuprofeno, 10 mg/kg/dose⁴⁷.

^c Doses máximas sugeridas para TP com os inibidores da COX-2: etoricoxibe 90 mg, celecoxibe 200 mg, nimesulida 100 mg e meloxicam 15 mg.

Figura 1

Algoritmo sugerido de abordagem do paciente com urticária, angioedema e/ou anafilaxia associados ao uso de AINE. Paciente com duas ou mais reações associadas a AINE de classes farmacológicas distintas devem ser abordados como reatores não seletivos, ou seja, por mecanismo não imunológico (inibição da ciclo-oxigenase 1), conforme o bloco da esquerda (azul). Contudo, quando há dúvida diagnóstica ou o paciente teve reação a apenas um AINE ou a mais de um AINE, porém de uma única classe química, inicia-se pelo bloco da direita (verde)

Dessensibilização com AINE

Na provocação com AAS, o paciente é exposto a doses crescentes de aspirina, e o teste é interrompido quando este paciente apresenta sintomas respiratórios, ou quando a dose máxima da aspirina é atingida. A dessensibilização com aspirina é o processo pelo qual se atinge a tolerância à aspirina e após este período, o paciente deverá manter o uso contínuo e diário deste medicamento. Na DREA, a dessensibilização com aspirina é alcançada através da administração de altas doses de aspirina após a ocorrência de uma reação respiratória inicial⁶².

Dessensibilização nas doenças cardiovasculares (DCV)

Pacientes com hipersensibilidade à aspirina e DCV, com indicação para o uso deste medicamento, frequentemente não estão em terapia antiplaquetária apropriada. Vários protocolos de complexidade variável existem na literatura para dessensibilização à aspirina. O papel central da terapia com aspirina nas doenças cardiovasculares está muito bem estabelecido. Como um inibidor irreversível da enzima COX-1, a aspirina bloqueia a biossíntese do tromboxano A₂, evitando a agregação plaquetária. A aspirina é indicada para prevenção primária e secundária na maioria dos pacientes com risco aumentado de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e isquemia cerebral, doença arterial periférica e fibrilação atrial. Estudos demonstraram que terapia com aspirina na dose antiplaquetária reduziu significativamente o risco de eventos vasculares em 33%⁶³.

Com poucas exceções, a maioria dos pacientes com doença cardiovascular que tem história de hipersensibilidade à aspirina pode ser tratada de forma adequada por meio da identificação do tipo de reação ao AAS e submetidos à provocação ou à dessensibilização ao AAS de uma maneira bem tolerada e prática. A provocação e a dessensibilização com aspirina, em doenças cardiovasculares, podem ser realizadas tanto em regime de internação quanto em ambulatorio⁶³.

Em quase todos os ambientes, a necessidade urgente de aspirina é necessária pelo seu efeito antiplaquetário bem conhecido. Este efeito pode ser alcançado com 81 mg de AAS, o objetivo de atingir esta dose é razoável para a maioria dos pacientes. Não houve diferença significativa nos desfechos entre a dose baixa (75-100 mg AAS) e a dose alta

(300-325 mg AAS por dia) na morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em 30 dias^{63,64}.

Abordagem simplificada para o desafio com AAS em doenças cardiovasculares. Os sintomas devem ser tratados com anti-histamínicos. Se ocorrerem sintomas graves, trate e repita a dose. Para pacientes com DREA, esteja preparado para tratar com broncodilatadores e anti-histamínicos nasais. A dose que tipicamente desencadeia sintomas na DREA está entre 60 e 100 mg. Uma vez tolerante, pode-se iniciar 81 mg/dia de AAS⁶³.

Dessensibilização na DREA

A dessensibilização com aspirina foi realizada pela primeira vez por Widal e associados em 1922. Em 1976, Zeiss e Lockey relataram um período refratário de 72 horas após uma provocação oral positiva com aspirina. Em 1976, Bianco e cols. induziram asma com aspirina-lisina inalada em um paciente com DREA e, do mesmo modo, nas 72 horas seguintes, a inalação das mesmas doses de aspirina-lisina não induziu nenhum broncoespasmo (período refratário). Após o início com doses baixas de aspirina e seu aumento gradual, quando a dose-alvo de 325 mg é atingida, quaisquer doses adicionais de aspirina ou outros AINE inibidores da COX-1 não induzem reações de hipersensibilidade. A dessensibilização com aspirina, seguida pelo tratamento contínuo nas doses de 325 a 650 mg de aspirina duas vezes ao dia, é considerada o padrão de tratamento para pacientes com DREA após polipectomia (3 a 4 semanas antes). A aspirina pode ser descontinuada por até 48 horas sem que ocorra a perda da dessensibilização^{64,65}.

Embora os benefícios clínicos da dessensibilização à aspirina tenham sido claramente demonstrados, o mecanismo pelo qual isso ocorre não está claro. Não se trata de adquirir um simples estado de tolerância à aspirina, mas a dose necessária para melhorar a inflamação brônquica é geralmente muito maior do que aquela necessária para iniciar uma reação respiratória ou manter a dessensibilização. No entanto, uma série de observações imunológicas foram identificadas na esperança de levar a uma melhor compreensão da patogênese da doença. No início do estudo, mesmo na ausência de ingestão de aspirina/AINE, os pacientes com DREA mostraram ter níveis aumentados de leucotrienos (LTs), conforme medido pelo LTE₄ urinário, e esses níveis aumentam em pro-

porção à gravidade da reação durante a provocação com aspirina. Estudos avaliaram monócitos do sangue periférico de pacientes com DREA e demonstraram uma diminuição no LTB₄ após a dessensibilização com aspirina. Outros achados incluem uma regulação negativa do receptor 1 de cisteinil LT (cysLT₁) nas células da submucosa nasal e a inibição da produção de IL-4 nas células T após a dessensibilização da aspirina⁶⁴⁻⁶⁶.

Das muitas observações encontradas, o *down-regulation* dos receptores de IL-4, a diminuição da Pgd₂, diminuição dos efeitos de LTE₄ e efeitos na expressão de IL-4 através da *down-regulation* de STAT-6 proporcionam oportunidades para se entender o mecanismo subjacente deste benefício⁶⁵.

Em um estudo grande envolvendo pacientes com DREA, a intervenção cirúrgica era necessária a cada 3 anos, antes da dessensibilização, porém, após a dessensibilização seguida de manutenção com aspirina diariamente, a média deste intervalo passou para 9 anos. Alguns pacientes não apresentaram recorrência dos pólipos, entretanto, como esperado, duas complicações após o tratamento em longo prazo com aspirina, dor ou úlcera gástrica causada pela diminuição da síntese de Pgl₂ e inadequada repopulação de células da mucosa gástrica (< 15% dos pacientes). A segunda complicação é o sangramento na pele (equimose), mas ocasionalmente nariz, brônquios, bexiga ou trato gastrointestinal⁶⁵.

Outras indicações de dessensibilização

A dessensibilização para pacientes com urticária e/ou angioedema induzidos por AINE está indicada quando há condições clínicas que necessitem de tratamento com anti-inflamatório contínuo e/ou na prevenção primária e secundária de doença cardiovascular (efeito antiplaquetário da AAS), pois a aspirina bloqueia a síntese de TXA₂ prevenindo a agregação plaquetária⁶⁷.

Os pacientes que reagem a vários AINE com sintomas de urticária e/ou angioedema e têm uma história consistente com urticária crônica podem ser submetidos ao TP com aspirina oral. Normalmente, as pré-medicações não são administradas antes desse tipo de desafio. Os anti-histamínicos são normalmente suspensos antes das provocações com AINE, pois esses agentes podem mascarar a detecção de sintomas iniciais ou leves. Os anti-histamínicos-H₁ devem ser descontinuados pelo menos 48 horas antes da provocação⁶⁷.

A dose inicial é de 81 mg ou 162 mg e é duplicada em intervalos de 90 minutos até que o paciente reaja ou a dose terapêutica desejada seja atingida. Se o paciente não desenvolver sintomas, pode receber com segurança um AINE estruturalmente diferente daquele que causou a reação inicial⁶⁷.

Outra possível indicação de dessensibilização com AAS é na gestação de mulheres com história de RH ao AAS ou a outros AINE e com suspeita clínica de intolerância cruzada. O AAS na gravidez pode ser indicado para prevenção de complicações como pré-eclampsia, restrição do crescimento intrauterino, prematuridade e óbito fetal oriundas de trombofilias maternas (exemplo da síndrome do anticorpo antifosfolípido) ou de uma disfunção útero-placentária⁶⁸. Para essas indicações, habitualmente utiliza-se doses baixas de AAS, similares às doses antiplaquetárias aplicadas nas DCV. Embora os estudos definindo a dose adequada do AAS como profilaxia dessas complicações obstétricas sejam escassos⁶⁹, como a dose utilizada é comumente as mesmas das DCV, recomendamos protocolos similares aos citados acima, na sessão sobre dessensibilização nas DCV.

Conclusões / considerações finais

Os anti-inflamatórios não esteroidais são as medicações mais usadas no mundo e, ao mesmo tempo, os mais associados a reações de hipersensibilidade, particularmente no Brasil e na América Latina. Entretanto, essas reações têm apresentações clínicas variadas e que ocorrem por mecanismos fisiopatológicos diferentes (não imunológicos, IgE-mediados e mediados por células T). Conhecer esses fenótipos clínicos e a fisiopatologia é a única forma de individualizar o manejo dos casos clínicos, de modo que pacientes reatores seletivos por mecanismo alérgico não fiquem erroneamente em exclusão de toda uma classe farmacológica sem necessidade, mas também que os reatores não seletivos não sejam expostos a risco de reações graves ou que comprometem a qualidade de vida. Só dessa forma, poderemos adequar o tratamento da dor, inflamação e febre de indivíduos hipersensíveis a esses fármacos.

Referências

1. Aun MV, Agondi RC, Lacerda DC, Menezes UP, Perelló MI, Rodrigues AT, et al. Atualização em reações de hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais – Parte 1: definições, farmacologia, epidemiologia, fisiopatologia e fatores genéticos. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(3):307-17.

2. 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;66(7):818-29.
3. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *Curr Rev Allergy Clin Immunol*. 2016;118:773-86.
4. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:177-80.
5. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:913-21.
6. Kowalski ML, Agache L, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD) – a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74:28-39.
7. Kowalski ML. Heterogeneity of NSAID-exacerbated respiratory disease: has the time come for subphenotyping? *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25:64-70.
8. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: current topics and trends. *Respir Med*. 2018;135:62-75.
9. Cardet JC, White AA, Barret NA, Feldweg AM, Wickner PG, Savage J, et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;2:208-13.
10. Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:98-103.
11. Celejewska-Wójcik N, Wójcik K, Ignacak-Popiel M, Cmiel A, Tyrak K, Gielicz A, et al. Subphenotypes of nonsteroidal antiinflammatory disease-exacerbated respiratory disease identified by latent class analysis. *Allergy*. 2019;75:831-40.
12. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Aspirin-exacerbated cutaneous disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(2):251-62.
13. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):698-701.
14. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondón C, Campo P, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2011;66(11):1428-33.
15. Kim YJ, Lim KH, Kim MY, Jo EJ, Lee SY, Lee SE, et al. Cross-reactivity to Acetaminophen and Celecoxib According to the Type of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(2):156-62.
16. Sánchez-Borges M, Acevedo N, Caraballo L, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Increased total and mite-specific immunoglobulin E in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):139-45.
17. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, Gómez F, Fernández J, Zamborino MA, et al. NSAID-induced urticaria/angioedema does not evolve into chronic urticaria: a 12-year follow-up study. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):438-44.
18. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1095-8.
19. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019 Aug 8;12:217-33.
20. Woessner KM, Castells M. NSAID single-drug-induced reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 May;33(2):237-49.
21. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy*. 2015;70(11):1461-7.
22. Brockow K, Arderon-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27.
23. 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.
24. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguluz-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.
25. Tanno LK, Torres MJ, Castells M, Demoly P; Joint Allergy Academies. What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? *Allergy*. 2018;73(5):987-92.
26. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1):86-95.
27. Doña I, Barrionuevo E, Salas M, Laguna JJ, Agúndez J, García-Martín E, et al. NSAIDs-hypersensitivity often induces a blended reaction pattern involving multiple organs. *Sci Rep*. 2018;8(1):16710.
28. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):414-20.
29. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Jares EJ, Kalil J. Angioedema associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(4):323-32.
30. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):461-6.
31. Sánchez-López J, Araujo G, Cardona V, García-Moral A, Casas-Saucedo R, Guilarte M, et al. Food-dependent NSAID-induced hypersensitivity (FDNIH) reactions: Unraveling the clinical features and risk factors. *Allergy*. 2021;76(5):1480-92.
32. Pérez-Sánchez N, Bogas G, Cornejo-García JA, Andreu I, Doña I, Pérez-Alzate D, et al. Multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity without hypersensitivity to aspirin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):524-5.
33. Bogas G, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Doña I, Perkins JR, Blanca M, et al. Anaphylaxis to 2 NSAIDs in a Patient Who Tolerated ASA. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):266-8.
34. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, Ginis T, Civelek E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(5):386-93.
35. Pérez-Alzate D, Cornejo-García JA, Pérez-Sánchez N, Andreu I, García-Moral A, Agúndez JA, et al. Immediate Reactions to More Than 1 NSAID Must Not Be Considered Cross-Hypersensitivity Unless Tolerance to ASA Is Verified. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(1):32-9.
36. Blanca-López N, Bogas G, Doña I, Torres MJ, Blanca M, Cornejo-García JA, et al. ASA must be given to classify multiple NSAID-hypersensitivity patients as selective or cross-intolerant. *Allergy*. 2016;71(4):576-8.
37. Yeung WYW, Park HS. Update on the Management of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity. *Yonsei Med J*. 2020;61(1):4-14.

38. Terzio lu K, Sancar Ö, Ekerbiçer HÇ, Öztürk RT, Epöztürk K. Tolerability to paracetamol and preferential COX-2 inhibitors in patients with cross-reactive nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity. *Asia Pac Allergy*. 2020;10(3):e29.
39. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma*. 2004;41(1):67-75.
40. Senna G, Bilò MB, Antonicelli L, Schiappoli M, Crivellaro MA, Bonadonna P, et al. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2004;36(6):215-8.
41. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):725-9.
42. Kim YJ, Lim KH, Kim MY, Jo EJ, Lee SY, Lee SE, et al. Cross-reactivity to Acetaminophen and Celecoxib According to the Type of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Mar;6(2):156-62.
43. Zanandrea A, Mouco CC, Assis JP, Dias GMFS, Castro RB, Brugnoli RM, et al. Hypersensitivity to paracetamol: placebo effect or overdiagnosis? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;141(2):AB43.
44. Li L, Laidlaw T. Cross-reactivity and tolerability of celecoxib in adult patients with NSAID hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2891-3.
45. El-Malah AA, Gineinah MM, Deb PK, Khayyat AN, Bansal M, Venugopala KN, et al. Selective COX-2 Inhibitors: Road from Success to Controversy and the Quest for Repurposing. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(7):827.
46. Lutfeli S, Khan DA. Pediatric Drug Allergies. Update on Beta-lactam, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, and Chemotherapeutic Reactions. *Pediatr Clin N Am*. 2019;66:1035-51.
47. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):469-80.
48. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):123-30.
49. Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Gaeta F, Sarti L, et al. A Multicenter Retrospective Study on Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Children: A Report from the European Network on Drug Allergy (ENDA) Group. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):1022-31.
50. Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(7):743-8.
51. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy*. 2009 Aug;39(8):1217-24.
52. Decuyper II, Mangodt EA, Van Gasse AL, Claesen K, Uyttebroek A, Faber M, et al. In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity Anno 2017: Potentials and Limitations. *Drugs R D*. 2017;17:265-78.
53. Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):151-9.
54. Yilmaz O, Ertoý Karagöl IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy*. 2013;68(12):1555-61.
55. Ertoý Karagöl HI, Yilmaz O, Topal E, Ceylan A, Bakirtas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease in adolescents. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(5):392-8.
56. Kidon MI, Liew WK, Chiang WC, Lim SH, Goh A, Tang JP, et al. Hypersensitivity to paracetamol in Asian children with early onset of nonsteroidal anti-inflammatory drug allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):51-6.
57. Loh W, Lim HH, Rao R, Goh A, Ong LX, Chiang WC. Tolerance to etoricoxib in children with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(1):40-6.
58. Simsek IE, Cogurlu MT, Aydoğan M. Two approaches for diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:389-93.
59. Blanca-López N, Haroun-Díaz E, Ruano FJ, Pérez-Alzate D, Somoza ML, Vázquez de la Torre Gaspar M, et al. Acetyl Salicylic Acid Challenge in Children with Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Differentiates Between Cross-Intolerant and Selective Responders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1226-35.
60. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-Induced Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):629-41.
61. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, Phillips EJ, Solensky R, White AA, et al. Drug Allergy: A 2022 Practice Parameter Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2022:S0091-6749(22)01186-1.
62. Cahill KN. Immunologic effects of aspirin desensitization and high-dose aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:344-7.
63. Woessner KM. Aspirin desensitization for cardiovascular disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:314-22.
64. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M. Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. *Curr Treat Options Allergy*. 2015;2:268-85.
65. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *N Engl J Med*. 2018;379:1060-70.
66. Katial RK, Strand M, Prasertsuntarasai T, Leung R, Zheng W, Alam R. The effect of aspirin desensitization on novel biomarkers in aspirin-exacerbated respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;126:738-44.
67. Simon RA. Diagnostic challenge and desensitization protocols for NSAID reactions. UpToDate.com. Literature review current through: Sep. 2022.
68. Benito-Garcia F, Pires I, Lima J. Aspirin Desensitization: Implications for Acetylsalicylic Acid-Sensitive Pregnant Women. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(4):390.
69. Mkhize PZ, Phoswa WN, Khaliq OP, Dorsamy V, Moodley J. Aspirin in the prevention of preeclampsia: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(48):e27916.

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

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

Alergia alimentar autodeclarada em idosos no Brasil: prevalência e características clínicas – Protocolo de estudo

Self-reported food allergy among older Brazilians: prevalence and clinical characteristics – a study protocol

José Laerte Boechat¹, José Rodrigo de Moraes², Luís Taborda-Barata^{3,4}, Carlos Lozoya-Ibáñez^{3,5}, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho⁶, Dirceu Solé⁷

RESUMO

Nas últimas décadas tem se observado um aumento expressivo na prevalência de alergia alimentar (AA), com frequência estimada em adultos de 3% a 8%, sendo ainda mais relevante quando se avalia a AA autodeclarada (variação de 3% a 35%). Entretanto, são poucos os dados publicados sobre a prevalência de AA em idosos, e no Brasil tais dados são inexistentes. O objetivo principal deste protocolo de estudo é conhecer a prevalência de AA autodeclarada em idosos (≥ 60 anos) brasileiros. Trata-se de estudo epidemiológico transversal que utiliza questionário padronizado e validado para a língua portuguesa. Entre os vários aspectos investigados, serão avaliados quais alimentos e sintomas são os mais relacionados à AA nestes indivíduos. Os dados obtidos serão transcritos a planilha Excel para realização da análise estatística. A obtenção dessas informações permitirá compará-las às existentes, assim como estabelecer planos de abordagem destes pacientes.

Descritores: Hipersensibilidade alimentar, prevalência, idoso, inquéritos epidemiológicos.

ABSTRACT

In recent decades, there has been a significant increase in the prevalence of food allergies, reaching an estimated frequency of 3% to 8% in adults and even higher in self-reports (from 3% to 35%). However, published data on the prevalence of food allergies among older adults are scarce, and in Brazil they are non-existent. The main objective of this study was to investigate the prevalence of self-reported food allergy among older Brazilians (≥ 60 years). This cross-sectional epidemiological study protocol involves a questionnaire that was developed, standardized, and validated in Portuguese. The investigated aspects will include the foods and symptoms most commonly associated with food allergy in this population. The data will be input into an Excel spreadsheet for statistical analysis. Obtaining this data will allow comparison of the results with previous data and help establish treatment plans for these patients.

Keywords: Food hypersensitivity, prevalence, aged, epidemiologic studies.

1. Universidade Federal Fluminense, Disciplina de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina - Niterói - Rio de Janeiro, Brasil. Universidade do Porto, Serviço de Imunologia Básica e Clínica, FMUP - Porto, Portugal. Universidade do Porto, CINTESIS, FMUP - Porto, Portugal.
2. Universidade Federal Fluminense, Departamento de Estatística, Instituto de Matemática e Estatística - Niterói - Rio de Janeiro, Brasil.
3. Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde - Covilhã, Portugal.
4. Centro Hospitalar Cova da Beira, Serviço de Imunoalergologia - Covilhã, Portugal.
5. Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE, Serviços de Imunoalergologia e Consulta Externa - Castelo Branco, Portugal.
6. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Pediatria - Recife, PE, Brasil. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Presidente - São Paulo, SP, Brasil.
7. Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Diretor de Pesquisa - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 22/07/2022, aceito em: 17/08/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):483-90.

Introdução

Estudos epidemiológicos recentes sugerem que a prevalência de alergia alimentar (AA) está aumentando e que o padrão de sensibilização a alimentos está sujeito a influências geográficas^{1,2}. Entretanto, a maioria dos estudos tem como foco crianças ou adultos jovens, levando à impressão de que a AA não acomete idosos. No Brasil, estudos sobre AA em idosos são inexistentes.

A prevalência de doenças alérgicas nos idosos é atualmente estimada em 10%, com tendência a aumentar ao longo dos próximos anos³. Estima-se que até 2030, 20% da população mundial será constituída por idosos.

O fenômeno de imunosenescência (afetando tanto a imunidade adaptativa como inata), a deficiência de micronutrientes, e a diminuição da capacidade de digestão ácida do estômago são possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de AA nos idosos. Entretanto, o subdiagnóstico e consequentemente o subtratamento ainda é a regra nesta faixa etária, não só para a AA, mas também para outras formas de doenças alérgicas⁴.

Ainda não está claro se a prevalência de AA na população idosa é similar, maior ou menor em relação a adultos ou crianças. Tal variabilidade deve-se ao método de investigação utilizado na avaliação da frequência de AA empregado em diferentes estudos. A prevalência de AA autodeclarada é conhecida mais elevada que a de AA provável, definida por sintomas associados à determinação de IgE específica e/ou confirmada por provas de provocação oral⁵. Este fato fica claro quando comparamos dois estudos europeus recentes sobre prevalência de AA em adultos. Nwaru e cols.⁵ descrevem prevalência de AA autodeclarada em adultos variando entre 9,5% e 35%. Já Lyons e cols.⁶ documentaram ser a prevalência de AA provável entre 0,3% e 5,6%. Resultados semelhantes foram observados em estudo epidemiológico realizado na comunidade de adultos em geral⁷.

Por outro lado, idosos com reações imunomediadas a alimentos podem apresentar sintomas pouco perceptíveis, ou por serem confundidas com sintomas de outras doenças relacionadas à idade ou por serem mascaradas pelo uso de medicações (polifarmácia) o que facilita a subestimativa da prevalência de AA nesses indivíduos⁸.

Estudo português elaborou e validou questionário escrito para investigação de AA autodeclarada em população adulta e abriu a possibilidade de sua

utilização em países de fala portuguesa, além de funcionar como instrumento de triagem na investigação de AA⁹.

A ausência de dados epidemiológicos sobre AA em idosos no Brasil, aliada à disponibilidade de instrumento escrito previamente validado para o idioma português, motivaram a realização do presente estudo objetivando conhecer a prevalência de AA autodeclarada, alimentos envolvidos e principais sintomas manifestos.

Pacientes e método

Idosos, independentemente de sexo, com 60 anos de idade ou mais serão convidados a participar deste estudo populacional transversal com amostragem de conveniência. Esses indivíduos serão identificados por médicos alergistas/imunologistas, associados à Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) nos 23 estados brasileiros em que a ASBAI atua.

O recrutamento desses pacientes será feito pelo médico assistente, durante a consulta na especialidade de Alergia e Imunologia Clínica, nas unidades de atendimento (ambulatório ou consultório) público (hospital universitário, unidades de saúde) ou privado, de modo sequencial e independentemente da queixa atual.

Todos os idosos responderão de forma presencial ao questionário idealizado por Lozoya-Ibáñez e cols.⁹, elaborado e validado para o idioma português (cultura portuguesa) que será submetido à avaliação e possível adaptação cultural para a cultura brasileira. Os dados assim obtidos serão transcritos em planilha Excel para posterior análise estatística.

Adaptação transcultural do instrumento

Por ser o questionário original escrito em português (cultura portuguesa), a fase de tradução será omitida realizando-se apenas a verificação de sua adequação ao contexto cultural e estilo de vida encontrados na cultura alvo, a brasileira¹⁰. Assim, o questionário foi enviado a 25 médicos especialistas em alergia e imunologia de todo o Brasil, sendo inquiridos quanto à clareza das perguntas e sua capacidade de distinguir indivíduos com possíveis quadros relacionados à AA. Destes, 21 concordaram em avaliar a adequação do questionário e retornaram com suas observações.

Os termos identificados como de uso não comum na cultura brasileira foram substituídos por outros mais

apropriados e alterações pontuais foram introduzidas (por exemplo, alimentos regionais), chegando-se ao instrumento final que será aplicado a 10 idosos para avaliar a sua inteligência (Figura 1).

Foram inseridas as seguintes modificações no questionário original após a avaliação dos especialistas: (a) na questão nº 2, “anos de escolaridade” foi modificado para “nível de escolaridade mais elevado alcançado pelo idoso” que foi especificado em: sem instrução, fundamental completo, fundamental incompleto, médio completo, médio incompleto entre outros, para facilitar o entendimento; (b) na questão nº 6, modificou-se “Que alimento ou alimentos provoca(m) a reação (resposta múltipla RM)?” para “Qual é o alimento ou alimentos que lhe provoca/provocam reação (resposta múltipla)?”; ao item “mariscos” foi inserido entre parêntesis “frutos do mar ou crustáceos – camarão, siri, lagosta etc.”; ao item “moluscos” incluiu-se entre parêntesis “mexilhão, polvo, lula”; “outros frutos secos” foi substituído por “frutos secos (castanha de caju, castanha do Pará, amêndoa, pistache, avelã, nozes, etc.)”; os alimentos do grupo do látex foram posicionados após os frutos secos e especificou-se o termo “mamão papaia” ao invés de apenas “papaia”; o item “frutas” recebeu a descrição “outras que não do grupo do látex” e foi inserido após os alimentos do grupo do látex; no item “legumes” acrescentou-se o milho e a explicação “milho é considerado legume quando fresco e cereal quando os grãos são secos”; na descrição do item “leguminosas” acrescentou-se “lentilhas e soja”; o item “cereais (trigo, centeio, cevada, aveia)” foi introduzido no questionário após o item “leguminosas”; o item “alimentos regionais (aipim, inhame, açaí, etc.) lhe provoca reação?” foi introduzido no questionário após o item “carne de vaca”; (c) na questão nº 7 deixou-se claro que mais de uma alternativa sobre o tipo de reação após a ingestão do alimento poderia ser assinalada e escreveu-se por extenso o termo SAO – síndrome da alergia oral; (d) na questão nº 8 acrescentou-se o item “não recorda” às opções de resposta sobre o tempo de surgimento das reações após a ingestão do alimento; (e) na questão nº 10 no item “onde recebeu tratamento médico?”, a opção “INEM” (Instituto Nacional de Emergência Médica português) foi substituída pelo correspondente no Brasil: “SAMU ou UPA”; foram acrescentadas as opções “consulta virtual ou *on-line* (Telemedicina)” e “não recorda onde recebeu tratamento”; em caso de resposta afirmativa à opção “automedicação”, foi inserido um espaço para informar qual medicação foi utilizada; (e) na questão nº 15 o enunciado “Sofre algum tipo de doença alé-

gica?” foi modificado para “Independente das reações aos alimentos, você tem algum tipo de doença alérgica?”; o item “asma (tosse, pieira, falta de ar)” foi modificado para “asma (tosse, chiado, falta de ar)”;

o item “rinite (espirros, corrimento e comichão nasal)” foi modificado para “rinite (espirros, coriza, coceira no nariz e nariz entupido)”;

o item “conjuntivite (lacrimejo, comichão e vermelhidão ocular)” foi modificado para “conjuntivite (lacrimejamento, coceira e vermelhidão ocular);

o termo “alergia cutânea (eczema, comichão, descamação ou babas na pele) foi modificado para “alergia cutânea (eczema, coceira, descamação, urticais);

(f) na questão nº 16 modificou-se o item “tios” para “tios biológicos” e foram acrescentados os itens “primos” e “filhos”; e (g) a questão nº 17 “Caso de ser possível, desejaria continuar o estudo numa consulta de Imunoalergologia no Hospital de referência?” foi excluída por questões éticas.

Cálculo amostral

Estabelecendo-se nível de confiança de 95%, erro amostral máximo absoluto de 2%, e empregando-se ser a prevalência de AA de no máximo 10%, obteve-se um tamanho de amostra requerido de 865 idosos. Considerando-se uma taxa de não resposta de 30%, pretende-se entrevistar 1.236 idosos, distribuídos proporcionalmente entre os 23 estados brasileiros. Para se estabelecer a distribuição desses indivíduos nos diferentes estados, empregaremos a distribuição de idosos na população geral, estimada em 20.369.810, de acordo com o último censo Demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística¹¹, conforme apresentado na Tabela 1.

O questionário será disponibilizado em plataforma de Formulários Google e deverá ser respondido pelo paciente durante o atendimento médico. A leitura das questões, assim como o preenchimento do questionário, será feito pelo médico assistente. Cada questionário preenchido será identificado por código segundo o centro participante e o seu número de admissão ao estudo.

Considerações éticas

O estudo será submetido à avaliação prévia do comitê de ética e pesquisa (CEP) com seres humanos do Centro Coordenador do estudo, localizado no Hospital Universitário Antônio Pedro - HUAP/UFF. Todos os pacientes deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido antes do preenchimento do questionário.

Questionário sobre Alergias Alimentares – Idosos brasileiros

Data da aplicação: ____/____/____

1) Sexo

- ☐ Masculino
☐ Feminino

2) Nível de escolaridade mais elevado alcançado pelo idoso:

- ☐ Sem instrução
☐ Fundamental incompleto ou equivalente
☐ Fundamental completo ou equivalente
☐ Médio incompleto ou equivalente
☐ Médio completo ou equivalente
☐ Superior incompleto ou equivalente
☐ Superior completo
☐ Pós-graduação *lato-sensu*
☐ Mestrado
☐ Doutorado

3) Idade em anos

Data de Nascimento: ____/____/____

4) Deseja responder ao questionário?

- ☐ Sim
☐ Não

5) Já teve alguma reação alérgica a algum alimento?

- ☐ Sim
☐ Não

Caso a resposta à questão 5 tenha sido “Não”, passar para as perguntas 15 e 16 e encerrar a entrevista.**6) Qual é o alimento ou alimentos que lhe provoca/provocam reação? (resposta múltipla)**

- ☐ Leite e derivados
☐ Ovo
☐ Peixe
☐ Mariscos (frutos do mar ou crustáceos: camarão, siri, lagosta, etc.)
☐ Moluscos (mexilhão, polvo, lula)
☐ Amendoim
☐ Frutos secos (castanha de caju, castanha do Pará, amêndoa, pistache, avelã, nozes, etc.)
☐ Grupo do látex (kiwi, banana, manga, mamão papaia, figo, tomate)
☐ Frutas (outras que não do grupo do látex)
☐ Legumes (milho, batata, cenoura, couve, etc.). OBS: milho é considerado legume quando fresco e cereal quando os grãos são secos
☐ Leguminosas (feijão, grãos, ervilhas, lentilhas, soja, etc.)
☐ Cereais (trigo, centeio, cevada, aveia)
☐ Carne de frango
☐ Carne de porco
☐ Carne de vaca
☐ Alimentos regionais (aipim, inhame, açaí, etc.)
☐ Outros
☐ Não recorda

Se respondeu “Outros” especificar

Figura 1

Questionário sobre Alergias Alimentares – Idosos brasileiros

7) Que tipo de reação teve? (descrever os sintomas com o(s) alimento(s) implicado(s). Se não recordar, escrever “não recorde”)

OBS.: É possível marcar mais de um sintoma por alimento.

SAO (Síndrome da Alergia Oral)

	Urticária/ Angioedema	Dermatite de contato	SAO	Ocular	Nasal
Leite e derivados					
Ovo					
Peixe					
Mariscos					
Moluscos					
Amendoim					
Frutos secos					
Grupo do látex					
Frutas (outras que não do grupo do látex)					
Legumes					
Leguminosas					
Cereais					
Carne de frango					
Carne de porco					
Carne de vaca					
Alimentos regionais					
Outros					
Não recorda/ Não sabe					

	Respiratória	Abdominal	Anafilaxia	Outra
Leite e derivados				
Ovo				
Peixe				
Mariscos				
Moluscos				
Amendoim				
Frutos secos				
Grupo do látex				
Frutas (outras que não do grupo do látex)				
Legumes				
Leguminosas				
Cereais				
Carne de frango				
Carne de porco				
Carne de vaca				
Alimentos regionais				
Outros				
Não recorda/ Não sabe				

Figura 1 (continuação)

Questionário sobre Alergias Alimentares – Idosos brasileiros

8) Quanto tempo após ter comido o alimento surgiram as reações? (Se necessário, especificar por alimento)

- ☐ Menos de 30 min
- ☐ De 30 min a menos de 2 horas
- ☐ De 2 horas a 24 horas
- ☐ Mais de 24 horas
- ☐ Não recorda

9) Precisou de tratamento médico? (Se necessário, especificar por alimento)

- ☐ Sim
- ☐ Não

10) Se respondeu afirmativamente à questão 9, onde recebeu tratamento?

- ☐ Urgência de um Hospital
- ☐ SAMU/UPA
- ☐ Centro de Saúde nas primeiras 24 horas
- ☐ Médico de família depois de 24 horas
- ☐ Consulta virtual ou *online* (Teleconsulta)
- ☐ Avaliação pelo médico especialista
- ☐ Automedicação. Especificar o medicamento utilizado: _____
- ☐ Não recorda onde recebeu o tratamento

11) Quantos episódios similares já teve com o mesmo alimento? (Se necessário, especificar por alimento)

- ☐ Só 1 episódio
- ☐ De 2 a 5 episódios
- ☐ Mais de 5 episódios
- ☐ Não recorda

12) Há quanto tempo teve a última reação? (Se necessário, especificar por alimento)

- ☐ Há menos de 1 mês
- ☐ Há 1 a 6 meses
- ☐ Há mais de 6 meses a 1 ano
- ☐ Há mais de 1 ano a 5 anos
- ☐ Há mais de 5 anos
- ☐ Não recorda

13) Já foi diagnosticada alergia alimentar por algum médico?

- ☐ Sim
- ☐ Não

14) Já foi visto alguma vez na consulta da especialidade de alergia?

- ☐ Sim
- ☐ Não

15) Independente das reações aos alimentos, você tem algum tipo de doença alérgica? (resposta múltipla)

- ☐ Asma (tosse, chiado, falta de ar)
- ☐ Rinite (espirros, coriza, coceira no nariz, nariz entupido)
- ☐ Conjuntivite (lacrimejamento, coceira e vermelhidão ocular)
- ☐ Alergia cutânea (eczema, coceira, descamação, urticas)
- ☐ Não
- ☐ Outras (indicar): _____

16) Alguém da sua família tem alguma doença alérgica? (resposta múltipla)

- ☐ Pai ou mãe
- ☐ Irmão ou irmã
- ☐ Avós
- ☐ Tios biológicos
- ☐ Primos
- ☐ Filhos
- ☐ Não
- ☐ Outros (indicar): _____

Muito obrigado por responder a este questionário!

Figura 1 (continuação)

Questionário sobre Alergias Alimentares – Idosos brasileiros

Tabela 1

População de idosos no Brasil e de participantes da pesquisa (amostra), de acordo com diferentes estados brasileiros em que há atuação da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Estados	Número de idosos (≥ 60 anos)	
	População brasileira, N (%)	Amostra, n
Alagoas	276.170 (1,36)	17
Amazonas	210.173 (1,03)	13
Bahia	1.450.009 (7,12)	88
Ceará	909.215 (4,46)	55
Distrito Federal	198.012 (0,97)	12
Espírito Santo	364.861 (1,79)	22
Goiás	560.450 (2,75)	34
Maranhão	567.657 (2,79)	34
Mato Grosso	240.416 (1,18)	15
Mato Grosso do Sul	239.594 (1,18)	15
Minas Gerais	2.311.084 (11,35)	140
Pará	534.461 (2,62)	32
Paraíba	451.101 (2,21)	27
Paraná	1.172.154 (5,75)	71
Pernambuco	936.759 (4,60)	57
Piauí	331.772 / (1,63)	20
Rio de Janeiro	2.079.502 (10,21)	126
Rio Grande do Norte	343.443 (1,69)	21
Rio Grande do Sul	1.461.480 (7,17)	89
Santa Catarina	656.133 (3,22)	40
São Paulo	4.771.822 (23,43)	290
Sergipe	185.999 (0,91)	11
Tocantis	117.543 (0,58)	7
Total	20.369.810 (100)	1.236

* Dados do último Censo Demográfico do IBGE¹¹.

Além do centro coordenador, será oferecida a possibilidade de participação de outros centros, doravante denominados de coparticipantes e que seguirão os mesmos trâmites para aprovação do estudo por seus respectivos CEPs.

Análise estatística

Para características sociodemográficas (sexo, idade e escolaridade), presença/ausência de AA autorreferida, alimentos identificados como responsáveis pelas reações alérgicas, tipos de reações,

tempo para o surgimento dos sintomas após a ingestão do alimento, data da última reação alérgica, frequência de episódios anteriores de reações adversas ao alimento, necessidade de atendimento médico em função da reação, histórico pessoal e familiar de doenças alérgicas, entre outras, serão construídas inicialmente tabelas de distribuições de frequências. Adicionalmente, para avaliar associações bivariadas, serão aplicados testes paramétricos ou não paramétricos, considerando o nível de significância de 5%.

Tomando-se como ponto de análise a presença ou não de AA autorreferida, será utilizado modelo linear generalizado para identificar os fatores estatisticamente associados à prevalência de AA autorreferida em idosos brasileiros, considerando o nível de significância de 5%.

Conclusão

O estudo objetiva obter e quantificar dados mais acurados sobre a prevalência de AA autodeclarada em idosos, empregando-se questionário validado. O autorrelato de AA pela população idosa permitirá também um confronto comparativo com dados disponíveis na literatura mundial tais como prevalência, sintomas apresentados e alimentos envolvidos, entre outros.

Agradecimentos

Agradecemos à colaboração dos seguintes profissionais na adaptação transcultural do questionário: Ana Paula Castro, Bruno Paes Barreto, Dirceu Solé, Fábio Kuschnir, Fernando Aarestrup, Giovanni Di Gesu, Herberto Chong Neto, Jackeline Motta Franco, José Carlison Oliveira, José Luiz Rios, Lillian Sanchez Moraes, Lucila Camargo Lopes de Oliveira, Maria Elisa Bertocco Andrade, Maria Letícia Chavarria, Myrthes Toledo Barros, Nilza Lyra, Norma Rubini, Renata Cocco, Roberto Magalhães de Souza Lima, Valéria Botan e Valéria Soraya de Farias Sales.

Referências

1. Wong G. Epidemiology: International point of view, from childhood to adults, food allergens. In: Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA, eds. Food Allergy: molecular basis and clinical practice. Basel: S. Karger; 2015.p. 30-6. doi:10.1159/000371662.
2. Sampath V, Abrams EM, Adlou B, Akdis C, Akdis M, Brough HA, et al. Food allergy across the globe. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(6):1347-64. doi:10.1016/j.jaci.2021.10.018.
3. Willits EK, Park MA, Hartz MF, Schleck CD, Weaver AL, Joshi AY. Food allergy: a comprehensive population-based cohort study. Mayo Clin Proc. 2018;93(10):1423-30. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.031.
4. Diesner SC, Untersmayr E, Pietschmann, Jensen-Jarolim E. Food allergy: only a pediatric disease? Gerontology. 2011;57(1):28-32. doi:10.1159/000279756.
5. Nwaru BI, Hickestein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014;69(1):62-75. doi:10.1111/all.12305.
6. Lyons SA, Burney PG, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, Clausen M, et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(6):1920-8. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.044.
7. Lozoya-Ibáñez C, Morgado-Nunes S, Rodrigues A, Lobo C, Taborda-Barata L. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese adults. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016;12:36. doi:10.1186/s13223-016-0139-8.
8. Ventura MT, D'Amato A, Giannini M, Carretta A, Tummo RA, Buquicchio R. Incidence of allergic diseases in an elderly population. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2010;32(1):165-70. doi:10.3109/08923970903213735.
9. Lozoya-Ibáñez C, Belo J, Afonso RM, Pereira H, Rodrigues A, Taborda-Barata L. Development of a screening questionnaire for the study of food allergy in adults. World Allergy Organ J. 2020;13(9):100456. doi:10.1016/j.waojou.2020.100456.
10. Dortas Jr SD, Lupi O, Dias GA, Guimarães MB, Valle SO. Adaptação transcultural e validação de questionários na área da saúde. Braz J Allergy Immunol. 2016;4(1):26-30. doi:10.5935/2318-5015.20160003.
11. IBGE. Cidades@ [site na Internet]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acessado em 21/09/2021.

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

Correspondência:
José Laerte Boechat
E-mail: jl_boechat@id.uff.br

Nosso sistema imune de cada dia e os agrotóxicos de hoje

Our everyday immune system and today's pesticides

Celso Taques Saldanha¹, Laís Gomes Ferreira Rosa², Semiramis Vitória da Silva Uchôa², Arthur Hikaru Nunes Motizuki², Talita de Sousa Brito², Ana Paula Alves Lima², Isis Franco Martin², Ana Maria Sversut Briante², Carla Louise Silva Leão e Guedes², Natália Gabrielli Silva Alves²

RESUMO

O uso massivo dos agrotóxicos nas lavouras deu-se a partir de 1950 com a “Revolução Verde”, como resultado da busca por aumento da produtividade e modernização dos campos agrícolas. Diante disso, na década de 1960, foi criado o Programa Nacional de Defensivos Agrícolas (PNDA), que veio para facilitar a introdução dos agroquímicos, colaborando para que, a partir de 2008, o Brasil passasse a ser o país com maiores percentuais de uso destes produtos. Essas substâncias geram efeitos deletérios sobre a resposta imune dos indivíduos expostos, principalmente relacionada aos macrófagos, células B, T e NK. Isso afeta a capacidade de fagocitose, apresentação de antígenos e produção de anticorpos, além de induzir a geração de radicais livres de oxigênio e disfunção mitocondrial, resultando em estresse oxidativo e danos ao DNA celular, apoptose em excesso, mutação no ciclo celular, desordem de regulação e, consequentemente, imunodeficiência. Dessa forma, o desenvolvimento de doenças imunomediadas, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), está estreitamente ligado aos agrotóxicos, uma vez que esses variados mecanismos de toxicidade ao sistema imune induzem, dentre outras, manifestações respiratórias, tais como tosse, sibilo, irritação e inflamação. Além disso, estes pesticidas estão relacionados com doenças não imunomediadas ao alterar a função normal dos hormônios da tireoide, andrógenos e estrógenos. A fim de avaliar estes impactos, o presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura e, diante da crescente utilização descontrolada dos agrotóxicos, assume grande relevância, refletindo a necessidade de maior atuação da vigilância epidemiológica, ambiental e da saúde do trabalhador.

Descritores: Agroquímicos, exposição a praguicidas, doenças do sistema imunitário, doenças respiratórias.

ABSTRACT

Beginning in the 1950s, massive pesticide use began in what is called the “Green Revolution”, a quest for increased agricultural productivity and modernization. In the 1960s, the Brazilian National Program of Agricultural Defense was created to facilitate the introduction of agrochemicals, leading the country to become one of the world's largest pesticide users by 2008. These substances have deleterious effects on the immune response of exposed individuals, mainly related to macrophages and B, T, and NK cells. This affects phagocytosis and antigen and antibody production, inducing production of oxygen free radicals and mitochondrial dysfunction, which results in oxidative stress and cellular DNA damage, excess apoptosis, cell cycle mutations, regulatory disorders, and, consequently, immunodeficiency. Thus, the development of immune-mediated diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), is closely linked to pesticides, since these varied mechanisms of toxicity to the immune system induce respiratory manifestations, such as cough, wheezing, irritation and inflammation. Pesticide use is also related to non-immune-mediated diseases because exposure alters the normal function of thyroid hormones, androgens, and estrogens. To evaluate their impact, the present study performed an integrative review of the literature, which, due to the growing and uncontrolled use of pesticides, is of great relevance and demonstrates the need for greater epidemiological, environmental, and worker health surveillance.

Keywords: Agrochemicals, pesticide exposure, immune diseases, respiratory tract diseases.

1. Universidade de Brasília/UnB, Centro Universitário de Brasília/Uniceub, Centro Universitário Euro-Americano/Unieuro - Brasília, DF, Brasil. ASBAI - Departamento de Biodiversidade, Poluição e Alergias - São Paulo, SP, Brasil.

2. Centro Universitário de Várzea Grande - UNIVAG - Várzea Grande, MT, Brasil.

Submetido em: 17/07/2022, aceito em: 28/10/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):491-8.

Introdução

O uso de produtos químicos nas lavouras agrícolas teve seu início após o fim das grandes guerras mundiais, sendo que em 1950, com a chamada “Revolução verde”, a sua aplicação de forma massiva entrou em vigência. A busca por um aumento na produtividade e pela modernização dos campos agrícolas resultou na criação do Programa Nacional de Defensivos Agrícolas (PNDA) na década de 60 no Brasil. Esse programa facilitou, ao longo dos anos, a introdução dos agroquímicos, o que colaborou para que, em 2008, o país passasse a ocupar o primeiro lugar dentre os países que mais consomem agrotóxicos no mundo¹⁻³.

São inúmeros os tipos de produtos utilizados nos dias de hoje no Brasil, sendo importante ressaltar que boa parte destes tem seu uso vedado em países da Europa e dos Estados Unidos. Dentre os mais usados temos os herbicidas, os inseticidas, os fungicidas e os bactericidas e, apesar de seu alto impacto sobre as pragas agrícolas, nos últimos anos o desenvolvimento de resistência aos venenos aplicados tem levado ao aumento das dosagens e da busca por produtos novos com ação mais potente, resultando em impactos severos sobre a saúde humana^{1,4}.

Diversos são os efeitos da exposição aos agrotóxicos, dentre eles está o comprometimento da resposta imune dos indivíduos expostos, gerando alertas para os profissionais de saúde³. Pesquisas nos últimos anos demonstraram que tais agroquímicos exercem ação principalmente sobre os macrófagos, células B, células T e células *natural killer* (NK), tendo como consequência alterações no ciclo celular, diminuição da capacidade de apresentação de antígenos, diminuição da capacidade fagocítica e também indução à apoptose³.

Nesse contexto, observa-se que em alguns indivíduos expostos irá se instalar um estado de imunodeficiência, uma vez que as respostas celulares e a produção de anticorpos estarão falhas, assim, estes indivíduos se tornarão menos resistentes a processos infecciosos. Além disso, teremos falhas na vigilância imunológica a tumores e distúrbios na imunorregulação, facilitando o desenvolvimento de processos neoplásicos e de doenças autoimunes³.

O comprometimento das vias aéreas causado por tais substâncias químicas também vem sendo muito observado, pois estas substâncias propiciam irritações na mucosa respiratória e inflamação do epitélio local, favorecendo o surgimento de doenças como a

asma, a bronquite crônica e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁴. Outrossim, alterações cardiovasculares, alterações hematológicas, alterações neurológicas, alterações na pele e nos olhos também têm sido correlacionadas ao uso de agrotóxicos⁴⁻⁶.

Assim, diante dos diversos impactos e danos à saúde tanto dos trabalhadores expostos aos produtos químicos nas lavouras agrícolas como do restante da população por meio da poluição das águas, do solo e do ar, o presente artigo busca descrever as principais influências provocadas no sistema imune mediante a exposição a agrotóxicos.

Métodos

Trata-se de um estudo tipo revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na biblioteca virtual Scientific Eletronic Library Online (SciELO). No processo de seleção dos artigos foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e o Medical Subject Heading (MeSH), sendo tais descritores: “agrotóxicos”, “doenças do sistema imunológico”, “doenças respiratórias”, “exposição a produtos químicos”, “agrochemicals”, “immune system diseases”, “respiratory tract diseases” e “chemical compound exposure”. Os critérios de inclusão foram artigos completos na língua portuguesa e inglesa, no período de janeiro de 2000 a abril de 2021. Os critérios de exclusão estabelecidos foram relatos de experiência, artigos de opinião e editoriais.

Discussão

A visão geral dos agrotóxicos no Brasil

Agrotóxicos, defensivos agrícolas, pesticidas, praguicidas, remédios de planta, veneno são algumas das inúmeras denominações relacionadas ao grupo de substâncias químicas utilizadas no setor de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas e em ambientes urbanos, hídricos e industriais. Sua finalidade principal é alterar a composição da flora e da fauna, a fim de preservá-la da ação danosa de seres vivos e substâncias consideradas nocivas⁷.

Segundo prevê a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, no art. 3º, os agrotóxicos, seus componentes e afins, só poderão ser produzidos, exportados, importados, comercializados e utilizados, se previamente

registrados em órgão federal, de acordo com as diretrizes e exigências dos órgãos federais responsáveis pelos setores da saúde⁸.

As informações na rotulagem dos agrotóxicos devem ser claras para que possam ser expostos à venda em todo o território nacional, assim, é obrigatório exibir rótulos próprios e bulas, redigidos na língua portuguesa. Para o caso de acidentes, devem estar explícitas instruções incluindo sintomas de alarme, primeiros socorros, antídotos e recomendações para os médicos⁸. Dessa forma, para fins de classificação, os agrotóxicos são divididos de acordo com as normas da Anvisa. Houve modificações no ano de 2017, sendo reclassificado segundo o grau de toxicidade, como mostra a Tabela 1⁹.

Além da classificação quanto à gravidade preconizada pela Anvisa, pode-se classificar os pesticidas de acordo com suas propriedades químicas. Dentre eles, os herbicidas são representados pelos clorofenoxil (2,4-D, 2,3,5-T e MCPA), derivados de ureia, triazinas, amida, bipiridils e glifosato⁴. Representando os inseticidas tem-se os organoclorados, ciclohexanos e benzenos clorados, ciclodienos e chlordecone, organofosforados carbamatos, piretroides rotenona, *Bacillus thuringiensis* (produto proteico)⁴.

Já dentre os fungicidas estão os ditiocarbamato, captano, captofol, pentaclorofenol, iprodiona e enxofre, e, relacionados aos bactericidas, destacam-se a triazina-S-trionas, agentes liberadores de cloro, cloro e dicloronitrobenzeno. Os rodenticidas estão representados pelos coumadin e derivados, anticoagulantes, estricnina, fluoroacetato de sódio; e por fim,

o brometo de metila, fosforeto de alumínio/zinco e o enxofre são exemplos de fumigantes⁴.

Também é reconhecida a classificação quanto ao mecanismo de ação, podendo apresentar propriedades neurotóxicas, tais como os organoclorados e organofosforados, ou propriedades análogas aos de hormônios vegetais, como os herbicidas fenoxila. Outras substâncias podem agir como desreguladores do metabolismo endócrino, como os herbicidas atrazina e ureia, ou interferir em processos fisiológicos como modificação da cascata de coagulação por diminuir a síntese de vitamina K, como a coumadina, dentre diversos outros tipos de mecanismos de ação⁴.

Todas essas formas de classificar tais substâncias demonstram o perigo do seu uso em demasia. Entretanto, a realidade de consumo se mostra contraditória visto que, apesar dos riscos conhecidos da exposição excessiva, o mercado brasileiro tem posição de destaque no *ranking* mundial, sendo o maior consumidor de agrotóxicos desde 2008, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)^{1,10}. O consumo de herbicida é o mais acentuado, sendo responsável por aproximadamente 45% do volume total utilizado, seguido por fungicidas (14%) e inseticidas (12%).

Além do uso intenso de agrotóxicos registrados, outra preocupação diz respeito ao contrabando dessas substâncias. Em resultado de análises de amostras coletadas em 2011 pelo Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos da Anvisa, 78% estavam contaminadas, inclusive com

Tabela 1
Reclassificação de 2017 segundo o grau de toxicidade dos agrotóxicos

Categoria	Toxicidade	Exemplos
Categoria 1	Produto extremamente tóxico	2,4 D e metomil
Categoria 2	Produto altamente tóxico	Clorpirifós e diazinona
Categoria 3	Produto moderadamente tóxico	Acefato, diuron, malationa e mancozebe
Categoria 4	Produto pouco tóxico	Glifosato

duas substâncias ainda não registradas no Brasil, azaconazol e tebufempirade, sugerindo o descontrole das políticas públicas sobre uso de agrotóxicos no país¹⁰.

Nesse contexto de intensa produção e consumo, vale ressaltar que o uso de agrotóxicos é um importante problema de saúde pública devido à vasta população exposta tanto nas próprias fábricas quanto em seu entorno, na agricultura, no combate às endemias, nas proximidades de áreas agrícolas e no consumo de alimentos contaminados¹⁰, necessitando de atenção especializada para o seu controle.

Agrotóxicos e doenças não imunomediadas

Estudos associam a exposição aos agrotóxicos à desregulações hormonais e doenças nos seres humanos¹¹. Esses impactos são estudados desde o começo de seu uso, nos anos de 1960. Hoje, sabe-se que os agroquímicos possuem compostos capazes de desregular o sistema endócrino, inibir colinesterases, como a AchE (acetilcolinesterase) e ChP (butirilcolinesterase), e servir como substância com potencial carcinógeno^{11,12}.

A desregulação do sistema endócrino acontece ao alterar a função fisiológica dos hormônios da tireoide, andrógenos e estrógenos. Alguns compostos dos agroquímicos são capazes de interromper as vias de sinalização, mimetizando a interação dos hormônios endógenos e dos receptores nucleares. Consequentemente, há interferência na síntese, resposta e degradação de hormônios peptídicos e esteroides^{2,11,13,14}. Ademais, dados epidemiológicos têm associado a exposição dos agrotóxicos ao aumento da incidência de tumores hormônio-dependentes, intimamente relacionados à desregulação endócrina¹¹.

Além disso, o fato de a interrupção da síntese hormonal poder ser um fator precursor para alterações das funções cerebrais do ser humano, também é motivo de estudo^{11,14}. A morte neuronal causada pelos compostos dos agrotóxicos no ser humano é desencadeada por estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, falha no funcionamento do retículo endoplasmático, danos em moléculas sinalizadoras, degradação de proteínas e outros mecanismos¹⁴.

A exposição a pesticidas, como os organofosforados, pode levar a quadros clínicos agudos e até crônicos dependendo do tempo e quantidade de exposição. Assim, quando realizado o exame para medir indicadores biológicos de exposição, a

quantidade de colinesterases, AchE e ChP, estão reduzidas. Por consequência, em uma intoxicação, as pessoas podem apresentar efeitos muscarínicos, nicotínicos, distúrbios cognitivos, efeitos motores e neurosensoriais¹². Outrossim, estudos estabelecem por meio de dados epidemiológicos e análises em modelos celulares, a relação entre a exposição aos agroquímicos e a neurodegeneração cerebral, tendo como a Doença de Parkinson, a principal doença neurodegenerativa¹⁴.

Sob essa perspectiva, o contato com os agentes tóxicos é, praticamente, inevitável, uma vez que o consumo de produtos industrializados e o convívio com a natureza caminham paralelamente ao contato com diversas entidades químicas. Dessa forma, destaca-se também o potencial carcinógeno dos agrotóxicos, visto sua heterogeneidade de compostos e a exposição crônica a essas substâncias vivenciadas por grande parcela dos trabalhadores rurais. Entretanto, o efeito crônico está relacionado às variadas vias de absorção, tais como a dérmica, digestiva e respiratória, e, quando associadas a toxinas lipossolúveis, aumentam ainda mais os riscos de mutação celular, haja vista a bioacumulação gerada no organismo. Dessa maneira, neoplasias no cérebro, linfomas não Hodgkin, melanomas cutâneos, cânceres no sistema digestivo e urinário passam a ser uma realidade da população em contato com tais químicos².

Agrotóxicos, sistema imune e doenças imunomediadas

A resposta imune aos patógenos e às doenças se dá a partir da ação conjunta de diversos componentes celulares e hormonais. Ela pode se dividir em resposta imune inata ou adaptativa, sendo a primeira representada principalmente por neutrófilos, macrófagos e células NK, e a segunda por linfócitos T e B e anticorpos³. Os efeitos dos agrotóxicos nesse sistema são decorrentes do seu potencial de imunotoxicidade, termo utilizado pela primeira vez em 1970 e que engloba qualquer efeito deletério na função imune, tanto inata quanto adaptativa¹⁵. Esses efeitos causam desregulação do sistema de proteção do organismo, comprometendo a resposta de defesa.

Os defensivos agrícolas estão presentes nos alimentos, nas águas dos rios, no ar e no solo, assim, existem diversas formas de contaminação. Além disso, como vários agrotóxicos são utilizados concomitantemente e como cada mecanismo tem ações específicas, diferentes grupos celulares são atingidos,

resultando em múltiplas falhas na imunidade³. Dentre essas, se destacam a deficiente capacidade de fagocitose, de apresentação de antígenos e de produção de anticorpos, a indução da apoptose em demasia, a mutação no ciclo celular, a desordem de regulação e consequente imunodeficiência^{3,15}. Esses efeitos deletérios se tornam ainda mais intensos nos períodos de pulverização, visto que a inalação dessas substâncias se mostra uma importante via de contaminação³.

Os grupos químicos dos organofosforados, organoclorados, carbamatos, triazinas e clorfenóis estão entre os mais utilizados no Brasil e, como citado anteriormente, cada grupo apresenta mecanismos de imunotoxicidade diferentes, com ação direta nas células e consequências no desenvolvimento de doenças imunomediadas. Juntamente a esses mecanismos de ação direta às células, está a geração de radicais livres de oxigênio (ROS), que resulta em estresse oxidativo e danos ao DNA celular, induzindo alteração da sinalização e estado pró-apoptótico³. Nesse contexto, foi observado o efeito do glifosfato (GLY) em testes de linhagens celulares específicas, comprovando a mortalidade celular significativa por danos às mitocôndrias devido ao aumento da quantidade de ROS¹⁶.

Além disso, nos EUA foi realizado um estudo em que se observou um efeito genotóxico significativo, em linfócitos B e T, nos fazendeiros por conta de pesticidas em época de pulverização¹⁷. Os trabalhadores foram expostos cronicamente a vários pesticidas, tornando difícil a atribuição do efeito genotóxico a uma classe ou composto químico específico. Mas, foi demonstrado que essa forma de exposição pode induzir danos ao DNA, como quebras de fita simples e de fita dupla, resultando em um reparo deficiente de células B e T. Fungicidas como clorotalonil, carbendazim e tiofanato metílico podem ter desempenhado um papel maior na indução desses danos ao DNA em linfócitos T¹⁷. O clorotalonil apresentou forte citotoxicidade contra as linhagens específicas, resultando em alta mortalidade celular após 24 e 48 horas de contato¹⁸, e efeitos citogenéticos em linfócitos, resultando no aumento de alterações cromossômicas¹⁹.

A disfunção mitocondrial, outro mecanismo, se caracteriza por efeitos danosos no retículo endoplasmático, causando deficiência na produção de proteínas e, também, em apoptose celular³. Tem-se como exemplo o efeito negativo em proteínas anticancerígenas, em específico nas células NK-92CI, que são altamente citotóxicas para células tumorais. Tal efeito é característico da classe dos carbamatos,

como o carbaril (inseticida), maneb (fungicida), thiram (fungicida) e ziram (fungicida). Assim, os achados do estudo sugerem que essa classe reduz significativamente os níveis intracelulares das proteínas dessa linhagem, de maneira dose-dependente ao seu efeito imunotóxico, predispondo o indivíduo ao desenvolvimento de câncer²⁰.

A desregulação dos mecanismos de sinalização também é comum, a exemplo tem-se a atrazina, um dos herbicidas mais utilizados no Brasil, mas banido na União Europeia pelo seu mecanismo de modulação positiva sobre as células T-regulatórias, impedindo a produção de citocinas, como o interferon-gama e enfraquecendo a resposta imunológica²¹. Como resultado, causa efeitos tóxicos na fertilidade, sistema nervoso e desenvolvimento fetal³. De forma semelhante, tem-se o bendiocarb, um inseticida carbamato que causa alterações dose-dependentes na homeostase e função das células imunes, incluindo alterações em células TCD4 reguladoras e no ajuste de citocinas e quimiocinas²².

O problema mais grave, entretanto, é que essa substância pode ser absorvida em mulheres grávidas e transferida para o feto. Assim, sua exposição no útero tem efeitos inequívocos no sistema imunológico fetal, decorrente de uma resposta inflamatória exacerbada, que pode ser crítica para a manutenção da tolerância materno-fetal e levar a efeitos adversos na gravidez. Além disso, causa consequências biológicas importantes para o desenvolvimento e a saúde infantil, visto que essas alterações permanecem detectáveis na infância²².

Todos esses mecanismos podem influenciar negativamente o potencial de defesa do organismo contra patógenos externos, inclusive contra vírus. Os danos às células podem agravar o quadro clínico, fato particularmente importante em um cenário de pandemia, tal qual a COVID-19. Nesse contexto, foram considerados grupos de risco indivíduos com comorbidades como *diabetes mellitus*, hipertensão, obesidade e imunossupressão^{3,23}. Logo, pode-se inferir que a importância do impacto dessas substâncias no sistema imune se estende para a capacidade de resposta a infecções virais, incluindo a infecção pelo SARS-CoV-2, de forma direta ou não³.

O desenvolvimento de doenças imunomediadas também está estreitamente ligada aos agrotóxicos. Esses variados mecanismos de toxicidade ao sistema imune induzem, dentre outras, manifestações respiratórias, tais como tosse, sibilo, irritação e inflamação de vias aéreas. Essa clínica é derivada de doenças

pulmonares imunomediadas, sendo assim, podem ser divididas em reações tipo 1, predominantemente IgE mediadas, como a asma ocupacional, reações tipo 3 e 4, por hipersensibilidade, como a pneumonite e, também, as mediadas pela imunidade inata, como as doenças inflamatórias crônicas (DPOC)¹⁵.

Os organofosforados compõem um grupo químico extensamente utilizado no mundo inteiro e com importância particular, visto que, além dos efeitos no SNC citados anteriormente nas reações não imunomediadas, eles também possuem efeitos periféricos, com destaque para as vias aéreas. Seu mecanismo de ação se baseia na inibição da acetilcolinesterase, cuja função é degradar a acetilcolina, causando um acúmulo desse neurotransmissor no sistema respiratório. Como consequência de uma exposição crônica, acontece uma resposta muscarínica em demasia caracterizada pela indução de hiper-responsividade e broncoconstrição, justificando sua relação com a asma^{3-5,24}.

Considerando que o uso dessa substância não se restringe somente às áreas de agricultura, como também às áreas periurbanas e urbanas, sua capacidade em agravar a asma e outras doenças imunomediadas se estende aos trabalhadores e moradores tanto rurais quanto urbanos^{5,24}. Ademais, os organofosforados possuem outro mecanismo de ação direta sobre o sistema imunológico: eles inibem as serinas hidrolases, enzimas capazes de hidrolisar substâncias de sinalização imune. Assim, ocorre uma imunomodulação negativa sobre diversas células de defesa citadas anteriormente, tais como neutrófilos, macrófagos, NK, anticorpos e linfócitos, gerando, novamente, um estado de imunodeficiência²⁵.

A asma é definida como uma doença pulmonar inflamatória caracterizada por broncoconstrição intermitente e reversível, hipersecreção e hiper-reatividade das vias aéreas, com reflexo na apresentação de sintomas respiratórios e diminuição da qualidade de vida^{5,15,24}. Foi demonstrado que um quinto da asma de início adulto é resultado de fatores ocupacionais, e que em aproximadamente 90% destes casos os fatores imunológicos estão envolvidos²⁶. Essa fisiopatologia é justificada pela ação de mastócitos, eosinófilos, linfócitos, IgE e mediadores como a histamina, que atuam causando edema e inflamação após a exposição a alérgenos. Entretanto, devido à baixa antigenicidade dos pesticidas, a asma induzida ou agravada por essas substâncias se deve, possivelmente, a um efeito imunológico de desequilíbrio Th1/Th2, de forma a induzir a liberação de ROS e causar

dano celular a partir disso²⁷. Assim, a exposição a vapores de substâncias químicas pode resultar em tosse e expectoração crônica com exacerbação da doença preexistente⁴, além da asma de início adulto^{4,28}.

A rinite, por definição, é uma inflamação da mucosa nasal, podendo ser por ação direta, também chamada de irritativa, ou imunomediada, conhecida como rinite alérgica, muito mais comum no contexto de trabalhadores rurais²⁷. A clínica desta doença se apresenta como rinorreia, espirros, prurido e obstrução nasal^{27,29}. O uso do pesticida 2,4-D foi associado ao desenvolvimento de rinite e sibilos alérgicos em longo prazo quando comparado aos trabalhadores não expostos a essa substância. Resultados semelhantes foram obtidos pelo uso das classes de carbamatos e piretroides²⁹.

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma doença pulmonar intersticial que tem como característica inflamação concomitante à fibrose ocasionada pela inalação constante de antígenos e consequente sensibilização^{27,30}. No Brasil, é a segunda doença pulmonar intersticial mais comum, e a inalação de produtos químicos de baixo peso molecular, como organoclorados, carbamatos e piretroides estão entre as diversas causas para o desenvolvimento de PH²⁴. Incluindo as formas da doença, tem destaque o “pulmão de fazendeiro”, uma pneumonite alérgica por reação de hipersensibilidade tipo 3 e 4 ocasionada pela inalação de poeira e produtos agrícolas, assim, o aumento de interleucinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF-alfa potencializam a resposta de defesa e causam granulomas não caseosos, destruição de alvéolos e fibrose¹⁵. Por essas alterações, a doença se manifesta com febre, calafrios, tosse, dispneia e dor torácica, na forma aguda, e tosse e expectoração crônica nos casos em que as sequelas permanecem³⁰.

Por fim, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada pela limitação crônica das pequenas vias aéreas em associação a inflamação e perda de elasticidade pulmonar. A exposição ocupacional a pesticidas pode estar relacionada ao desenvolvimento de DPOC, sendo as classes dos organofosforados, organoclorados, carbamato e herbicidas os mais relacionados à bronquite crônica⁴. Dessa forma, é possível observar a extensão e gravidade da influência de agrotóxicos no sistema imune e no desenvolvimento de imunodeficiência.

Conclusão

Diante da crescente utilização descontrolada dos agrotóxicos, este estudo abrangeu informações sobre

as relações existentes entre o elevado consumo de pesticidas no Brasil e as patologias causadas por eles em todo o organismo, sejam elas imunomediadas ou não. Desse modo, entende-se a relevância que o sistema imune possui frente aos demais sistemas do organismo, pois em casos de imunodepressão ou intoxicações pelos agrotóxicos, os outros sistemas também serão afetados e, assim, toda a fisiologia estará comprometida, com destaque, nesse estudo, para consequências nos sistemas nervoso, endócrino e respiratório.

O presente estudo assume, portanto, sua importância, pois procura subsidiar medidas para proteger aqueles indivíduos mais vulneráveis frente ao contexto dos agravos à fisiologia humana, notadamente do sistema imune. Nesse sentido, torna-se notória a importância da elaboração de trabalhos e projetos de pesquisas que envolvam tais assuntos, a fim de que se entenda mais as relações existentes entre os agrotóxicos com todos os seus efeitos de imunotoxicidade e o sistema imune, bem como os demais sistemas do organismo e, a partir disso, traçar medidas de controle quanto ao uso dos agrotóxicos no Brasil.

Sob essa perspectiva, compreende-se, de antemão, que o impacto causado pelos agrotóxicos ao organismo e ao meio ambiente reflete na necessidade de uma melhor promoção e prevenção da saúde, havendo, concomitantemente, um maior monitoramento e mapeamento dessas intoxicações, sejam elas agudas ou crônicas, permitindo, dessa maneira, uma maior atuação das vigilâncias em saúde, especialmente a epidemiológica, a ambiental e notadamente a da saúde do trabalhador.

Referências

1. Londres F. Agrotóxicos no Brasil - um guia para ação em defesa da vida. 1ª ed. Vasa. Rio de Janeiro: AS-PTA - Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa; 2011. p. 190.
2. Lopes CVA, Albuquerque GSC. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. *Saúde Debate*. 2018;42:518-34.
3. Novato-Silva E, Silva JM, Pinheiro TMM. Efeitos de agrotóxicos sobre o sistema imune: considerações no contexto da pandemia da COVID-19 no Brasil. *Pista: Periódico Interdisciplinar [Sociedade Tecnologia Ambiente]*. 2021;3:8-24.
4. Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A. Occupational pesticide exposures and respiratory health. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):6442-71.
5. Rocha CB, Nascimento APC, Silva AMC, Botelho C. Asma não controlada em crianças e adolescentes expostos aos agrotóxicos em região de intensa atividade do agronegócio. *Cad Saúde Pública*. 2021;37:e00072220. doi:10.1590/0102-311x00072220.
6. Scharmach C, Silva JC, Campos R. Toxicidade do agrotóxico na função respiratória de agricultores. *BJD*. 2020;6:33740-56. doi:10.34117/bjdv6n6-069.
7. Peres F, Moreira JC, Dubois GS. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. In: Peres F, Moreira JC, orgs. *É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2003. p. 21-41.
8. Brasil. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 14 jul 1989; p. 11459.
9. Reclassificação toxicológica. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/copy_of_reclassificacao. Acessado em: 14/07/2022.
10. Rigotto RM, Vasconcelos DP, Rocha MM. Pesticide use in Brazil and problems for public health. *Cad Saúde Pública*. 2014;30:1360-2. doi:10.1590/0102-311XPE020714.
11. Luque EH, Muñoz-de-Toro M. Special issue "Health effects of agrochemicals as Endocrine Disruptors". *Mol Cell Endocrinol*. 2020;517:110982. doi:10.1016/j.mce.2020.110982
12. Araújo AJ, Lima JS, Moreira JC, Jacob SC, Soares MO, Monteiro MCM, et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais. *Nova Friburgo, RJ. Ciênc Saúde Coletiva*. 2007;12:115-30. doi:10.1590/S1413-81232007000100015.
13. Vandenberg LN, Najmi A, Mogus JP. Agrochemicals with estrogenic endocrine disrupting properties: Lessons Learned? *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:110860. doi:10.1016/j.mce.2020.110860.
14. Silva BA, Breydo L, Fink AL, Uversky VN. Agrochemicals, α -synuclein, and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):598-612. doi:10.1007/s12035-012-8333-2.
15. Luster MI. A historical perspective of immunotoxicology. *Journal of Immunotoxicology*. 2014;11:197-202. doi:10.3109/1547691X.2013.837121.
16. Chaufan G, Coalova I, Ríos de Molina MC. Glyphosate commercial formulation causes cytotoxicity, oxidative effects, and apoptosis on human cells: differences with its active ingredient. *Int J Toxicol*. 2014;33(1):29-38. doi:10.1177/1091581813517906.
17. Lebaillly P, Mirey G, Herin F, Lecluse Y, Salles B, Boutet-Robinet E. DNA damage in B and T lymphocytes of farmers during one pesticide spraying season. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(7):963-72. doi:10.1007/s00420-015-1024-3.
18. Nakada A, Li Q, Kawada T. Chlorpyrifos induces apoptosis in human monocyte cell line U937. *Toxicology*. 2006;224(3):202-9. doi:10.1016/j.tox.2006.04.055.
19. Santovito A, Gendusa C, Ferraro F, Musso I, Costanzo M, Ruberto S, et al. Genomic damage induced by the widely used fungicide chlorothalonil in peripheral human lymphocytes. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018;161:578-83. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.06.047.
20. Li Q, Kobayashi M, Kawada T. Effect of carbamate pesticides on perforin, granzymes A-B-3/K, and granulysin in human natural killer cells. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015;28(3):403-10. doi:10.1177/0394632015582334.
21. Oliveira GW. Aspectos do comportamento da atrazina no solo e potenciais efeitos ambientais [trabalho de conclusão de curso]. *Cerro Largo: Curso de Graduação em Agronomia, Universidade Federal da Fronteira Sul*; 2015.
22. Prah M, Odorizzi P, Gingrich D, Muhindo M, McIntyre T, Budker R, et al. Exposure to pesticides in utero impacts the fetal immune system and response to vaccination in infancy. *Nat Commun*. 2021;12:132. doi:10.1038/s41467-020-20475-8.

23. Minussi BB, Paludo EA, Passos JPB, Santos MJ, Mocellin O, Maeyama MA. Grupos de risco do COVID-19: a possível relação entre o acometimento de adultos jovens “saudáveis” e a imunidade. *BJHR*. 2020;3:3739-62. doi: 10.34119/bjhrv3n2-200.
24. Ferreira TS, Carneiro APS, Mancuzo EV. Occupational exposure to pesticides and chronic hypersensitivity pneumonia: a case report. *Rev Bras Med Trab*. 2021;19(2):249-52. doi: 10.47626/1679-4435-2020-672.
25. Silverio AM, Pinheiro PB. A biociência dos agrotóxicos e seu impacto na saúde. *Revista Ouricuri*. 2019;9:016-33. doi: 10.29327/ouricuri.9.2-9.
26. Mapp CE. Genetics and the occupational environment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(2):113-8. doi:10.1097/01.all.0000162301.74610.21.
27. Viegas CAA. Agravos respiratórios decorrentes da atividade agrícola. *J Pneumol [Internet]*. 2000;26(2):83-90.
28. Faria NM, Facchini LA, Fassa AG, Tomasi E. Pesticides and respiratory symptoms among farmers. *Rev Saude Publica*. 2005;39(6):973-81. doi:10.1590/s0034-89102005000600016.
29. Patel O, Syamlal G, Henneberger PK, Alarcon WA, Mazurek JM. Pesticide use, allergic rhinitis, and asthma among US farm operators. *J Agromedicine*. 2018;23(4):327-35. doi:10.1080/1059924X.2018.1501451.
30. Magalhaes EMS, Stella AKS, Corrêa FMV, Naves FES, Sabatini JO. Pneumonite por hipersensibilidade Relato comparativo de dois casos. *Rev bras alerg imunopatol*. 2005;28:112-7.

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

Correspondência
Celso Taques Saldanha
E-mail: celsotaquessaldanha@gmail.com

Novas perspectivas em imunoterapia: a importância das células dendríticas na imunoterapia alérgeno-específica

New perspectives in immunotherapy: the importance of dendritic cells in allergen-specific immunotherapy

Maria Angela Vigoritto¹, Gustavo Pradez²

RESUMO

A imunoterapia alérgeno-específica é o único tratamento capaz de alterar o curso natural da doença alérgica. Ensaios clínicos mostram que a imunoterapia é segura e eficaz para muitos pacientes. No entanto, ainda enfrenta problemas relacionados à eficácia, segurança, longa duração do tratamento e baixa adesão dos pacientes. Neste contexto, tem havido intensa pesquisa no desenvolvimento de adjuvantes com objetivo de aumentar a segurança, otimizar os esquemas de tratamento e melhorar a adesão dos pacientes. Alérgenos foram modificados (glicoconjugados) com carboidratos derivados de *Saccharomyces cerevisiae* para aumentar sua captação e apresentação através dos receptores de carboidratos presentes nas células dendríticas, beneficiando-se da capacidade de atuarem na indução de tolerância para iniciar respostas imunes. À luz de novas evidências, essas células constituem alvo terapêutico chave para se obter uma resposta adequada à imunoterapia alérgeno-específica, com potencial de contribuição na inovação do campo da Imunoterapia.

Descritores: Imunoterapia alérgeno-específica, alergia, células dendríticas.

ABSTRACT

Allergen-specific immunotherapy is the only treatment capable of altering the natural course of allergic disease. Clinical trials have shown that immunotherapy is safe and effective for many patients. However, it still faces problems related to efficacy, safety, long treatment duration and poor patient compliance. In this context, there has been intense research into the development of adjuvant treatments that increase safety, optimize treatment regimens, and improve patient compliance. Allergens were modified (glycoconjugated) with carbohydrates derived from *Saccharomyces cerevisiae* to increase their uptake and presentation through carbohydrate receptors in dendritic cells, benefiting from their ability to induce tolerance and initiate immune response. In light of the new evidence, these cells are a key therapeutic target for adequate response to allergen-specific immunotherapy and can drive innovation in the field of immunotherapy.

Keywords: Allergen-specific immunotherapy, allergy, dendritic cells.

Introdução

Embora as doenças alérgicas possam ser controladas pela administração de medicamentos sintomáticos ou medicamentos de emergência, a imunoterapia alérgeno-específica é a única opção de tratamento curativo para doenças alérgicas com eficácia e segurança descritas por vários estudos e metanálises^{1,2}.

Seus fatores limitantes são a longa duração dos tratamentos, custos, baixa adesão do paciente e risco de reações adversas graves com risco à vida durante a imunoterapia alérgeno-específica.

O desenvolvimento de uma imunoterapia com alérgenos modificados, com menor alergenicidade e alta imunogenicidade, assim como em combinação

1. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI. Mestre e doutoranda em Imunologia Clínica e Alergia pela FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

2. CEO e Diretor-Presidente da IMUNO Center - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

com novas moléculas adjuvantes e por meio de novas rotas, podem encurtar a duração do tratamento e possivelmente reduzir essas desvantagens³.

Mecanismos da imunoterapia alérgeno-específica

Diferentemente do que se imaginava anteriormente, o desvio da imunidade de Th2 para Th1 não é o ponto chave para o sucesso do tratamento. Os recentes avanços no conhecimento das células Treg, Breg e dos mecanismos de tolerância periférica foram essenciais para explicar as alterações imunológicas decorrentes da imunoterapia.

Durante muitos anos acreditou-se que a imunoterapia induziria um desvio da imunidade de Th2 para Th1, através da redução dos níveis de IL-4, IL-5 e IL-13 e consequente aumento de IFN- γ . Entretanto, esta teoria era incapaz de explicar completamente o porquê de os indivíduos submetidos à imunoterapia não apresentarem maior incidência de doenças relacionadas à população de linfócitos Th1⁴.

Em 2004 surgiram os primeiros trabalhos demonstrando a participação de células T regulatórias no mecanismo da imunoterapia alérgeno-específica. Desde então, a indução de tolerância imunológica tornou-se o alvo principal na prevenção e tratamento de doenças relacionadas à disfunção do sistema imune, como as alergias⁵.

Subconjuntos de células com capacidades regulatórias são induzidas durante a imunoterapia alérgeno-específica. A IL-10 e o fator TGF- β são as principais citocinas supressoras, além de moléculas de superfície como o antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a proteína-1 de morte celular programada (PD-1) dentro do microambiente. Respostas de células T e B modificadas e isótopos de anticorpos, limiares de atividade aumentados para eosinófilos, basófilos e mastócitos e a consequente limitação das cascatas inflamatórias induzem e mantêm um estado de ausência de resposta sustentada específica a alérgenos. A tolerância estabelecida é refletida nas perspectivas clínicas como melhora dos sintomas alérgicos, juntamente com a redução da necessidade de medicamentos e da evolução da gravidade da doença⁵.

Novos adjuvantes

A imunoterapia alérgeno-específica é o único tratamento capaz de alterar o curso natural da doença alérgica. Ensaios clínicos mostram que a imunoterapia

é segura e eficaz para muitos pacientes; no entanto, ainda enfrenta problemas.

Apesar de toda a evolução nos mais de 100 anos, a imunoterapia com extratos de alérgenos muitas vezes não é conveniente para os pacientes devido a desvantagens como regimes de tratamento de vários anos, preocupações com a eficácia, segurança do tratamento e a longevidade dos efeitos induzidos. Para algumas alergias, a imunoterapia ainda é apenas parcialmente eficaz e pode ser prejudicada por efeitos colaterais indesejados. Portanto, muitas atividades de pesquisa pretendem melhorar a imunoterapia gerando novas vacinas candidatas e adjuvantes que aumentam a eficácia enquanto diminuem os efeitos adversos indesejados⁶.

Em recentes publicações, com base em uma extensa revisão de literatura, foram destacadas abordagens atuais inovadoras com objetivo de aumentar a segurança, mantendo ou mesmo aumentando a eficiência, melhorando os esquemas de tratamento na imunoterapia com alérgenos. Para aumentar a eficácia da imunoterapia, alérgenos foram acoplados a substâncias imunoestimulantes e novos adjuvantes foram introduzidos. Os alérgenos foram modificados para aumentar sua captação e apresentação. Moléculas hipoalergênicas foram desenvolvidas para melhorar o perfil de segurança das vacinas. Peptídeos derivados de alérgenos, alérgenos recombinantes, agonistas de receptores e outros adjuvantes dentre os quais destacamos os novos adjuvantes obtidos a partir do *Saccharomyces cerevisiae*^{7,8}.

O manano de *Saccharomyces cerevisiae* é um polissacarídeo que consiste em resíduos de manose derivados do fungo. O potencial do manano como adjuvante para o tratamento de diferentes doenças foi apresentado por estudos que demonstram maior maturação de células dendríticas (DC) e apresentação de antígenos, bem como respostas imunes obtidas com a conjugação do polissacarídeo^{9,10}. A conjugação de carboidratos a alérgenos é uma abordagem bem descrita para direcionar células apresentadoras de antígenos e tornar o alérgeno conjugado hipoalergênico¹¹.

O manano (*Saccharomyces cerevisiae*) foi usado em vários estudos para direcionar alérgenos para células apresentadoras de antígenos. Weinberger e cols. demonstraram que os conjugados de manano foram eficientemente absorvidos pelas DC *in vivo*, induzindo uma mudança da IgE para a produção de IgG¹¹. A estratégia conjuga os antígenos (de ácaros, pólenes de gramíneas, etc.) com uma fonte de carboi-

drato (manose) extraída da parede celular de uma levedura conhecida denominada *Saccharomyces cerevisiae* composta de três estruturas principais (manano, quitina e glucana), e encontra-se bem descrita na literatura atual¹².

O direcionamento de antígenos para DC para aumentar a captação celular tem o potencial de resultar em uma imunoterapia mais eficaz e eficiente. Antígenos acoplados ao manano de *Saccharomyces cerevisiae*, como fonte de manose, são adequados para este fim, uma vez que os receptores de ligação à manose são expressos nestas células¹².

Sistema APC - Células Dendríticas – CLRs

As preparações glicoconjugadas, ricas em manose de *Saccharomyces cerevisiae*, têm como alvo terapêutico as células dendríticas. São formulações que se beneficiam dos receptores de carboidratos presentes nas DC. São direcionadas aos agonistas das CLRs, nas quais o adjuvante atua tanto como um imunoestimulante quanto como um sistema vetor de entrega de antígenos – direcionando os alérgenos a uma maior absorção por DC.

Descritas por Ralph Steinmen, imunologista ganhador do prêmio Nobel 2011, as células dendríticas são as células apresentadoras de antígenos mais profissionais do sistema APC. Localizam-se em todo tecido linfóide, órgãos linfóides primário, secundário e no sangue. São responsáveis por iniciar e manter as respostas imunes¹³.

Antígenos glicoconjugados (*Saccharomyces cerevisiae*) representam vacinas adequadas à imunoterapia alérgeno-específica, com um crescente número de publicações importantes, e podem ser de extrema relevância para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas em outras doenças relacionadas à tolerância imunológica¹⁴. Induzem potentes anticorpos bloqueadores e são capturados por DC humanas muito mais eficientemente do que os antígenos nativos que dependem da internalização mediada por não integrina do receptor de manose e da célula dendrítica específica. Ativam as DC humanas para gerar células Treg FOXP3 funcionais através do PD-L1¹⁴. Esses efeitos do adjuvante podem ser explicados por sua capacidade de ativar receptores de Lectina do tipo C, receptores de reconhecimento de padrões normalmente expressos em DC¹⁴.

Os antígenos glicoconjugados formam um complexo antígeno-manose e estes complexos são, portanto,

mais facilmente capturados e internalizados. A partir deste momento, as células dendríticas, na presença da IL-10, ativam-se e transformam-se no fenótipo tolerogênico em direção à formação de uma nova população de células tolerantes Treg¹⁵. A glicoconjugação demonstrou promover uma geração de DC tolerogênicas com capacidade de induzir FOXP3, Tregs funcionais tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Observa-se que a presença de alúmen prejudica as propriedades tolerogênicas das vacinas alérgicas com antígenos glicoconjugados (*Saccharomyces cerevisiae*)¹⁶.

Antígeno-manose - Internalização e ativação

Embora existam evidências para a conjugação de carboidratos a alérgenos (glicoconjugação) e a fonte de *Saccharomyces cerevisiae* seja facilmente encontrada no Brasil, o uso do adjuvante rico em manose Manano (*Saccharomyces cerevisiae*) está vinculado a uma patente internacional (INMUNOTEK - Espanha). Entretanto, na parede celular do *Saccharomyces cerevisiae* existem outras estruturas de carboidratos como fonte de obtenção de manose, através da qual o princípio geral da glicoconjugação de antígenos à manose (*Saccharomyces cerevisiae*), pode ser transferido.

O *Saccharomyces cerevisiae* (nativo) preserva suas macroestruturas (chitina, glucana e manano). A estrutura da parede celular do *Saccharomyces cerevisiae* consiste principalmente em cadeias de resíduos de glucose e manoproteínas. Mesmo com alto grau de pureza, a fração betaglucana da levedura apresenta uma fração rica em manose, com cadeias curtas ou longas com alta concentração de manose. Desta forma, a glicoconjugação com esta fração do *Saccharomyces cerevisiae* é capaz de manter sua estrutura de carboidratos (manose, glicose) íntegra e suas propriedades tolerogênicas potencialmente associadas, com capacidade adjuvante para entrega direcionada do alérgenos para as células dendríticas.

Diferenciais, segurança e efeitos na imunoterapia

No passado, o esquema de polissacarídeos em imunoterapia com uso de uma das frações do *Saccharomyces cerevisiae* rica em manose foi objeto de estudo em trabalho de Oliveira CH & Binnotti RS¹⁷. No artigo, esta prática foi descrita como experimental, apesar dos autores considerarem a prática promissora.

Atualmente, estudos demonstram que os glicoconjugados (*Saccharomyces cerevisiae*) têm como alvo as DC via receptor de manose e DC-SIGN, aumentando a captação de alérgenos, aumentando a produção de IL-10 e a expressão de PD-L1 e promovendo a geração de células Treg específicas de alérgenos funcionais de FOXP3, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, que é prejudicado pelo alúmen adjuvante convencional¹⁶.

Em recente revisão foi demonstrado também que estes conjugados reprogramam a diferenciação de monócitos e geram DC tolerogênicas por meio de religação epigenética e metabólica. No geral, foram descobertos mecanismos moleculares sem precedentes, pelos quais estes glicoconjugados podem restaurar a tolerância a alérgenos durante a Imunoterapia alérgeno-específica¹⁸.

Conclusão e perspectivas futuras

Apesar dos esquemas com polissacarídeos, melhor descritos atualmente como antígenos glicoconjugados com manose de *Saccharomyces cerevisiae*, em imunoterapia tenham sido mal compreendidos no passado, hoje existem diversos estudos internacionais que balizam seu emprego na imunoterapia com alérgenos e uma nova e importante evolução no campo da imunoterapia, com benefícios superiores aos antígenos nativos.

Destaca-se na atual bibliografia, o papel fundamental das células dendríticas, que após capturarem e internalizarem os antígenos, se ativam no fenótipo tolerogênico em direção às células T – mecanismo fundamental da imunoterapia alérgeno-específica. Estudos demonstram benefícios na melhora da segurança e otimização do esquema terapêutico, bem como na maior promoção de células tolerantes (Treg)¹⁵.

Toda esta absorção das DC aumenta a biodisponibilidade, a absorção, melhorando o esquema posológico, com supressão de fase de indução e aplicações mais espaçadas, com intervalos a cada 5 semanas. Vacinas para alergia a pólen e ácaros já foram desenvolvidas, mas o mesmo conceito também está sendo estudado para outros alérgenos, inclusive o amendoim¹⁵.

Os antígenos glicoconjugados (*Saccharomyces cerevisiae*) representam, segundo seus autores, uma nova geração de vacinas alergênicas, otimizam a captação de alérgenos pelas DC, aumentam a bio-

disponibilidade das doses administradas, enquanto promovem respostas imunes seguras¹⁵.

À luz destas novas evidências, compreende-se a ação imunoestimulante e o sistema vetor de entrega de alérgenos às DC, potencializado pela glicoconjugação de antígenos ao adjuvante rico em manose de *Saccharomyces cerevisiae* e seu potencial de contribuição na inovação do campo da imunoterapia.

Referências

1. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:358-68.
2. Pfaar O, Bonini S, Cardona V, Demoly P, Jakob T, Jutel M, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. *Allergy*. 2018;73(Suppl104):5-23.
3. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int*. 2020 Oct;69(4):549-60. doi: 10.1016/j.alit.2020.08.002.
4. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:157-64.
5. Pereira VAR, Aun WCT, Mello JF. Mecanismos da imunoterapia alérgeno-específica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(3):257-62.
6. Schülke S, Vieths S. Dendritic cell targeting with C-type lectins for improvement of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;138(2):568-70.
7. Pfaar O, Creticos PS, Kleine-Tebbe J, Canonica GW, Palomares O, Schülke S. One Hundred Ten Years of Allergen Immunotherapy: A Broad Look Into the Future. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 May;9(5):1791-803. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.067. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Oct;9(10):3851. PMID: 33966868.
8. Komlósi ZI, Kovács N, Sokolowska M, van de Veen W, Akdis M, Akdis CA. Highlights of Novel Vaccination Strategies in Allergen Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 Feb;40(1):15-24. doi: 10.1016/j.iac.2019.09.010.
9. Sheng KC, Pouniotis DS, Wright MD, Tang CK, Lazoura E, Pietersz GA, et al. Mannan derivatives induce phenotypic and functional maturation of mouse dendritic cells. *Immunology*. 2006 Jul;118(3):372-83. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02384.x.
10. Tada H, Nemoto E, Shimauchi H, Watanabe T, Mikami T, Matsumoto T, et al. *Saccharomyces cerevisiae*- and *Candida albicans*-derived mannan induced production of tumor necrosis factor alpha by human monocytes in a CD14- and Toll-like receptor 4-dependent manner. *Microbiol Immunol*. 2002;46(7):503-12.
11. Weinberger EE, Himly M, Myschik J, Hauser M, Altmann F, Isakovic A, et al. Generation of hypoallergenic neoglycoconjugates for dendritic cell targeted vaccination: a novel tool for specific immunotherapy. *J Control Release*. 2013 Jan 28;165(2):101-9.
12. Manzano AI, Javier Cañada F, Cases B, Sirvent S, Soria I, Palomares O, et al. Structural studies of novel glycoconjugates from polymerized allergens (allergoids) and mannans as allergy vaccines. *Glycoconj J*. 2016 Feb;33(1):93-101. doi: 10.1007/s10719-015-9640-4.
13. Bona C, Bot A. The 2011 Nobel Prize - honoring the memory of Dr. Ralph Steinman. *Int Rev Immunol*. 2011 Oct-Dec;30(5-6):233-4. doi: 10.3109/08830185.2011.630972.

14. Sirvent S, Soria I, Cirauqui C, Cases B, Manzano AI, Diez-Rivero CM, et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to nonoxidized mannan enhance allergen uptake and induce functional regulatory T cells through programmed death ligand 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;138(2):558-67.e11
15. Benito-Villalvilla C, Soria I, Subiza JL, Palomares O. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to mannan. *Allergo J Int*. 2018;27(8):256-262. doi: 10.1007/s40629-018-0069-8.
16. Benito-Villalvilla C, Soria I, Pérez-Diego M, Fernández-Caldas E, Subiza JL, Palomares O. Alum impairs tolerogenic properties induced by allergoid-mannan conjugates inhibiting mTOR and metabolic reprogramming in human DCs. *Allergy*. 2020 Mar;75(3):648-659. doi: 10.1111/all.14036.
17. Oliveira CH, Binotti RS. Uso de polissacarídeos em esquemas de imunoterapia. *Rev bras alerg imunopatol*. 2002;25(6):200-3.
18. Benito-Villalvilla C, Pérez-Diego M, Angelina A, Kisand K, Rebane A, Subiza JL, et al. Allergoid-mannan conjugates reprogram monocytes into tolerogenic dendritic cells via epigenetic and metabolic rewiring. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jan;149(1):212-22.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2021.06.012.

Conflitos de interesse: a autora Maria Angela Vigoritto declara não haver conflito de interesse. O autor Gustavo Pradez é CEO e Diretor-Presidente da IMUNO Center.

Correspondência:
Maria Angela Vigoritto
E-mail: maavigoritto@terra.com.br

Testes de provocação para urticárias crônicas induzidas: a experiência de um centro de referência e excelência em urticária - UCARE

*Provocation tests for chronic inducible urticaria:
the experience of a urticaria center of reference and excellence*

Guilherme Gomes Azizi¹, Sérgio Duarte Dortas-Junior¹, Rossy Moreira Bastos-Junior¹,
Alfeu Tavares França¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹

RESUMO

Introdução: A urticária é determinada pela ativação de mastócitos que se apresenta por urticas, angioedema ou ambos. A urticária é classificada de acordo quanto a sua duração, em duas formas: aguda (UA < 6 semanas) e crônica (UC > 6 semanas). A UC compreende Urticária Crônica Espontânea (UCE) e Urticárias Crônicas Induzidas (UCInd). Entre as UCInd estão o dermatografismo, urticária por pressão tardia (UPT), frio, calor, solar, aquagênica, colinérgica e urticária/angioedema vibratório. As UCInd podem ser diagnosticadas por meio da história clínica, exame físico e da reprodução das lesões através dos testes de provocação. **Objetivo:** Descrever o perfil dos testes de provocação positivos para UCInd realizados em um Centro de Referência e Excelência em Urticária (GA²LEN UCARE). **Métodos:** Foram avaliados, retrospectivamente, os resultados dos testes de provocação para UCInd, realizados de dezembro de 2017 a setembro de 2021, de 114 pacientes que apresentavam história sugestiva de uma ou mais UCInd. **Resultados:** Dos 114 pacientes avaliados, oitenta e oito (77%) eram do sexo feminino e 26 (23%) do masculino. Foram diagnosticados, através de testes de provocação positivos: 65 dermatogramas (FricTest[®] e/ou dermatômetro); 23 UPT (23 diagnosticados com o uso do dermatômetro e 11 também confirmados através do teste de Warin); 11 urticárias ao frio (temperaturas iguais ou inferiores a 27 °C) e 3 urticárias ao calor (temperaturas iguais ou superiores a 38 °C), todos diagnosticados com o TempTest[®] versão 4.0; 4 urticárias colinérgicas, diagnosticadas através do Teste Modificado para Urticária Colinérgica - HUCFF-UFRJ e 1 urticária vibratória. Nenhum paciente apresentou teste positivo para urticária solar ou aquagênica. Sete pacientes foram negativos. **Conclusão:** Os testes de provocação, através do estímulo direto e seguro com o desencadeante, permitem ao médico avaliador e ao paciente a compreensão e a confirmação do estímulo causador da enfermidade em questão e seus limiares.

Descritores: Urticária crônica, urticária, angioedema, alergia e imunologia.

ABSTRACT

Introduction: Urticaria is determined by mast cell activation that presents as wheals, angioedema, or both. Urticaria is classified according to its duration into two forms: acute (< 6 weeks) and chronic (> 6 weeks). Chronic urticaria includes chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria. Chronic inducible urticarias include dermatographism, delayed pressure urticaria, cold, heat, solar, aquagenic, cholinergic, and vibratory urticaria/angioedema. Chronic inducible urticaria can be diagnosed through clinical history, physical examination, and the reproduction of lesions through provocation tests. **Objective:** To describe the profile of positive provocation tests for chronic inducible urticaria performed at an urticaria center of reference and excellence (GA²LEN UCARE). **Methods:** We retrospectively evaluated the results of provocation tests performed between December 2017 and September 2021 in 114 patients with a history suggestive of one or more types of chronic inducible urticaria. **Results:** The sample included 88 (77%) female and 26 (23%) male patients. The following were diagnosed through positive provocation tests: 65 cases of dermatographism (FricTest[®] and/or dermatographometer); 23 cases of delayed pressure urticaria (all diagnosed with a dermatographometer and 11 confirmed with the Warin test); 11 cases of cold urticaria (temperatures ≤ 27°C) and 3 cases of heat urticaria (temperatures ≥ 38°C), all diagnosed with TempTest[®] 4.0; 4 cases of cholinergic urticaria, all diagnosed with the Modified Test for Cholinergic Urticaria-HUCFF-UFRJ, and 1 case of vibratory urticaria. No patient tested positive for solar or aquagenic urticaria. Seven patients have been negative. **Conclusion:** Provocation tests, which use direct and safe stimuli as triggers, allow physicians and patients to confirm the disease's causative stimulus and its thresholds.

Keywords: Chronic urticaria, urticaria, angioedema, allergy and immunology.

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 09/07/2022, aceito em: 19/09/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):504-10.

Introdução

A urticária é uma doença determinada pela ativação de mastócitos que se apresenta por urticas, angioedema ou ambos¹. A urticária é classificada de acordo quanto a sua duração em duas formas: aguda (UA) e crônica (UC). A UC é caracterizada pela persistência dos sintomas por 6 semanas ou mais. A UC compreende urticária crônica espontânea (UCE) e urticárias crônicas induzidas (UCInd), que incluem as urticárias físicas e não físicas¹⁻³.

As UCInd são definidas como um grupo de doenças caracterizadas por urticas e/ou angioedema reproduzíveis após estímulos externos. Entre eles estão o dermatografismo, urticária por pressão tardia (UPT), frio, calor, solar, aquagênica, colinérgica e urticária/angioedema vibratório^{2,3}.

A prevalência de urticárias físicas (UF) em adultos varia de 20% a 30% entre os casos de urticária, e 6,2-25,5% em crianças. Estima-se que as UF estejam presentes em até 5% da população geral. As UF estão presentes dentre 10 a 50% dos pacientes com UC, sendo mais comum, em nosso meio, o dermatografismo sintomático e a UPT⁴. Pacientes com UCE com um componente de UF, comumente, apresentam pior prognóstico e maior duração da doença^{5,6}.

As UCInd podem ser diagnosticadas por meio da história clínica, exame físico e da reprodução das lesões através dos testes de provocação⁷.

O dermatografismo é a UCInd mais frequente entre a população geral (2-5%) e é responsável por 30-50% dos casos de UF². Este tipo de UF caracteriza-se pela ocorrência de urticas após uma pressão ou fricção localizada sobre a pele, manifestando-se, principalmente, após ato de coçar ou esfregar, desenvolvendo lesões pruriginosas localizadas^{8,9}.

Alguns instrumentos como o dermatômetro calibrado para pressões entre 20 e 160 g/mm² (196-1569 kPa) e o Fric Test® (Moxie, Berlin, Alemanha), um dispositivo de plástico com quatro pontas (3,0, 3,5, 4,0 e 4,5 mm de comprimento, respectivamente) foram desenvolvidos para testar o dermatografismo e determinar o limiar sintomático. Além destes, objetos lisos e rombos, como por exemplo a ponta de uma caneta esferográfica fechada ou de uma espátula, podem ser aplicados em região volar de antebraço ou superior do dorso¹⁰.

Os estudos descrevem uma baixa prevalência da UPT, ocorrendo em menos de 5% de todos os casos de UCInd¹¹. Os pacientes com UPT desenvolvem urtica e/ou angioedema após 4 a 6 horas

de exposição da pele a um estímulo de pressão sustentado. As lesões podem surgir em até 12-24 horas, as quais podem durar até 72 horas^{12,13}. A reação, geralmente, não está associada com prurido, mas pode ser acompanhada por uma sensação de dor e/ou queimação. É fundamental diferenciar o dermatografismo sintomático e a UPT, sendo a temporalidade no surgimento das lesões uma das características que diferenciam estas UCInd. Outra característica é o caráter doloroso e não pruriginoso da UPT. Cabe ressaltar que estas formas podem estar associadas^{14,15}.

Os testes de provocação para avaliar UPT têm como objetivo simular pressão suficiente, durante um tempo indicado e sustentado sobre a pele, para que a reação ocorra e possa ser analisada em tempos estipulados. Os métodos de teste incluem o apoio de alças com pesos sobre o ombro, aplicação de hastes com peso posicionadas verticalmente sobre a pele e sobre anteparo em região dorsal, coxa ou antebraço, ou o uso do dermatômetro⁷.

A urticária ao frio é definida pelo surgimento de urticas após exposição ao frio, seja por objetos sólidos, ar ou líquidos frios. As lesões são causadas pela liberação de histamina, leucotrienos e outros mediadores pró-inflamatórios dos mastócitos^{2,5,16}. Segundo alguns autores, a urticária ao frio é a segunda forma mais comum de urticária induzida física. Sua incidência anual é estimada em 0,05%. Sua frequência varia entre 5-30%, predominando no sexo feminino (2:1), sendo a faixa etária mais acometida entre 20-30 anos^{2,17,18}.

As lesões geralmente são limitadas ao local de contato com o frio (urticas e angioedema), porém podem ser generalizadas e acompanhadas por manifestações sistêmicas, inclusive com evolução para insuficiência respiratória aguda e anafilaxia. Estas ocorrem, principalmente, em situações como carregar objetos refrigerados, nadar em água gelada, permanecer ou entrar em ambiente refrigerado¹⁹.

Os métodos de provocação para urticária ao frio incluem o clássico “teste do cubo do gelo” e o TempTest®⁷.

A urticária ao calor é uma forma rara de UCInd caracterizada por urticas que surgem logo após a exposição ao calor. Devido a sua raridade não existem dados robustos sobre sua prevalência. A maioria dos casos ocorre em mulheres (82%). A idade do início da urticária de calor é, em média, de 34,4 ± 19,5 anos, variando de 4 a 78 anos²⁰.

Pode se apresentar sob duas formas: localizada e generalizada, na dependência da limitação da reação na área da pele diretamente exposta ou acometimento de áreas distantes, respectivamente²¹.

As urticas surgem 2-15 minutos após a exposição e podem persistir até por aproximadamente 1-3 horas. Pode ocorrer sensação de queimação no local das lesões. Alguns pacientes podem apresentar manifestações sistêmicas como síncope, fadiga, náuseas, vômitos, dor abdominal, febre e dispneia. Este quadro ocorre, particularmente, se as áreas acometidas forem extensas. Os métodos de provocação para urticária ao calor incluem o clássico “teste do cubo do gelo” e o TempTest^{®7,22}.

Pacientes com urticária solar desenvolvem urticas rapidamente após a exposição da pele à luz solar (UVA, 320-400 nm; ou comprimentos de onda visíveis, 400-600 nm). Com menor frequência, as lesões são induzidas por UVB, 280-320 nm ou radiação infravermelha, > 600 nm. A urticária solar representa 7% de todas as fotodermatoses. A prevalência desta UCInd varia entre 0,4-0,5% dos pacientes com UC^{7,23,24}.

É classificada em dois tipos: o tipo I ocorre em pacientes com precursores no soro, plasma ou fluido de tecido cutâneo que se torna fotoalergênico e, uma vez ativado pelo comprimento de onda apropriado, se liga a autoanticorpos IgE ligados aos receptores de IgE, resultando em desgranulação de mastócitos e liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios. O tipo II também é mediado por IgE, porém os precursores são encontrados tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com urticária solar^{5,25}.

O diagnóstico de urticária solar é feito testando o indivíduo para vários comprimentos de luz para simular a provocação da urticária⁷.

Pacientes com urticária/angioedema vibratório apresentam prurido e urticas minutos após a pele expor-se a estímulos vibratórios, como por exemplo, pilotar motocicletas, cavalgar ou praticar *mountain bike*, uso de britadeira, cortador de grama e tocar instrumentos musicais, como guitarra. Este subtipo de urticária pode ser familiar, com herança autossômica dominante. Sua prevalência é de aproximadamente 0,1% dos pacientes com UC. A urticária vibratória pode ser testada por provocação padronizada através da utilização do vórtex misturador^{2,7,10}.

A urticária aquagênica é uma condição rara, desencadeada pelo contato com água, independentemente da sua temperatura. Aproximadamente, 30 minutos após o contato com a água, os pacientes

desenvolvem urticas com 1-2 mm. Em sua maioria são casos isolados, entretanto, foram relatados casos familiares^{26,27}.

Sua fisiopatogenia não é bem compreendida, todavia, existe evidência de que a água atuaria como transportador de um antígeno epidérmico, capaz de ativar mastócito^{28,29}. O teste de provocação para urticária aquagênica consiste no uso de compressa embebida em água com temperaturas próximas à corporal⁷.

A primeira descrição da urticária colinérgica foi feita por Duke, em 1924⁹, sendo caracterizada pelo surgimento de lesões micropapulares, relacionadas à elevação da temperatura corporal, a partir de exercício físico ou aplicação local de calor, além do estresse emocional, comidas picantes ou bebidas quentes. As lesões possuem, aproximadamente, entre 1 e 3 mm, localizando-se em tronco e membros superiores^{7,30,31}.

A urticária colinérgica é mais comum entre a segunda e terceira décadas de vida. Além disso, sua prevalência está entre 4-11% da população geral³².

Foram propostos quatro subtipos de urticária colinérgica baseados na patogênese e em características clínicas: o primeiro tipo remete à urticária colinérgica relacionada à alergia ao suor e sem angioedema, com possível hipersensibilidade ao suor após extravasamento deste dos ductos; o segundo é denominado urticária colinérgica tipo folicular com teste cutâneo de soro autólogo positivo, o qual possui como hipótese a ativação de mastócitos através da acetilcolina e/ou de antígenos específicos localizados na epiderme, induzindo urticária ao redor dos folículos; o terceiro urticária colinérgica com angioedema palpebral e o quarto tipo, sendo denominado como urticária colinérgica com anidrose adquirida e/ou hipoidrose³³.

As lesões tendem a durar de 15 a 60 minutos e podem estar associadas ao angioedema local. Na suspeita de urticária colinérgica é importante diferenciá-la da anafilaxia induzida pelo exercício, urticária aquagênica, urticária adrenérgica e urticária colinérgica induzida pelo frio^{33,34}.

Recentemente relatamos um caso no qual foi realizado teste para urticária colinérgica utilizando um lance de escada (13 degraus) e parâmetros similares a protocolo padronizado, anteriormente descrito. Foi utilizado um frequencímetro (Polar F11[®]) para aferição e controle da frequência cardíaca (FC). O paciente foi instruído a realizar subidas e descidas de modo

a elevar sua FC em 15 bpm por 5 minutos, sendo intensificadas, buscando 90 bpm a mais do que o valor basal, após 30 min. Após 15 min e 45 bpm do valor basal, surgiram micropápulas e eritema em face, tórax e membros, sendo o teste positivo em exercício leve (57% da FC Máx)³⁵.

As UCInd são patologias que visivelmente alteram a qualidade de vida do paciente, principalmente devido às limitações à exposição ao ambiente, muitas vezes, laboral³⁶.

Assim, o objetivo deste estudo é descrever o perfil dos testes de provocação positivos para UCInd realizados em um Centro de Referência e Excelência em Urticária (GA²LEN UCARE).

Métodos

Foram avaliados, retrospectivamente, os resultados dos testes de provocação para UCInd realizados de dezembro de 2017 a setembro de 2021, de 114 pacientes que apresentavam história sugestiva de uma ou mais UCInd.

Resultados

Dos 114 pacientes avaliados, 88 (77%) eram do sexo feminino, e 26 (23%) do masculino. Foram diagnosticados, através de testes de provocação positivos, as seguintes formas de UCInd: 65 dermo-

grafismos (Fric Test® e/ou dermatômetro); 23 UPT (23 diagnosticados com o uso do dermatômetro e 11 também confirmados através do Teste de Warin); 11 urticárias ao frio (temperaturas iguais ou inferiores a 27 °C) e 3 urticárias ao calor (temperaturas iguais ou superiores a 38 °C), todos diagnosticados com o TempTest® versão 4.0; 4 urticárias colinérgicas, diagnosticadas através do Teste Modificado para Urticária Colinérgica – HUCFF-UFRJ e 1 urticária vibratória. Nenhum paciente apresentou teste positivo para urticária solar e urticária aquagênica (Figura 1).

Identificamos associações entre diferentes tipos de UCInd em 17 pacientes testados neste período, sendo estas 11 dermatômetro e UPT, 4 associações entre UPT e urticária ao frio, 1 associação entre urticária colinérgica e urticária vibratória, e 1 associação tripla de dermatômetro, UPT e urticária ao calor (Figura 2). Sete pacientes foram negativos.

Discussão

As UCInd são patologias que visivelmente alteram a qualidade de vida do paciente, principalmente devido às limitações ao ambiente, muitas vezes laboral, do indivíduo.

Nossos dados corroboram achados de outros estudos epidemiológicos de maior prevalência das UCInd no sexo feminino (2:1), todavia, a prevalência no sexo feminino em nossa amostra foi superior (4:1) aos dados publicados.

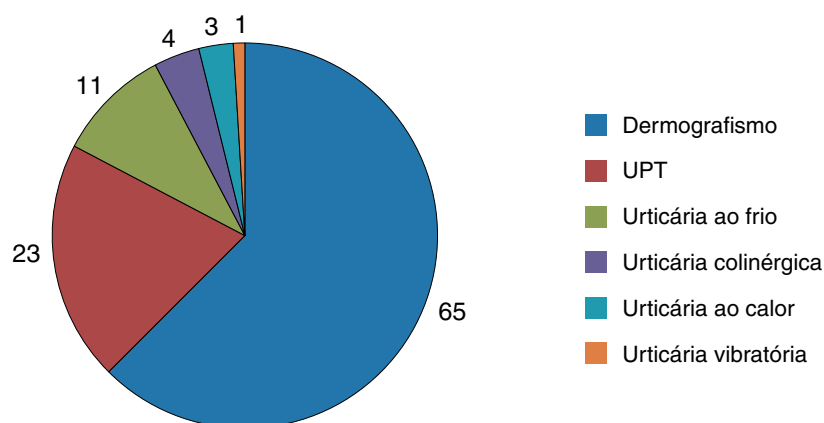
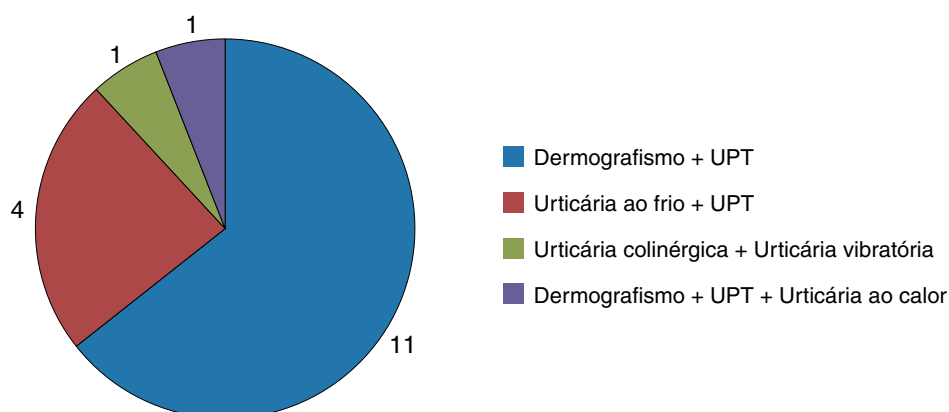


Figura 1
Testes de provocação positivo

**Figura 2**

Associações entre UCInd diagnosticadas através de testes de provocação específicos

A prevalência das UCInd é variável, sendo o dermatografismo (10-50%) e urticária ao frio (5-30%) relatados como os mais prevalentes, e a UPT dentre 5% das UCInd. Em nossa amostra, observamos uma prevalência maior que as relatadas anteriormente de dermatografismo (60%) e UPT (21%); e prevalência semelhante, todavia próxima ao limite inferior, em relação à urticária ao frio (9%).

Dados sobre a prevalência da urticária ao calor são raros. Na amostra avaliada identificamos 3 casos (2,7%) entre os 114 testes realizados.

Em relação às urticárias definidas pela exposição a variações térmicas (frio e calor), devemos analisar criteriosamente o porquê destes achados. A urticária ao frio com seus valores próximos aos inferiores em relação à literatura e a urticária ao calor no sentido oposto. Desta forma, a localização do Brasil e, especificamente, o local de residência da população estudada, sendo uma região de clima subtropical, nos remete à seleção natural positiva em relação ao calor, e negativa em relação ao frio.

A urticária colinérgica com sua prevalência na população geral entre 4 e 11%, foi identificada em 4 indivíduos (3,5%), o que apresenta-se próximo dos dados da literatura. Novamente, a condição climática local nos remete ao fato da prática de esportes e atividades laborais ao ar livre expor consideravelmente mais a população à elevação da temperatura corporal, e por consequência, aos sintomas desta

UCInd. Todavia, devemos nos indagar em relação ao baixo diagnóstico preciso da urticária colinérgica e o encaminhamento ao especialista, o qual é essencial no manejo posterior destes casos.

A urticária vibratória, assim como a colinérgica, foi identificada por apenas 1 teste positivo na amostra estudada, o que está intimamente de acordo com outros estudos, pois esta UCInd é rara, com prevalência < 1%.

Não é comum que um indivíduo apresente mais de uma forma de UCInd, porém pudemos observar em nossa amostra a apresentação de 17 associações entre UCInd, inclusive um paciente com uma apresentação de três formas de UCInd.

Estas diferenças entre as prevalências e as associações descritas entre as diferentes UCInd devem ser vistas criteriosamente, já que o Hospital Universitário no qual foram realizados os testes de provocação possui caráter terciário, e, consequentemente, maior número de encaminhamentos a especialistas.

Com relação à inconformidade entre os dois métodos utilizados para o diagnóstico de UPT em nosso serviço, observou-se uma maior acurácia no uso do dermatômetro (23) em relação ao Teste de Warin (11). Acreditamos que esta discrepância esteja associada à padronização do último método, pois não existem estudos robustos, já aquele possui cálculos precisos voltados à pressão adequada para o estímulo específico, como descrito anteriormente.

Conclusão

Os testes de provocação, através do estímulo direto e seguro com o desencadeante, permitem ao médico avaliador e ao paciente a compreensão e a confirmação do estímulo causador da enfermidade em questão e seus limiares. Desta forma, estimular o uso dos métodos disponíveis e validados para o diagnóstico e acompanhamento adequado das UCInd é de valor inestimável para a boa assistência médica.

São necessários novos estudos que avaliem a prevalência de UCInd na população local, além e estudos com o objetivo de desenvolver novas técnicas para provocação custo-efetivas.

Referências

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-414.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016 Jun;71(6):780-802. doi: 10.1111/all.12884.
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):734-66. doi: 10.1111/all.15090.
- Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact. *Hautarzt*. 2010 Sep;61(9):750-7.
- Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of Physical Urticarias and Testing Methods. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Aug;17(8):51.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):387-91.
- Dortas SDJ, Azizi GG, Sousa ACM, Lupi O, França AT, Valle SOR. Urticárias crônicas induzidas: atualização do tema. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(3):305-16.
- Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:225-46.
- Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents (light, cold, heat, freezing, burns, mechanical irritation, and physical and mental exertion). *J Am Med Assoc*. 1924;83(1):3-9.
- Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of Physical Urticarias and Testing Methods. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Aug;17(8):51. doi: 10.1007/s11882-017-0722-1.
- Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Charoenpipatsin N, Maurer M. Delayed Pressure Urticaria: A Systematic Review of Treatment Options. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):2035-49.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.004.
- Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol*. 1989;120:403-8.
- Ryan TJ, Shim-Young N, Turk JL. Delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol*. 1968;80:485-90.
- Lawlor F. Cellular, molecular and therapeutic aspects of the physical urticarias. MD theses, 1990.
- Black AK, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Nov;21(6):424-6.
- Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1) - antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):1095-9.
- Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007 May;32(3):241-5.
- Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1405-11.
- Sánchez JM, Ramírez RH, Tamayo LM, Chinchilla CF, Cardona R. Urticaria por frío: serie de casos y revisión del tema [Cold urticaria: case series and literature review]. *Biomedica*. 2011 Jun;31(2):168-77.
- Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):473-8.
- Doeglas HM, Rijntjes WJ, Schröder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol*. 1986 Mar;114(3):311-8.
- Rodriguez-Valle S, Azizi G, Duarte-Dortas S Jr. TempTest®: un instrumento de precisión en las urticarias físicas. *Rev Alerg Mex*. 2021 Jan-Mar;68(1):2-6.
- Jong CT, Finlay AY, Pearse AD, Kerr AC, Ferguson J, Benton EC, et al. The quality of life of 790 patients with photodermatoses. *Br J Dermatol*. 2008 Jul;159(1):192-7.
- Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: an uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20:101-4.
- Pérez-Ferriols A, Barnadas M, Gardeazábal J, de Argila D, Carrascosa JM, Aguilera P, et al. Solar urticaria: Epidemiology and clinical phenotypes in a Spanish series of 224 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Mar;108(2):132-9.
- Seize MB, Ianhez M, de Souza PK, Rotta O, Cestari CS. Familial aquagenic urticaria: report of two cases and literatura review. *An Bras Dermatol*. 2009;84:530-3.
- Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic urticaria. Contact sensitivity reaction to water. *JAMA*. 1964;189:895-8.
- Czarnetzki BM, Bretholt KH, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15:623-7.
- Sibbald RG, Black AK, Eady RA, James M, Greaves MW. Aquagenic urticaria: evidence of cholinergic and histaminergic basis. *Br J Dermatol*. 1981;105(3):297-302.
- Czarnetzki BM. Ketotifen in cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:138-9.
- Illig L. On the pathogenesis of cholinergic urticaria. I. Clinical observations and histological studies. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967;229:231-47.
- Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1119-30. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007.
- Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res*. 2018 Feb;28(1):103-13.

34. Kawakami Y, Gokita M, Fukunaga A, Nishigori C. Refractory case of adrenergic urticaria successfully treated with clonazepam. *J Dermatol.* 2015;42(6):635-7.
35. Azizi GG, Ontiveros CM, Zylbersztejn SRS, Dortas Junior SD, Valle SOR. Teste de urticária colinérgica modificado e teste de urticária vibratória em hospital universitário. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(Supl 1):S209.
36. Dortas-Jr SD, Azizi GG. Síndromes imunológicas e alérgicas induzidas ou exacerbadas por exercício: o que o profissional de saúde do exercício precisa? *Rev Bras Fisiol Exerc.* 2021;20(3):388-402. doi: 10.33233/rbfex.v20i3.4562.

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

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

Combinação fluticasona e azelastina intranasal no tratamento de adolescentes com rinite alérgica de difícil controle

Combination of intranasal fluticasone and azelastine for difficult-to-control allergic rhinitis in adolescents

Gustavo Falbo Wandalsen¹, Carolina Boarini Albuquerque¹, Fernanda Pontin Calvo¹, Daniela Tartari Cunha¹, Luana Cézar Medeiros¹, Dirceu Solé¹

RESUMO

Introdução: A rinite alérgica (RA) tem prevalência elevada e é responsável por impacto significativo da qualidade de vida destes pacientes, refletindo-se negativamente no desempenho escolar, na vida social ou no trabalho. A associação de propionato de fluticasona e cloridrato de azelastina (PF-AZE) tem sido recomendada no tratamento de pacientes com rinite alérgica de difícil controle. **Objetivo:** Avaliar a resposta ao tratamento com PF+AZE administrado a crianças e adolescentes com RA persistente moderada-grave (RAPMG) de difícil controle. **Métodos:** Ensaio clínico aberto não controlado prospectivo com intervenção terapêutica em que participaram adolescentes (n = 65) com RAPMG de difícil controle acompanhados em ambulatório especializado. **Resultados:** Houve melhora estatisticamente significativa de todas as variáveis estudadas, o que mostrou melhor controle da rinite com a combinação PF+AZE. Utilizando-se a diferença mínima clinicamente importante como parâmetro de avaliação, 83% dos pacientes tiveram melhora da doença. Não houve relato de evento adverso grave, gosto amargo foi relatado por 38,5% dos pacientes e dois interromperam o esquema por evento adverso. **Conclusão:** A combinação PF+AZE foi bem tolerada, segura e eficaz no tratamento de pacientes com RAPMG. Eventos adversos locais foram os mais comumente relatados.

Descritores: Rinite alérgica, corticosteroides, obstrução nasal.

ABSTRACT

Introduction: Allergic rhinitis has a high prevalence and is responsible for a significant impact on the quality of life of affected individuals, reflecting negatively on school performance, social life, and work. An association of fluticasone propionate and azelastine hydrochloride (PF+AZE) has been recommended for patients with difficult-to-control allergic rhinitis. **Objective:** To evaluate treatment response to PF+AZE in adolescents with difficult-to-control moderate/severe persistent allergic rhinitis (MSPAR). **Methods:** This was a prospective, open-label, uncontrolled clinical trial for a therapeutic intervention in adolescents with difficult-to-control MSPAR treated at a specialized outpatient clinic. **Results:** There was significant improvement in all studied variables, showing better MSPAR control with PF+AZE. Using the clinically important minimum difference as an evaluation parameter, 83% of the patients improved. There were no reports of serious adverse events; a bitter taste was reported by 38.5% of patients, and 2 discontinued use due to an adverse event. **Conclusion:** PF+AZE was a well-tolerated, safe, and effective treatment for MSPAR. The most commonly reported adverse events were local.

Keywords: Allergic rhinitis, steroids, nasal obstruction.

Introdução

A rinite alérgica (RA) é doença inflamatória da mucosa de revestimento da cavidade nasal, frequente, e cujas manifestações clínicas podem ter grande

impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes acometidos, além de comprometerem negativamente o sono, o desempenho escolar ou laboral e a vida

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

Submetido em: 26/07/2022, aceito em: 22/09/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):511-8.

social, entre outros¹. No Brasil, estudo epidemiológico identificou ser a prevalência de RA variável entre 25% e 30% entre crianças e adolescentes².

Para o tratamento farmacológico da RA estão disponíveis: anti-histamínicos H1 tópicos ou orais, corticosteroides intranasais (CEI), antagonistas de receptores de leucotrieno, e, ocasionalmente, corticosteroides orais^{1,3,4}.

Os CEI são os medicamentos mais efetivos e seguros no controle da inflamação alérgica e da RA, quando administrados em doses recomendadas em adultos e crianças, para o tratamento de formas persistentes. Entretanto, pacientes com formas graves podem permanecer sintomáticos mesmo em tratamento combinado de CEI e outro medicamento de controle^{1,3,4}.

Recentemente foi disponibilizada a combinação de CEI (propionato de fluticasona) e anti-histamínico (cloridrato de azelastina) (PF+AZE) para uso tópico intranasal em pacientes com RA persistente moderada-grave (RAPMG)⁵, e que posteriormente foi estendido a todas as formas de RA, independentemente do tipo e gravidade^{1,6,7}.

O emprego da combinação PF+AZE quando comparado ao da fluticasona isolada em pacientes com RA, mostrou ser a combinação clinicamente mais efetiva no controle dos sintomas desde o primeiro dia de tratamento, e que se manteve durante o ano de seguimento⁸. Neste estudo, 75% dos pacientes tratados com PF+AZE obtiveram redução dos sintomas, impacto positivo na qualidade de vida e na adesão ao tratamento. Além disso, observou-se boa tolerância e baixa incidência de eventos adversos, à semelhança do ocorrido com a fluticasona isolada⁸. Desse modo, a combinação PF+AZE passou a ser recomendada a pacientes com RAPMG, maiores de seis anos de idade, que não tinham a doença controlada^{1,9}.

Assim, foram objetivos, deste estudo de vida real, avaliar a resposta ao tratamento com PF+AZE intranasal, por quatro semanas, em adolescentes com RAPMG não controlada apesar de estarem sendo tratados de modo efetivo.

Métodos

Participaram do estudo aberto e não controlado adolescentes (12 a 20 anos) com RAPMG não controlada acompanhados há pelo menos seis meses em ambulatório especializado. O diagnóstico de RA foi feito por médico alergista¹ e a sensibilização

alérgica confirmada por IgE sérica específica e/ou teste cutâneo de leitura imediata positivos (diâmetro médio da pápula de induração igual ou maior de 3 mm além do controle negativo)¹⁰, a pelo menos um aeroalérgeno (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana*, epitélio gato, cão, mix de polens, mix de fungos).

Todos os adolescentes tinham RAPMG não controlada (opinião médica), pois permaneciam com sintomas apesar de tratamento com CEI e/ou anti-histamínico oral.

Pacientes com diagnóstico de asma não controlada, má formação anatômica da via aérea superior, doenças sistêmicas, déficit cognitivo, em vigência de infecção respiratória ou nas últimas três semanas, uso de corticosteroide sistêmico nos últimos 30 dias e/ou imunoterapia alérgeno-específica ou em tratamento com imunossupressores não foram incluídos no estudo.

Uma vez admitidos, o esquema de tratamento em uso foi suspenso, e os pacientes iniciaram novo esquema terapêutico com a combinação de dose fixa de PF (50 µg/jato) e AZE (137 µg/jato) intranasal (1 jato/narina duas vezes ao dia) por 30 (± 5) dias.

Ao início e ao final do estudo foram mensurados: escore de sintomas nasais (ESN), escore de sintomas extranasais (ESEN), questionário de controle da rinite RCAT (*Rhinitis Control Assessment Test*), escala visual analógica (VAS) sobre melhora nasal e pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN).

O ESN foi calculado pela soma das notas dadas pelos adolescentes para: obstrução nasal, prurido nasal, coriza, espirros e gotejamento pós-nasal quantificados em sua intensidade com notas que variaram de 0 (ausente) a 3 (intenso), referentes à última semana¹¹. Dessa forma, o ESN variou entre 0 e 15 pontos, e a rinite foi classificada em leve (0 a 4 pontos), moderada (5 a 10 pontos) ou grave (11 a 15 pontos)¹¹. O ESEN (0 a 12 pontos) foi calculado de forma semelhante para os seguintes sintomas: prurido ocular, lacrimejamento, hiperemia ocular e prurido faríngeo¹¹.

O RCAT, instrumento autoaplicável, traduzido e validado para o português (cultura brasileira)¹² é composto por seis perguntas referentes aos sintomas vivenciados na última semana, e cada questão é pontuada, segundo a frequência de relato, em: 5 para nunca, 4 para raramente, 3 para às vezes, 2 para frequentemente, e 1 para muito frequentemente.

A somatória de todas as perguntas fornece o escore total, sendo que os com escore total ≤ 22 foram classificados como não controlados¹².

A avaliação do controle dos sintomas nasais na última semana foi obtida também pela VAS (0 = nenhum incômodo a 100 mm incômodo máximo)¹³. A avaliação objetiva da função nasal foi realizada pela mensuração do pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN; Clement Clark®, UK) em litros por minuto (L/min), sendo considerado o melhor valor obtido de três medições, desde que sem diferença superior a 10%¹⁴.

A opinião médica sobre o controle da rinite alérgica (controlada, parcialmente controlada ou não controlada) foi registrada ao início e ao final do estudo. A presença de eventos adversos foi questionada na avaliação final do estudo.

A resposta clínica individual para cada desfecho foi definida de acordo com a diferença mínima clinicamente importante (MCID), sendo de 23 mm para a VAS¹³; 3,0 pontos para o RCAT⁵; 4,5 pontos para o ESN¹⁵; 3,6 pontos para o ESEN¹³; e de 20 L/min para o PFIN¹⁶.

As diferenças médias dos valores obtidos ao início e ao final do estudo foram comparadas pelo teste *t* de Student para amostras pareadas. Fixou-se em 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Foram incluídos no estudo 71 adolescentes, sendo que seis não retornaram na visita final e dois abandonaram o tratamento por evento adverso. A média de idade dos 63 adolescentes (55,6% sexo feminino) que completaram o estudo foi de 14 ± 2 anos, variando entre 12 e 20 anos. Segundo a presença de outras manifestações alérgicas, 81% tinham asma, 57% dermatite atópica e 46% conjuntivite alérgica. Todos vinham sendo tratados com CEI e 25% recebiam anti-histamínico sistêmico, por via oral, sem controle da RA. Oitenta e cinco por cento dos pacientes relatavam ser aderentes a esse tratamento.

Durante a avaliação inicial, empregando-se o ESN, 21 (33,4%) foram classificados como tendo RA grave, 38 (60,3%) moderada e 4 (6,3%) leve. De acordo com a pontuação do RCAT, 48 (76,2%) pacientes tinham valor igual ou menor que 22 (não controlados); segundo a VAS 52 (82,5%) pacientes eram graves/não controlados ($VAS \geq 50$ mm); e de acordo com a opinião médica, 71% estavam não controlados e 29% parcialmente controlados. O intervalo entre as avaliações foi em média de 33 dias.

Na Tabela 1 são apresentados os valores obtidos pelos vários instrumentos utilizados, nos dois momentos do estudo. Houve redução significativa do ESN, ESEN e VAS, assim como aumento do PFIN e do RCAT.

A avaliação dos sintomas nasais e extranasais, em separado, nos dois momentos do estudo mostrou redução significativa de todos ao final do estudo

Tabela 1

Desfechos clínicos e funcionais avaliados ao início e ao final do tratamento com combinação de fluticasona e azelastina (n = 63)

Variável	Inicial	Final	Diferença média	IC95%	p
RCAT	19,4	24,2	4,8	3,6 - 6,1	< 0,001
ESN	9,0	4,1	4,9	4,0 - 5,7	< 0,001
ESEN	5,1	2,4	2,7	1,8 - 3,5	< 0,001
VAS (mm)	58	29	29	23 - 35	< 0,001
PFIN (L/min)	88	106	18	8 - 29	0,01

RCAT = *Rhinitis Control Assessment Test*, ESN = escore de sintomas nasais, ESEN = escore de sintomas extranasais, VAS = escala analógica visual, PFIN = pico de fluxo inspiratório nasal, IC95% = intervalo de confiança de 95%.

(Figura 1). A Figura 2 mostra os valores individuais de variação do escore da VAS, RCAT e do ESN.

Na Tabela 2, segundo a MCID para os diferentes parâmetros avaliados, são apresentados os percentuais de pacientes que apresentaram melhora (superior à MCID) ou piora (abaixo) dos diferentes parâmetros.

Da mesma forma, foi constatado que após a instituição do tratamento com PF+AZE houve aumento no número de pacientes classificados pelo médico como controlados (0 vs. 71%) e redução dos não controlados (71% vs. 11%) (Figura 3).

Algum evento adverso foi relatado por 56% dos adolescentes, com predomínio de gosto amargo na boca (38%), e não houve evento grave (Tabela 3). Seis pacientes não retornaram para a consulta final, e dois tiveram o esquema interrompido por evento adverso (3,1%).

Discussão

Em nosso estudo de vida real, confirmamos os resultados observados por outros investigadores de que a combinação PF+AZE intranasal é efetiva no controle da RAPMG não controlada de adolescentes, apesar de tratamento com CEI e/ou anti-histamínico H1 oral^{11,17-28}.

Independentemente do instrumento empregado para avaliar a eficácia do tratamento com PF+AZE (VAS, ESN, RCAT, PFIN), observamos índice elevado de controle da RA de nossos pacientes considerando-se a MCID, ou seja, 87% obtiveram melhora em pelo menos um instrumento.

Em revisão recente sobre o tratamento de rinite alérgica moderada-grave com a combinação PF+AZE documentou-se melhora dos sintomas nasais oscilando entre 44% e 64%, quando comparado aos seus componentes administrados de modo isolado²⁹.

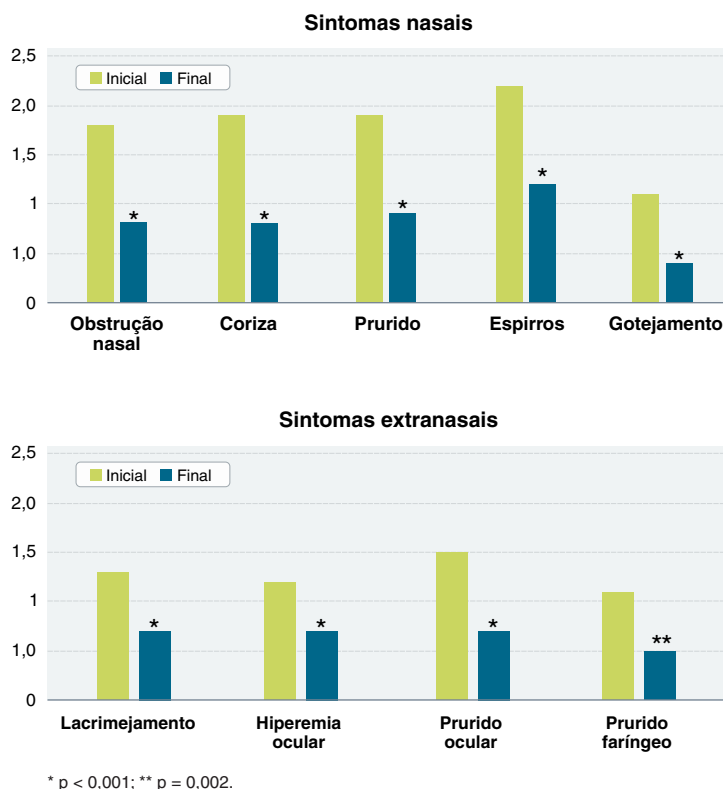


Figura 1

Escore individual médio dos sintomas nasais e extranasais (variação 0 a 3 pontos) ao início e ao final do tratamento com a combinação de fluticasona e azelastina (n = 63)

Embora os pacientes aqui tratados não houvessem respondido de modo satisfatório ao tratamento com CEI isolado ou associado à anti-H1 sistêmico, não podemos inferir que a combinação foi melhor que os CEI isolados, uma vez que diferentes produtos vinham sendo usados pelos pacientes. Entretanto, ao avaliarmos os pacientes *per se*, houve redução significativa da intensidade dos sintomas nasais e extranasais, à semelhança do relatado por outros autores^{11,17-28} (Figura 2).

A obstrução nasal, entre os sintomas mais frequentes da RA, é o que certamente mais incomoda os pacientes³⁰. Ao avaliarmos os valores do PFIN, medida objetiva da patência nasal, verificamos que o grupo como um todo apresentou aumento significativo do seu valor após o tratamento com a combinação e que mais de 50% tiveram aumento superior a 20L/min, MCID definida para este instrumento¹⁶.

Outro dado interessante observado entre os nossos pacientes foi a redução do ESEN. Admitindo-se

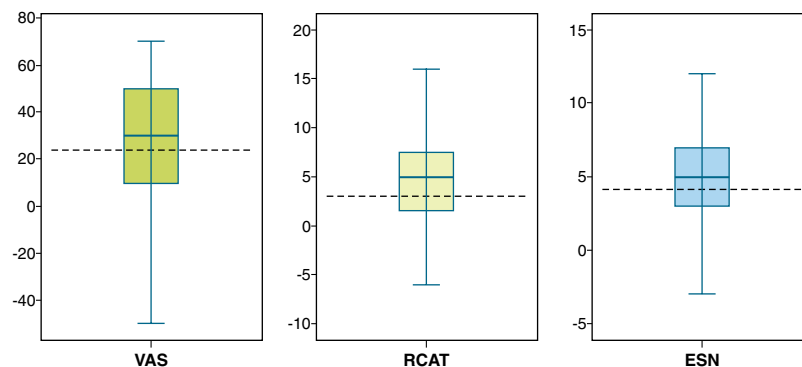


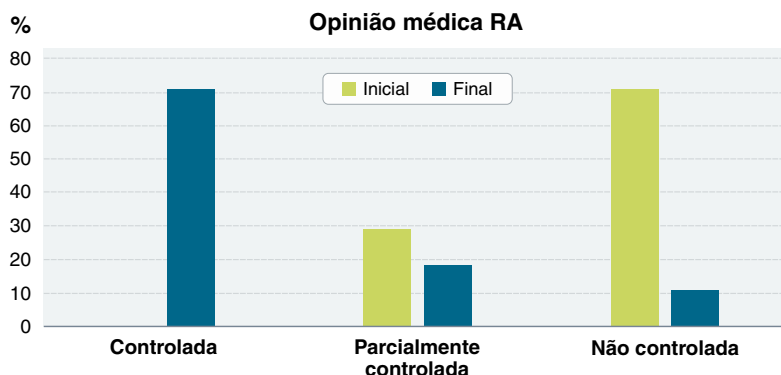
Figura 2

Variação individual da escala visual analógica (VAS), do questionário de controle da rinite alérgica (RCAT) e do escore de sintomas nasais (ESN) ao final do tratamento com a combinação de fluticasona e azelastina em relação aos valores iniciais (n = 63). A diferença mínima clinicamente importante para cada desfecho é mostrada pela linha tracejada

Tabela 2

Percentagem de adolescentes com melhora e piora clínica após o tratamento com a combinação de fluticasona e azelastina de acordo com a diferença mínima clinicamente importante (n = 63)

Variável	MCID	Melhora		Piora	
		n	(%)	n	(%)
RCAT	3,0	32	(50,8)	4	(6,3)
ESN	4,5	32	(50,8)	0	
ESEN	3,6	26	(41,3)	3	(4,8)
VAS (mm)	23	38	(60,3)	4	(6,3)
PFIN (L/min)	20	33	(52,4)	3	(4,8)

**Figura 3**

Porcentagem de adolescentes classificados como controlados, parcialmente controlados e não controlados pelo médico ao início e ao final do tratamento com combinação de fluticasona e azelastina (n = 63)

como parâmetro de avaliação o valor da MCID (ser igual ou superior), verificamos que mais de 40% dos pacientes apresentou redução do ESEN, sobretudo do prurido ocular. Acredita-se que o CEI reduza os sintomas oculares por efeito de classe, pois ao ligar-se aos receptores de glicocorticoide estimula o aumento da expressão de moléculas anti-inflamatórias, bem como de receptores beta-adrenérgicos, diminui a

expressão de células e moléculas pro-inflamatórias, o que aumenta os benefícios da adição de anti-histamínicos³¹.

Os eventos adversos decorrentes da utilização da combinação PF+AZE têm sido pouco frequentes e o relato de evento adverso grave, ausente²⁵. Os eventos adversos mais apontados têm sido: disgeusia, náusea, espirros, desconforto nasal e epistaxe, todos em frequências baixas ou muito baixas²⁵. Embora o relato de eventos adversos, na sua maioria locais, tenha ocorrido por parcela significativa dos nossos pacientes, apenas dois interromperam o esquema de tratamento e abandonaram o estudo.

Excetuando-se a medida do PFIN, todos os desfechos aqui avaliados têm um componente subjetivo, pois dependem de informações fornecidas pelos próprios pacientes. Assim, em nosso estudo utilizamos a MCID que avalia o que tem significado para o paciente e pode ser autorreferida ou medida objetivamente. A MCID corresponde à menor mudança em um desfecho que representa uma mudança significativa para o paciente^{32,33}. Vários são os métodos disponíveis para aferir a MCID, mas o principal é que a mudança deve ser maior do que o erro de medição do instrumento que está sendo utilizado para avaliar o desfecho, e deve ser grande o suficiente para que os pacientes percebam a mu-

Tabela 3

Eventos adversos relatados durante o tratamento com a combinação de fluticasona e azelastina (n = 65)

Evento adverso	N	%
Gosto amargo na boca	25	38,5
Desconforto na faringe	12	18,4
Ardência nasal	8	12,3
Sensação de cheiro ruim	8	12,3
Cefaleia	3	4,6
Epistaxe	1	1,5

dança clínica^{32,33}. Assim, na avaliação dos nossos desfechos, embora poucos dos por nós utilizados tenham validação para a nossa população, empregamos como pontos de corte os consagrados por outros autores^{5,13,15,16}.

É importante destacar que o percentual de pacientes com melhora clinicamente importante no ESN e no ESEN muito provavelmente foi subestimado em nosso estudo. Pela falta de critério especificamente definido para estes escores, optamos por definir valores mais conservadores de 30% do total de cada escore¹⁶.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar de estudo de vida real, não houve comparação com grupo placebo. Também não tivemos braços do estudo com o uso isolado das drogas (fluticasona e azelastina), não podendo fazer comparações destas com a combinação PF+AZE.

Em conclusão, a combinação INCS+AZE mostrou ser uma droga bem tolerada, segura e eficaz no tratamento da RA moderada/grave não controlada, revelada pela melhora significativa não só nos sintomas nasais, mas também nos sintomas oculares.

Referências

- Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70-80.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC – Brazilian Group. 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.
- Bousquet JJ, Schünemann HJ, Togias A, Erhola M, Hellings PW, Zuberbier T, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:44.
- Papadopoulos N, Bernstein J, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70:474-94.
- EMC [Internet]. Dymista 137 micrograms/50 micrograms per actuation nasal spray. Summary of product characteristics. 2019. Disponível em: www.medicines.org.uk/emc/product/9450/smpc. Acessado em junho de 2022.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Oppenheimer J, Portnoy JM, Lang DM. Pharmacologic treatment of seasonal allergic rhinitis: synopsis of guidance from the 2017 joint task force on practice parameters. *Ann Intern Med*. 2017;167(12):876-81.
- Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):489-511.
- Meltzer E, Ratner P, Bachert C, Carr W, Berger W, Canonica G, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP 29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161:369-77.
- Derendorf H, Meltzer E, Hermann R, Canonica G. Clinical development of an advanced intranasal delivery system of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate. *Drugs Today (Barc)*. 2014;50:15-31.
- Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med*. 1975;14:412.
- Meltzer E, Ratner P, Bachert C, Carr W, Berger W, Canonica G, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP 29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161:369-77.
- Fernandes PH, Matsumoto F, Solé D, Wandalsen GF. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;333:1-6.
- Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:881-8.
- Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3 Suppl 1):S442-59.
- Meltzer E, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:682-8.
- Barnes M, Vaidyanathan S, Williamson P, Lipworth B. The minimal clinically important difference in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:242-50.
- Kaulsay R, Nguyen DT, Kuhl HC. Real-life effectiveness of MP-AzeFlu in Irish patients with persistent allergic rhinitis, assessed by visual analogue scale and endoscopy. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(4):456-64.
- Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):168-73.
- Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1282-9.
- Price D, Shah S, Bhatia S, Bachert C, Berger W, Bousquet J, et al. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(7):495-503.
- Berger WE, Shah S, Lieberman P, Hadley J, Price D, Munzel U, et al. Long-term, randomized safety study of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):179-85.
- Klimek L, Bachert C, Mosges R, Munzel U, Price D, Virchow JC, et al. Effectiveness of MP29-02 for the treatment of allergic rhinitis in real-life: results from a noninterventional study. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(1):40-7.
- Berger W, Bousquet J, Fox AT, Just J, Muraro A, Nieto A, et al. MP-AzeFlu is more effective than fluticasone propionate for the treatment of allergic rhinitis in children. *Allergy*. 2016; 71(8):1219-22.
- Berger W, Meltzer EO, Amar N, Fox AT, Just J, Muraro A, et al. Efficacy of MP-AzeFlu in children with seasonal allergic rhinitis: importance of paediatric symptom assessment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):126-33.
- Klimek L, Bachert C, Stjärne P, Dollner R, Larsen P, Haahr P, et al. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control in real life: a pan-European study. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(5):376-86.
- Berger W, Sher E, Gawchik S, Fineman S. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: a randomized clinical trial. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):110-6.

27. Patel P, Salapatek AM, Tantry SK. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):160-6.
28. Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoul ED. Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(3):412-8.
29. Klimek L, Berger WE, Bousquet J, Smith P, Sole D, Scadding G, et al. MP-AzeFlu in Moderate-to-Severe Allergic Rhinitis: A Literature Review. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:1026-35.
30. Neffen H, Mello J Jr, Sole D, Naspitz C, Dodero A, Garza H, et al. Nasal allergies in the Latin American population: results from the Allergies in Latin America survey. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(Suppl 1):S9-27.
31. Seresirikachorn K, Chitsuhapakorn W, Kanjanawasee D, Khattiyawittayakun L, Snidvongs K. Effects of anti-histamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(10):1083-92.
32. Maltenfort MG. The minimally important clinical difference. *Clin Spine Surg.* 2016;29(9):383.
33. Embry TW, Piccirillo JF. Minimal clinically important difference reporting in randomized clinical trials. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(9):862-3.

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

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

Eventos adversos imediatos à vacina febre amarela em crianças alérgicas ao ovo

Immediate adverse events to the yellow fever vaccine in egg-allergic children

Bianca Noleto Ayres Guimarães¹, Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia¹,
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho², Adauto Dutra Moraes Barbosa³

RESUMO

Introdução: A vacina contra a febre amarela é cultivada em ovos embrionados de galinha e por isso pode estar contraindicada em indivíduos alérgicos ao ovo. Quando indicada, deve ser aplicada com cautela, após atendimento especializado para avaliação de testes e necessidade de dessensibilização. Sua segurança nos alérgicos ao ovo ainda é pouco estudada. **Objetivo:** Descrever uma população pediátrica encaminhada por alergia ao ovo, com ou sem diagnóstico comprovado, e os casos de eventos adversos do tipo imediata à vacina contra a febre amarela em um centro de referência para imunobiológicos especiais (CRIE). **Material e métodos:** Estudo transversal realizado com coleta de dados retrospectivos de crianças entre 9 meses e 12 anos de idade, vacinadas contra a febre amarela com história de alergia ao ovo, no período de 2018 a 2019. **Resultados:** Dentre as 829 crianças, com diagnóstico presumido de alergia ao ovo, foi identificada uma maior prevalência de sintomas após exposição ao ovo, com IgE específica detectável para ovo, clara de ovo e/ou ovoalbumina. Testes para vacina febre amarela foram realizados em 25 crianças com suspeita de alergia grave ou anafilaxia ao ovo, sendo 15 (60%) positivos com a vacina aplicada após dessensibilização. Foram evidenciados apenas 11 (1,3%) casos de evento adverso imediato à vacina, todos classificados como evento adverso não grave e com acometimento especial da pele (reação local e exantema ou urticária). A maioria dos eventos ocorreu em menores de 2 anos, nos sintomáticos após ingestão de ovo e naqueles com altos valores de IgE específica para clara de ovo. **Conclusão:** Este estudo evidencia que a vacina contra a febre amarela pode ser aplicada em crianças alérgicas ao ovo, de forma segura, inclusive naquelas com história de anafilaxia, desde que em ambiente adequado e com profissionais especializados.

Descritores: Vacina contra febre amarela, anafilaxia, dessensibilização imunológica, hipersensibilidade a ovo, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: The yellow fever vaccine is grown in embryonated chicken eggs and may be contraindicated for egg-allergic individuals. When indicated, it should be applied with caution, after testing and desensitization. Its safety in egg-allergic patients is still poorly studied. **Objective:** To describe a pediatric population referred for egg allergy, with or without a confirmed diagnosis, and cases of immediate-type adverse events to the yellow fever vaccine at a reference center for special immunobiologicals. **Material and methods:** This cross-sectional study collected retrospective data from children between 9 months and 12 years of age who were vaccinated for yellow fever between 2018 and 2019 and had a history of egg allergy. **Results:** In the 829 children diagnosed with presumed egg allergy, a higher prevalence of symptoms was identified after egg exposure, with detectable specific IgE for egg, egg white, and/or egg albumin. Yellow fever vaccine tests were performed in 25 children suspected of severe allergy or anaphylaxis to eggs, and 15 (60%) tested positive to the vaccine after desensitization. Only 11 (1.3%) cases of immediate adverse events to the vaccine occurred, all classified as non-serious events that especially involved the skin (local reaction and rash or urticaria). Most events occurred in children under 2 years of age, those symptomatic after egg ingestion, and those with high levels of specific IgE to egg white. **Conclusion:** This study demonstrated that the yellow fever vaccine can be safely administered to egg-allergic children, including those with a history of anaphylaxis, in an appropriate environment and with specialized professionals.

Keywords: Yellow fever vaccine, egg hypersensitivity, anaphylaxis, desensitization, drug-related side effects and adverse reactions.

1. Hospital Municipal Rocha Maia, Secretaria Municipal de Saúde, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia/Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

3. Universidade Federal Fluminense, Departamento Materno-Infantil - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Introdução

A febre amarela (FA) é uma doença viral potencialmente grave, transmitida por mosquitos, em humanos e outros primatas. Entre 2017 e 2018, foi registrado o surto mais expressivo de FA silvestre no Brasil (1.376 casos com 35% de letalidade) e o risco de reurbanização da FA voltou a ser uma preocupação quando o surto atingiu a região mais populosa do país. Desde 2019, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) ampliou a recomendação da vacinação para todo o território nacional¹.

A história de alergia à proteína do ovo (APO), mais prevalente em crianças², muitas vezes impede ou dificulta a vacinação para FA, pelo risco de reações adversas a esta vacina, cuja composição apresenta proteínas do ovo³. Entretanto, faltam estudos que comprovem a segurança da aplicação da vacina FA em pacientes com APO⁴⁻⁷. O objetivo do presente estudo é de conhecer, entre crianças, a relação entre APO e o aparecimento de reações alérgicas à vacina que a contraindique.

Material e métodos

Estudo transversal, realizado através do levantamento de dados retrospectivos de uma população pediátrica vacinada para FA, no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) / Secretaria Municipal de Saúde / Hospital Municipal Rocha Maia (Rio de Janeiro, RJ), com história de alergia a ovo. Foram incluídas crianças, de ambos os sexos, com idade entre 9 meses e 12 anos, 11 meses e 29 dias, atendidas para vacinação entre janeiro/2018 e dezembro/2019, período escolhido pelo surto de FA na cidade e alta procura pela vacina.

As crianças encaminhadas para VFA com diagnóstico de APO receberam atendimento prévio pelo médico pediatra do serviço, que realizou uma anamnese dirigida para avaliar a gravidade clínica e laboratorial da APO e o risco de evento adverso imediato à VFA. Após avaliação médica inicial, crianças com histórico de alergia leve/moderada ao ovo receberam a VFA sob supervisão e observação no local por 30 a 60 minutos. Já aquelas com quadro clínico e laboratorial de alergia grave ou anafilaxia ao ovo foram encaminhadas para avaliação com o alergista do serviço e realização do teste cutâneo de leitura imediata (TCLI) para VFA.

Os TCLI para avaliação de hipersensibilidade do tipo I consistem nos testes de puntura ou *prick* com a

vacina pura (diluição 1:1), seguido do teste intradérmico (ID) com a vacina diluída (1:100), caso o *prick* inicial seja negativo. As crianças que apresentaram resultado positivo em alguma etapa do TCLI receberam a VFA sob dessensibilização, em ambiente seguro e sob monitorização contínua, conforme protocolo da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)⁴. As reações imediatas consideradas como evento adverso pós-vacinal (EAPV) foram notificadas à vigilância em saúde, pelo médico do serviço. Conforme manual de EAPV do Ministério da Saúde, foi considerado como EAPV grave qualquer evento que tenha resultado em hospitalização, disfunção significativa e/ou incapacidade permanente, óbito ou risco de morte com intervenção clínica imediata para evitar o óbito⁸. Um evento pode ser leve, moderado ou intenso, independentemente de ser ou não grave, como uma hiperemia local intensa⁸.

A vacina FA (fabricante Bio-Manguinhos®), durante a campanha nacional ocorrida em 2018, foi aplicada na dose padrão (0,5 mL) nos indivíduos menores de 2 anos e viajantes e na dose de campanha (0,1 mL) nos demais (maiores de 2 anos e não viajantes). Foram excluídos do estudo os vacinados não encaminhados por APO, através de um documento formal, para aplicação da VFA no CRIE, os revacinados e aqueles que não ficaram sob observação após a aplicação, no período indicado pelo médico, conforme protocolo.

Os dados foram coletados a partir dos registros do Sistema SI-PNI (Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde), das anamneses dirigidas, que incluíram dados determinados pelos médicos do serviço para definir o nível de gravidade da APO e das notificações de EAPV realizadas pelos médicos do serviço. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade no momento da aplicação da VFA; sexo; informações clínicas e laboratoriais da anamnese dirigida (médico do CRIE), que basearam o diagnóstico para o encaminhamento; presença de comorbidades e outras doenças alérgicas associadas à APO; resultado do TCLI para VFA, quando realizado pelo alergista do CRIE; dose, forma de aplicação da VFA (se sob dessensibilização ou não) e sintomas de eventos adversos à VFA, quando presentes no período de observação. As informações clínicas para o diagnóstico de APO, relatadas nos atendimentos médicos do CRIE na anamnese dirigida, foram coletadas e estratificadas em sinais e sintomas ao ovo prévios à vacinação.

A pesquisa de sensibilização *in vivo*, através do teste de puntura ou *prick*, para ovo e/ou seus

componentes, realizada previamente à avaliação do CRIE, pelos médicos assistentes dos pacientes, quando informada, foi coletada e identificada como *prick* negativo ou positivo. O teste de provocação oral para ovo não foi avaliado neste estudo por limitação da sua realização na prática clínica em serviços não especializados.

A pesquisa de sensibilização *in vitro*, com a dosagem de IgE sérica específica para ovo, clara de ovo, ovalbumina e/ou ovomucoide, realizada principalmente pelo método fluoroenzimaimunoensaio (Immunocap® – Thermo Fischer Scientific)⁹, quando informada, foi identificada como não detectável/detectável. Os resultados detectáveis (baixo, moderado e alto) foram classificados conforme referências dos laboratórios de análises clínicas em que foram realizados. A data de realização dos exames, quando registrada, também foi coletada.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMS/RJ (CAAE: 33512620.9.0000.5279).

Resultados

O estudo incluiu 829 crianças vacinadas para FA com possível APO, cujos dados podem ser observados na Tabela 1.

Critérios diagnósticos para APO

Foram encontrados os seguintes critérios para avaliação do diagnóstico presumido de APO: presença ou ausência de sinais e sintomas após exposição ao ovo ($n = 688/83\%$); *prick* para ovo e/ou seus componentes ($n = 190/23\%$) e IgE sérica específica para ovo, clara de ovo e/ou ovalbumina ($n = 563/68\%$).

No total, foram identificadas 720 (87%) crianças com sintomas pós-exposição ao ovo, e/ou IgE sérica específica e/ou *prick* positivo para ovo/componentes. Em 12% ($n = 97$) não foram encontradas informações sobre sintomas ou exames de pesquisa para o diagnóstico de APO.

Dentre o total de 623 crianças (91%) com presença de sinais e sintomas após exposição ao ovo, 490 (79%) tiveram manifestações cutâneas, 219 (35%) gastrointestinais, 67 (11%) respiratórias, e 48 (8%) neurológicas. Em 28% ($n = 172$) das crianças havia o registro de sinais e sintomas de APO em mais de um órgão ou sistema. No entanto, a informação de anafilaxia ou suspeita de anafilaxia prévia ao ovo foi

Tabela 1

Sexo e idade na população de 829 vacinados para vacina febre amarela no CRIE/HMRM

Variável	
Sexo	
Masculino	n (%)
	460 (55)
Feminino	369 (45)
	Total: 829 (100)
Idade	
Mínima – Máxima	9 meses – 12 anos
Mediana	1 ano e 11 meses
Média (anos $\pm$ DP)	3 $\pm$ 2
Idade	
9 meses	n (%)
	64 (8)
9 meses a < 2 anos	359 (43)
2 a 5 anos	235 (28)
6 a 12 anos	171 (21)
	Total: 829 (100)

DP = desvio padrão.

descrita em 22 (4%) crianças. Os sinais e sintomas de APO mais relatados foram: urticária (58%), dermatite (29%), vômito (26%), diarreia (14%), angioedema (10%), tosse (8%), irritabilidade (7%), dor abdominal (6%), rinite (4%) e anafilaxia (4%). A informação sobre o intervalo dos sintomas de APO e a data de aplicação da VFA não foi relatada na maioria dos registros, porém, no grupo de sintomáticos, 356 (57%) eram lactentes na data de aplicação da VFA.

Entre os componentes do ovo analisados, as dosagens de IgE sérica para clara de ovo, ovalbumina e ovo foram mais frequentemente encontradas, correspondendo respectivamente a 92%, 20% e 17% dos resultados encontrados. O registro da dosagem de IgE específica para ovomucoide foi encontrado em < 1%. No total, 499 (89%) crianças apresentaram resultados detectáveis de IgE sérica específica, indicativos de sensibilização, para ovo, clara e/ou ovalbumina, sendo 30% ($n = 170$) com resultado de dosagem de IgE sérica específica acima de 3,50 kU/L, valor considerado

alto. A informação da data de realização desse exame estava presente em 176 (31%) crianças, destas 95% com menos de 12 meses e 81% com menos de 6 meses da data de aplicação da VFA.

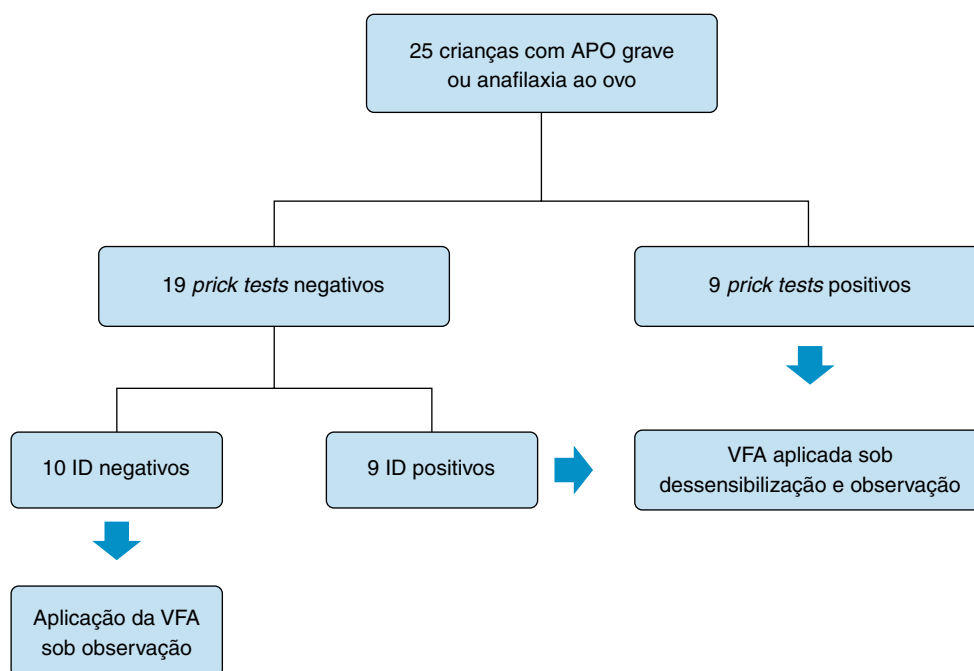
A presença de comorbidades, como outras doenças alérgicas associadas ao quadro de APO prévio à vacinação foi descrita em 27% (n = 221) das crianças avaliadas. Destas, 35% apresentaram dermatite atópica, 28% alergia à proteína do leite de vaca (APLV), 8% outras alergias alimentares, 26% rinite, 17% asma ou bronquite e 22% ausência de outras doenças. Não foram encontrados registros de crianças com alergia a gelatina.

Para avaliação de sensibilização à VFA, TCLI foram realizados em 25 (3%) crianças pelo médico alergista do serviço: 20 com histórico ou suspeita de anafilaxia ao ovo, e 5 com história clínica de APO grave (urticária e/ou angioedema intenso). Valores altos de IgE sérica específica para ovo, clara de ovo e/ou ovalbumina foram descritos em 21 das 22 crianças com dosagem informada. *Prick* para ovo foi positivo em 10 dos 11 testes informados. Dentre as 22 crianças com relato de anafilaxia prévia ao ovo, apenas

2 crianças (5 e 6 anos de idade), que apresentavam episódios de anafilaxia ao ovo enquanto lactentes, não realizaram o TCLI para VFA, por melhora evolutiva na gravidade da APO ao longo dos anos.

Para avaliação de sensibilização à VFA, inicialmente foi realizado o *prick* com a vacina pura, seguido do teste intradérmico (ID) com a vacina diluída (1:100), caso o *prick* inicial tenha sido negativo. Dentre os 25 *prick* realizados para VFA, 6 foram positivos e 19 negativos. Esses com resultados negativos para o *prick* fizeram o teste ID com a vacina diluída e 9 apresentaram positividade. Seguindo o protocolo de escalonamento de doses (ou dessensibilização), as 15 (60%) crianças com testes positivos (6 *prick* positivos e 9 ID positivos), receberam a vacina sob dessensibilização (Figura 1).

A dose padronizada da vacina com volume de 0,5 mL foi aplicada em 568 (69%) crianças. E a dose de 0,1 mL (campanha 2018), foi aplicada em 261 (31%) crianças maiores de 2 anos. Dentre as 15 crianças que receberam a vacina sob dessensibilização, 3 foram no período de campanha, na dose de 0,1 mL.



APO = alergia à proteína do ovo, ID = teste intradérmico, VFA = vacina febre amarela.

Figura 1

Fluxograma dos testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) para vacina febre amarela realizados em crianças com história de alergia à proteína do ovo grave ou anafilaxia ao ovo no CRIE/HMRM

Eventos adversos à vacina febre amarela

Dentre as 829 crianças vacinadas com indicação presumida de APO, apenas 11 (1,3%) apresentaram EAPV imediatos após a aplicação da VFA (Tabela 2). Todos os casos de eventos adversos imediatos observados foram caracterizados e notificados como evento adverso não grave (EANG). Não foram relatadas reações anafiláticas à VFA.

Uma criança, de 8 anos, referiu “falta de ar”, mas de forma leve, sem descrição de alterações

nos sinais vitais ou no exame físico, apresentando evolução para melhora no período de observação (caso 3). Foram descritas 4 (36%) crianças com reação imediata de pápula e hiperemia no local da aplicação: três na forma leve (casos 7, 10 e 11) e uma intensa (caso 8).

Sete (64%) crianças apresentaram manifestações cutâneas não localizadas na região da aplicação da vacina: uma com angioedema (caso 9), quatro com urticária (casos 2, 4, 6 e 1) e duas com exantema

Tabela 2

Descrição dos casos de eventos adversos imediatos à vacina febre amarela notificados no CRIE/HMRM

Caso	Idade, gênero	Quadro clínico de APO	IgE ^a (kU/L)	Prick para ovo	Comorbidades	TCLI para VFA	Dose (mL)	Reação à VFA
1	3a, F	NI	Clara: 4,5	NI	NI	Não	0,5	Exantema leve
2	5a, M	Urticária, dor abdominal, tosse e broncoespasmo	NI	Positivo	NI	Não	0,1	Urticária leve
3	8a, F	Angioedema	Clara: 4,94	Positivo	NI	Não	0,1	“Falta de ar”
4	1a, M	Anafilaxia	Clara: 23,5	NI	NI	Sim ^b	0,5	Urticária leve
5	10m, M	Urticária	Clara: 1,4	NI	APLV	Não	0,5	Exantema leve
6	1a, M	Urticária e vômito	Clara: 12	NI	NI	Não	0,5	Urticária e hiperemia conjuntival
7	10m, F	Urticária e dermatite	Clara: 14	Positivo	DA	Não	0,5	Reação local leve
8	2a, M	Urticária e rinite	Clara: 85,1	Positivo	APLV, rinite e asma	Não	0,5	Reação local intensa
9	10m, F	Irritabilidade	Clara: 0,22	NI	Nega	Não	0,5	Angioedema
10	1a, F	Assintomático (sem exposição direta ao ovo)	Clara: 3,75	Positivo	APLV	Não	0,5	Reação local leve
11	1a, F	Urticária e vômito	NI	NI	Nega	Não	0,5	Reação local leve e urticária após 2 horas

APO = alergia à proteína do ovo, TCLI = teste cutâneo de leitura imediata, VFA = vacina febre amarela, NI = não informado, APLV = alergia à proteína do leite de vaca, DA = dermatite atópica.

^a IgE para ovo, clara de ovo e/ou ovalbumina, ^b Prick para VFA positivo.

(casos 5 e 11). O caso 5 (lactente) apresentou hiperemia conjuntival leve associada à urticária. O caso 11 (lactente) apresentou reação local leve em poucos minutos, mas evoluiu com urticária 2 horas após a aplicação.

Nos EAPV imediatos relatados: 7 (64%) eram lactentes; 8 (73%) apresentaram histórico de manifestação cutânea após exposição ao ovo; 1 (9%) apresentou história suspeita de anafilaxia ao ovo; 4 (36%) apresentaram histórico de manifestação em mais de um órgão ou sistema após exposição ao ovo, mas sem o relato de anafilaxia ou de simultaneidade dos sintomas, e 7 (64%) apresentaram valor alto ($> 3,50$ kU/L) de IgE sérica específica para clara de ovo.

Dentre as 15 crianças que tiveram TCLI positivo (puntura/ID) para VFA, apenas uma, com histórico prévio de anafilaxia ao ovo, apresentou reação (urticária) durante a dessensibilização à VFA (caso 4). Todas as crianças que tiveram TCLI (puntura/ID) negativos para VFA não apresentaram reação.

Os casos de reação vacinal tiveram alta sob orientação e medicação. Nenhuma criança necessitou de medicação venosa, oxigenioterapia ou adrenalina. Foram identificados através dos registros de notificações EAPV, outras quatro crianças vacinadas para VFA no CRIE, mas com reações tardias, não graves, de exantema após seis horas da aplicação, não caracterizando uma reação do tipo imediata.

Discussão

O presente estudo avaliou uma população de 829 pacientes com diagnóstico provável de APO, número amostral significativo, comparado aos estudos publicados até o momento^{5,10-17}. Dentre os fatores demográficos avaliados, a idade se mostrou relevante quanto à análise de APO, a maioria tinha menos de 5 anos de idade, faixa etária em que o diagnóstico de APO é mais comum, especialmente na idade inferior a 2 anos, quando o diagnóstico de APO é ainda mais prevalente^{2,7}.

Na avaliação de risco, realizada pelos médicos pediatras (CRIE), os critérios de sintomatologia após exposição ao ovo, relatada pelos responsáveis, associada aos exames de pesquisa IgE sérica específica ou TP para ovo e seus componentes foram os mais encontrados como rotina no diagnóstico e classificação da gravidade desta alergia. Estes critérios também são os mais evidenciados na prática clínica^{7,9}.

Em 87% das crianças, ao menos um destes critérios diagnósticos estava presente, não sendo encontradas informações de crianças assintomáticas com exame de pesquisa negativo para sensibilização ao ovo e/ou componentes. Isso sugere que a maioria desta população era alérgica ao ovo.

A sensibilização ao ovo, detectada pela IgE sérica para ovo, clara e/ou ovalbumina, foi identificada na maioria, e destas, 170 crianças apresentavam altos valores (acima de 3,5 kU/L). A IgE específica para ovomucoide foi pouco solicitada pelos profissionais que encaminharam os pacientes para o CRIE, e esta dosagem não foi encontrada de forma isolada em nenhuma criança. Não está claro o motivo pelo qual poucos pacientes tinham o registro dessa IgE específica, e não foi possível investigar esta questão com detalhes. A detecção de IgE específica tem sido considerada como indicativo de sensibilização ao alimento, na maioria das vezes apenas orientando para o diagnóstico de APO com a utilização do TPO duplo cego placebo controlado. No entanto, o TPO, considerado teste padrão ouro para o diagnóstico de APO, não foi identificado na população estudada. Este exame necessita de um ambiente supervisionado, sendo pouco disponível na prática clínica⁹. A maioria das crianças recebe um diagnóstico clínico sem recorrer a desafio alimentar pelo TPO⁷.

Outras doenças alérgicas mediadas por IgE (alergia à proteína do leite de vaca, dermatite atópica, rinite e asma) foram prevalentes no grupo com comorbidades informada. Sabe-se que o histórico de doenças alérgicas, avaliado em outras pesquisas com significativa prevalência, pode ser um fator de risco para reações de hipersensibilidade a vacinas^{5,12,13}.

O atraso na vacinação para FA na maioria das crianças é justificado pela APO, fato que exige uma prévia orientação de um profissional de saúde e o encaminhamento para aplicação da vacina em um centro especializado^{4,8,18}.

Embora reações anafiláticas e reações de hipersensibilidades à VFA já tenham sido relatadas¹⁹⁻²², poucos estudos avaliaram eventos adversos à VFA em alérgicos ao ovo. Quatro estudos que realizaram protocolos de dessensibilização para VFA em anafiláticos ao ovo não evidenciaram eventos adversos graves após a vacinação^{5,12,13,16}. O presente estudo identificou história ou suspeita de anafilaxia ao ovo em 4% ($n = 22$) das crianças vacinadas. Este número provavelmente foi subestimado, já que em 28% havia o registro de sinais e sintomas de APO em mais de um órgão ou sistema, porém sem a informação de

anafilaxia ou o detalhamento do intervalo de tempo entre os sintomas. O diagnóstico de anafilaxia é geralmente pouco reconhecido, principalmente quando ocorre em crianças²³.

Testes cutâneos para VFA (*prick* seguido do ID nos casos de negatividade) foram realizados em 25 crianças suspeitas de alergia grave ou anafilaxia ao ovo, com positividade de 60% (n = 15), sendo 6 *prick* positivos e 9 ID positivos. Este percentual de positividade pode ser considerado elevado quando comparado a outros estudos em crianças alérgicas ao ovo: Sharma e cols. (2020), avaliaram 11 crianças com APO e realizaram *prick* em 7 crianças (2 anafiláticas), todos negativos. Apenas 1 realizou teste ID, também negativo¹³. Gerhardt e cols. (2019) realizaram testes para VFA em 43 crianças comprovadamente alérgicas ao ovo (7 anafiláticas) e demonstraram *prick* negativo para todos os casos, e ID positivo em 6 (14%) crianças¹². Julião et al. (2018) demonstraram *prick* para VFA em 5 crianças com APO (2 anafiláticos), todos negativos, sendo 2 ID positivos¹⁶. A maior positividade dos TCLI, no presente estudo, pode ser justificada pela população testada ter sido previamente selecionada conforme a maior gravidade de APO, sendo 19 (76%) referidos como anafiláticos ao ovo. A realização do teste ID nas crianças quando o *prick* foi negativo propiciou uma maior positividade na pesquisa de sensibilização à VFA, assim como nos outros estudos^{12,16}.

Gerhardt e cols. evidenciaram reação imediata em 3 das 6 crianças com ID positivo que foram dessensibilizadas para VFA, e concluíram que o teste ID pode contribuir para predizer maior risco de reação vacinal¹². No presente estudo, os 9 pacientes com ID positivo, dessensibilizados, não apresentaram reação, e apenas 1 lactente com TP positivo apresentou urticária imediata à VFA. A técnica do teste ID pode ser mais dolorosa e de difícil realização em lactentes, e apresenta maior possibilidade de irritação cutânea e falsa positividade¹³. Estudos mais amplos são necessários para se determinar o grau de sensibilidade e de especificidade dos TCLI para VFA.

O ovo é um dos componentes vacinais mais frequentemente evidenciado como indicador de uma reação imediata de hipersensibilidade após a vacinação²⁴⁻²⁶. Foram identificados 11 (1,3%) casos de eventos adversos imediatos à VFA, todos definidos como EANG, nesta população, que foi sugestiva de alto índice de APO e provável risco de reação imediata à VFA.

Estudos de grandes populações vacinadas para VFA demonstram índices pouco expressivos de reações imediatas sugestivas de hipersensibilidade^{19,22,27}. No entanto, em estudos com pacientes alérgicos ao ovo ainda não há definição de qual é a real frequência de EAPV, porque há uma variabilidade populacional e um número pequeno de indivíduos APO^{5,10-17}.

Nos casos de EAPV à VFA, foram identificados em sua maioria, lactentes, sintomáticos após exposição ao ovo e valores altos de IgE sérica específica para clara de ovo. Isto sugere que as reações à VFA provavelmente estão relacionadas à idade e à gravidade da APO. No entanto, esses resultados são pouco comparáveis, por não haver até o momento, estudos com maiores populações de alérgicos ao ovo^{5,10-17}.

Urticária foi o sintoma mais observado tanto no critério diagnóstico de APO quanto no casos de reação imediata à VFA. Este resultado corrobora com grandes estudos populacionais, que não avaliam especificamente APO, mas relatam frequentemente a urticária nos eventos de hipersensibilidade e reação imediata à VFA^{19,22}.

Não foi possível relacionar o volume da dose da vacina com a presença de eventos adversos. A maioria dos EAPV observados neste estudo foram na dose com volume de 0,5 mL (91%), porém a dose 0,1 mL (campanha de 2018) foi aplicada em 32%, todos maiores de 2 anos, idade em que a prevalência ou gravidade da APO geralmente diminui^{2,7}.

Embora seja uma população amostral significativa de crianças com diagnóstico presumido de APO, não houve reação anafilática à VFA. As poucas reações observadas foram classificadas como evento adverso não grave, no entanto, reações imediatas à VFA ocorreram em crianças sem história de alergia grave ao ovo.

O protocolo de testes para VFA seguido da dessensibilização, nos casos de positividade, tornou a aplicação da VFA mais segura nas crianças alérgicas graves ao ovo.

Diante deste estudo é possível afirmar que a VFA pode ser aplicada em crianças alérgicas ao ovo com segurança, através da avaliação de um especialista, em ambiente adequado e supervisionado.

Agradecimentos

Ao serviço do Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais do Hospital Municipal Rocha Maia, Rio de Janeiro.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano de contingência para resposta às emergências em Saúde Pública: febre amarela [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_contingencia_emergencias_febre_amarela.pdf.
2. 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.
3. Bula VFA Bio-Manguinhos [Internet]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/en/images/stories/pdfs/bulas/fa/BMBUL04500V190702FA10Nacional.pdf>. Acessado em: 25/08/2021.
4. Marinho AKB, Ouricuri AL, Valente CFC, Fernandes FR, Saciloto G, de Castro Diniz L, et al. Vacina contra a febre amarela: reações adversas e populações de risco. Arq Asma Alergia Imunol. 2017;3:245-56.
5. Rutkowski K, Ewan PW, Nasser SM. Administration of yellow fever vaccine in patients with egg allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2013;161:274-8.
6. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28:628-40.
7. Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, Dugué P, Brathwaite N, et al; British society for Allergy and Clinical Immunology. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. Clin Exp Allergy. 2010;40:1116-29.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf.
9. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 – Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):39-82.
10. Ruiz G, Sanchis-Merino E, Monsalve B, Perez I, Allue M, Berbel C. Yellow fever vaccination in egg-allergic patients. J Epidemiol Res. 2016;2:22.
11. Muñoz-Cano R, Sanchez-Lopez J, Bartra J, Valero A. Yellow fever vaccine and egg allergy: really a problem? Allergy. 2010;65:533-4.
12. Gerhardt CMB, Feitosa GDSJ, Aquilante BP, de Barros Dorna M, dos Santos CDJN, Pastorino AC, et al. Segurança da vacina de febre amarela em pacientes comprovadamente alérgicos à proteína do ovo. Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3:143-50.
13. Sharma K, Perrett KP, Wood N. Yellow Fever Vaccination in EGG-Allergic Children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39:e76-e78.
14. Catelain A, Cousin F, Piperno D, Pacheco Y, Nicolas JF. Vaccination anti-amarile et allergie à l'oeuf. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2002;42:163-4.
15. Mosimann B, Stoll B, Francillon C, Pécoud A. Yellow fever vaccine and egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 1995;95:1064.
16. Juliao GS, Barbosa PA, Silva PF, Cunha MA, Formigari CF, Pastorino AC, et al. Yellow fever vaccine in egg-allergic patients: safety of a vaccination protocol. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:AB256.
17. Charpin J, Vervloet D, Birnbaum J, Tafforeau M, Sentissi S. Yellow fever: desensitization to an anti-amaril 17D vaccine performed on a patient with anaphylaxis to eggs. Bull Acad Natl Med. 1987;171:1001-5.
18. Guia de Imunização SBIm/ASBAI – Asma, Alergia e Imunodeficiências 2020-2021 [Internet]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/guias/guia-sbim-asbai-miolo-201013b-web.pdf>. Acessado em: 24/08/2021.
19. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-2013. J Travel Med. 2016;23:1-6.
20. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:463-72.
21. Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:e75.
22. Breugelmans JG, Lewis RF, Agbenu E, Veit O, Jackson D, Domingo C, et al. Adverse events following yellow fever preventive vaccination campaigns in eight African countries from 2007 to 2010. Vaccine. 2013;31:1819-29.
23. Bernd LAG, Sá AB, Watanabe AS, Castro APM, Solé D, Castro FM, et al. Guia Prático para o manejo da anafilaxia – 2012. Rev bras alerg imunopatol. 2012;35:53-70.
24. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immunemediated adverse reactions to vaccines. Br J Clin Pharmacol. 2019;85:2694-706.
25. Staples JE, Gershman M, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010;59:1-27.
26. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:597-613.
27. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, Crisafulli G, Lucia L, Peroni D, et al. Vaccination in children with allergy to non-active vaccine components. Clin Transl Med. 2015;4:3.

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

Correspondência:
Bianca Noleto Ayres Guimarães
E-mail: biancanoletto@hotmail.com

Anaphylaxis to sunflower seed

Anafilaxia à semente de girassol

Cristiana Sofia Ferreira¹, Bartolomé Borja²

ABSTRACT

Sunflower seed (*Helianthus annuus*) is an uncommon allergenic source frequently consumed in snacks, as component of some types of bread, as condiment in some dishes, and also used in animal feeding. Occasional cases of anaphylaxis to this seed have been reported in the current literature, mainly in workers occupationally exposed to sunflower allergens and bird breeders. The allergenic nature of the storage protein albumin 2S and the non-specific lipid transfer protein (nsLTP) of this seed has been described. The authors report the case and diagnostic approach of a seed anaphylaxis.

Keywords: Anaphylaxis, food hypersensitivity, food allergy, *helianthus*.

RESUMO

A semente de girassol (*Helianthus annuus*) é uma fonte alergênica incomum frequentemente consumida em lanches, como componente de alguns tipos de pães, como condimento em alguns pratos, e também utilizada na alimentação animal. Casos eventuais de anafilaxia a esta semente têm sido relatados na literatura atual, principalmente em trabalhadores com exposição ocupacional a alérgenos de girassol e criadores de aves. A natureza alergênica da proteína de armazenamento albumina 2S e da proteína não específica de transferência de lipídios (nsLTP) dessa semente foi descrita. Os autores relatam o caso e a abordagem diagnóstica de uma anafilaxia por sementes.

Descritores: Anafilaxia, hipersensibilidade alimentar, alergia alimentar, *helianthus*.

Introduction

Sunflower seed (*Helianthus annuus*) is an uncommon allergenic source frequently consumed in snacks, as component of some types of bread, as condiment in some dishes, and also used in animal feeding. Occasional cases of anaphylaxis to this seed have been reported in the current literature, mainly in workers occupationally exposed to sunflower allergens and bird breeders. The allergenic nature of the storage protein albumin 2S and the non-specific lipid transfer protein (nsLTP) of this seed has been described. The authors report the case and diagnostic approach of a sunflower seed anaphylaxis.

Case report

A 47-year-old man, with no personal history of atopy, experienced generalized hives, vocal change, dyspnea, wheezing, and repetitive vomiting few minutes after eating a snack with sunflower seeds. He referred previous symptoms like sneezing, itching, and a runny nose while feeding his birds with sunflower seeds.

In the allergology and clinical immunology appointment, skin prick tests (using extracts from Roxall®, Spain) were performed. The tests were positive for sunflower seed (24 mm) and negative for common inhalant allergens, sesame seed, peanut,

1. CHTS, Allergy UNIT - Porto, Porto, Portugal.

2. ROXALL, R&D Department - Bilbao, Bilbao, Espanha.

Submitted: 08/18/2022, accepted: 09/12/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):527-9.

and other nuts such as almond, hazelnut, pistachio, cashew, and walnut. Total serum immunoglobulin E (IgE) was 34 IU/mL and specific IgE to sunflower seed extract was 3.44 kU/L (Thermo Fisher Scientific®, Sweden). Specific IgE against Pru p 3 (peach nsLTP) analyzed by ImmunoCAP was negative.

To determine the molecular mass of IgE-reactive proteins, a sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) using an immunoblot assay under reducing conditions (with 2-mercaptoethanol) was performed as described by Laemmli,¹ with raw and roasted sunflower seed extracts. The immunoblot assay revealed an intense IgE-binding band with an apparent molecular mass lower than 14 kDa in the two samples. No bands were detected in control serum (pool of sera from non-atopic subjects). SDS-PAGE immunoblotting was performed as described by Schagger and Jagow,² with raw sunflower seed extract to better assess the molecular mass of the IgE-reactive band, obtaining a value of 11 kDa (Figure 1).

The patient is currently under strict avoidance of sunflower seed, including eating food cooked in sunflower seed oil. An epinephrine autoinjector device was prescribed.

Conclusion

Sunflower seed (*Helianthus annuus*) is frequently consumed but rarely induces anaphylaxis.³⁻⁶ The first case of sunflower seed allergy was described in 1979.⁷ Allergy to sunflower seed has been reported mainly in bird breeders, but cases as the one described here with severe IgE-mediated food allergy are rare.⁸ In our report, the patient had symptoms of allergic rhinitis on exposure to sunflower seed prior to food allergy, which led us to consider a sensitization by inhalation while feeding birds with sunflower seeds.

Sunflower allergens have so far been relatively poorly described. To date, the following have been reported: Hel a 1 (a 34-kDa major allergen); Hel a 2 (a 14.7-kDa profilin); Hel a 3 (a 9-kDa LTP); and

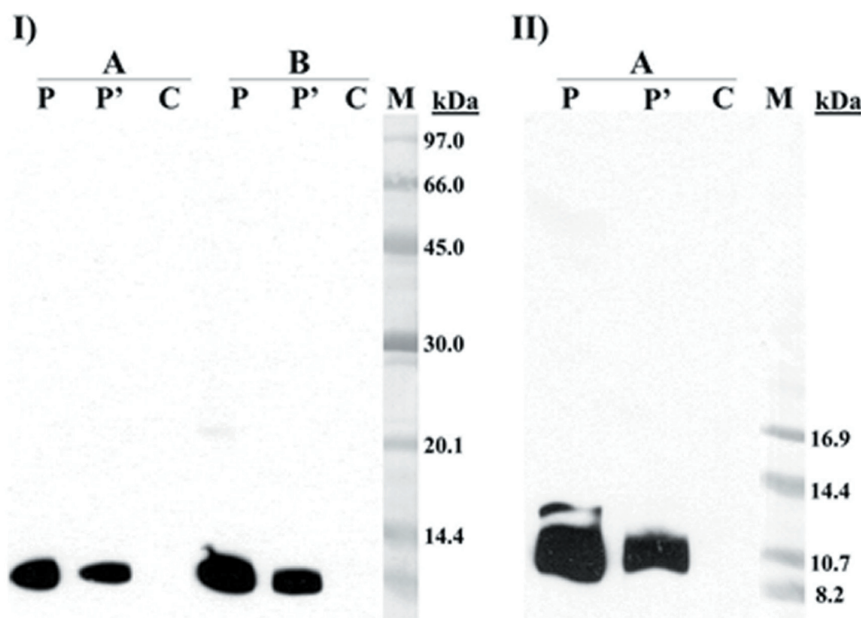


Figure 1

I) SDS-PAGE immunoblotting (Lowry). II) SDS-PAGE immunoblotting (Schagger). A) Raw sunflower seed extract. B) Roasted sunflower seed extract. Lane P, P': Patient serum, two dilutions; Lane C: Control serum (pool of sera from non-atopic subjects); Lane M: Molecular mass standard

Hel a 6 (a 42-kDa pectate lyase).⁹ Others have also been described as potential allergens, such as Hel a 2S albumin, a 12-kDa storage protein that appears as a 16-kDa protein in immature form, and a 13-kDa nsLTP. Furthermore, various 2S albumins have been described in sunflower seed with molecular mass of 18-10 kDa.¹⁰⁻¹⁴

Our study confirmed the diagnosis of anaphylaxis to sunflower seed. In our patient, the diagnosis of IgE-mediated sensitization to sunflower seed was demonstrated by a positive skin prick test for sunflower seed extract and detection of sunflower-seed IgE-reactive proteins. The *in vitro* SDS-PAGE immunoblot assay revealed a protein band with molecular mass of 11 kDa. Although in our case the IgE-binding protein was not identified, its molecular mass suggests that the methionine-rich 2S albumin is involved in this case.¹⁰⁻¹¹

To our knowledge, this is the fourth report of a monoallergic patient experiencing an anaphylactic reaction after the consumption of sunflower seeds. In addition, the severity of the clinical reaction reported here and the high likelihood of consumption of sunflower seed as a hidden allergen in snacks justifies the publication of this case: this allergy should be considered during the diagnostic workup of patients when the foodstuff causing the allergic reaction is not clear. A prompt and definite diagnosis allows a timely recommendation of strict avoidance, minimizing the possibility of recurrence of severe anaphylactic reactions.

Acknowledgements

The authors thank Roxall and Thermo Fisher Scientific for their collaboration.

References

1. Laemmli U. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970;227(5259):680-5.
2. Schagger H, von Jagow G. Tricine-sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for the separation of proteins in the range from 1 to 100 kDa. *Anal Biochem*. 1987 Nov 1;166(2):368-79.
3. Labella Álvarez M, De Aramburu Mera T, Baynova K, Bartolomé Zavala B, Prados Castaño M. Anaphylaxis due to roasted sunflower seeds with tolerance to raw sunflower seeds. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:330-1.
4. Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González MJ, Pineda F, Rodríguez-Rodríguez M, Antolín-Amérigo D, Castillo M, et al. Identification of lipoproteins from sunflower seeds in 2 monosensitized anaphylaxis patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(5):334-6.
5. Ukleja-Sokołowska N, Gawrońska-Ukleja E, Zbikowska-Gotz M, Bartuzi Z, Sokołowski L. Sunflower seed allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(3):498-503.
6. Axelsson IG, Ihre E, Zetterstrom O. Anaphylactic reactions to sunflower seed. *Allergy*. 1994;49:517-20.
7. Noyes JH, Boyd GK, Settupane GA. Anaphylaxis to sunflower seed. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1979;63:242-4.
8. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. Airborne allergy to sunflower seed. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:244-6.
9. The WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee (2015) [Internet]. Available at: <http://www.allergen.org>.
10. Kelly JD, Hefle SL. 2S methionine-rich protein (SSA) from sunflower seed is an IgE-binding protein. *Allergy*. 2000;55:556-9.
11. Berecz B, Clare Mills EN, Tamas L, Lang F, Shewry PR, Mackie AR. Structural stability and surface activity of sunflower 2s albumins and nonspecific lipid transfer protein. *J Agric Food Chem*. 2010;58,6490-7.
12. Labella Álvarez M, De Aramburu Mera T, Baynova K, Bartolomé Zavala B, Prados Castaño M. Anaphylaxis due to roasted sunflower seeds with tolerance to raw sunflower seeds. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:330-1.
13. Yagami A. Anaphylaxis to lipid transfer protein from sunflower seeds. *Allergy*. 2010;65:1340-9.
14. Patel A, Bahna SL. Hypersensitivities to sesame and other common edible seeds. *Allergy*. 2016;71:1405-13.

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

Corresponding author:
Cristiana Sofia Ferreira
E-mail: cristianascferreira@gmail.com

Polinose no Rio de Janeiro é possível? Relato de caso

Is pollinosis in Rio de Janeiro possible? Case report

Bianca Mendonça Almeida^{1,2}, Kleiser Aparecida Mendes², Marilucia Alves Venda²,
Tânia Maria Gonçalves Gomes², José Luiz Magalhães Rios^{1,2}

RESUMO

A polinose é uma doença comum dos países de clima temperado, onde as estações do ano são bem definidas. Apresenta-se clinicamente como rinoconjuntivite e/ou asma sazonal ou perene com exacerbação na primavera. No Brasil, há relatos de casos de polinose por polens de gramíneas que são os principais causadores dessa patologia, principalmente na Região Sul, apesar do clima subtropical. A expansão da população e desmatamento com crescente urbanização de áreas florestais são alguns dos responsáveis pelo aumento de casos em vários locais do país. Neste relato de caso, descrevemos um caso de polinose por polens de gramínea em um paciente militar que morou em países da Europa e que atualmente reside em uma zona de mata nativa no Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Apesar de a polinose não ser uma doença encontrada no RJ, este diagnóstico não deve ser excluído em pacientes com conjuntivite/rinoconjuntivite sazonal, principalmente quando têm uma história pregressa de morar vários anos fora país.

Descritores: Polinose, gramíneas, Brasil.

ABSTRACT

Pollinosis is a common disease in temperate countries, which have well-defined seasons. It presents clinically as rhinoconjunctivitis and/or seasonal or perennial asthma that is exacerbated in spring. In Brazil, cases of pollinosis due to grass pollens have been reported, especially in the south, despite its subtropical climate. The expansion of the population and deforestation, including increasing urbanization of forest areas, are contributing to the rise in cases in various regions of the country. This case report describes a case of pollinosis due to grass pollens in a military patient who lived in Europe and currently resides in a region of native forest in Rio de Janeiro metropolitan area. Although pollinosis is not found in the state of Rio de Janeiro, this diagnosis should not be excluded in patients with seasonal conjunctivitis/rhinoconjunctivitis, especially when they have lived outside the country for several years.

Keywords: Pollinosis, grasses, Brazil.

Introdução

Polinose (também conhecida como “hay fever” ou “febre do feno” ou ainda conjuntivite/rinoconjuntivite sazonal) é uma doença causada por sensibilização do indivíduo a polens de plantas (flores, gramíneas ou árvores)¹.

Não são todos os polens que são alergênicos, mas os anemófilos (aqueles levados pelo vento) estão mais relacionados à polinose^{2,3}.

Ocorre com frequência em regiões de clima temperado onde as estações do ano são bem definidas, mas no Brasil, cuja maior extensão do seu território apresenta clima tropical e subtropical com estações pouco marcadas, os casos de polinose são descritos principalmente na Região Sul do país^{4,5}.

Os polens de gramíneas são causas frequentes de polinose por serem espécies com distribuição

1. Centro Universitário Arthur Sá Earp Neto - UNIFASE, Alergia e Imunologia - Petrópolis, RJ, Brasil.

2. Hospital Central do Exército, Serviço de Alergia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

mundial e grande capacidade de produção de polens alergênicos⁵⁻⁸.

Diversos fatores, dentre os quais o crescimento da população, viagens, mudanças climáticas e introdução de gramíneas na atividade agropecuária, aumentaram a exposição do indivíduo aos polens e, consequentemente, favoreceram o aumento de casos de polinose em várias regiões do país⁹.

O diagnóstico da polinose compreende da história clínica de rinoconjuntivite/conjuntivite/asma, que surge ou exacerba nos meses de setembro a dezembro, e testes *in vivo* e/ou *in vitro* que identifiquem a presença de IgE específica às proteínas dos grãos de polens alergênicos^{10,11}.

O tratamento inclui medidas profiláticas para o afastamento dos alérgenos envolvidos, medicações preventivas (corticoides nasais ou oculares ou corticoide/anti-histamínicos nasais) e, em determinados casos, imunoterapia específica⁷.

Relato de caso

Paciente do gênero masculino, 73 anos, militar aposentado, referia queixa de prurido nasal, ocular e em orofaringe há dois anos. Estes sintomas eram intermitentes, mas apresentavam piora em setembro. Negava tosse, dispneia, sibilos ou angioedema associados. Referia melhora do quadro com mometasona nasal, apesar de o uso irregular.

Paciente relatava início dos sintomas em 2008 quando morava na Europa (Bruxelas, Bélgica) que persistiram até 2011 quando retornou ao Brasil. Aqui, ficou assintomático até há dois anos quando foi morar no Recreio dos Bandeirantes e se intensificaram há cerca de 6 meses quando foi morar em Vargem Grande, ambos bairros da Zona Oeste do município do Rio de Janeiro. Não havia história familiar de rinite/conjuntivite alérgica ou asma, e havia história patológica atual de hipertensão arterial sistêmica e hipertireoidismo.

Ao exame físico, o paciente apresentava hipertrofia dos cornetos inferiores com mucosa hipocorada, secreção pós-nasal hialina e hiperemia conjuntival bilateral. Não apresentava alterações na ausculta pulmonar.

O teste de puntura com alérgenos inalantes foi realizado na face volar do antebraço, utilizando-se antígenos da Alergolatina - Produtos Alergênicos Ltda. Foram considerados positivos os resultados com pápulas com diâmetro de 3 mm acima do controle negativo¹², e mostrados a seguir na Tabela 1 e Figura 1.

Foram solicitadas dosagens de IgE total e específicas para inalantes incluindo polens de gramíneas e árvores, realizadas pelo método de fluoro-enzima-imuno-ensaio (FEIA - ImmunoCAP-Phadia®) cujos resultados mostraram IgE total de 43,3 (valor de referência do laboratório: a partir dos 15 anos - até

Tabela 1

Resultado de teste cutâneo para inalantes

Inalantes testados	Resultados
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	< 3 mm
<i>Dermatophagoides farinae</i>	< 3 mm
<i>Blomia tropicalis</i>	< 3 mm
Epitélio de cão	< 3 mm
Epitélio de gato	< 3 mm
Gramíneas mix (<i>Lolium multiflorum</i> (azevém) + <i>Paspalum notatum</i> (capim Bahia) + <i>Cynodon dactylon</i> (grama comum))	10 mm
Controle positivo (histamina) 10 mg/mL	7 mm

160 kU/L) e IgE específica para os seguintes inalantes mostrados na Tabela 2.

Com este resultado, associado à história clínica, confirma-se que o paciente apresenta polinose por polens de gramínea.

Discussão

O paciente do caso em questão teve diagnóstico de polinose por apresentar um quadro clínico de rinoconjuntivite sazonal e testes *in vivo* e *in vitro* positivos para a presença de IgE específicas a polens de gramíneas.

Pólen é o conjunto de grãos que carregam os gametas masculinos que fecundarão os óvulos (femininos) em determinadas plantas. Algumas delas possuem parte feminina e masculina, e outras, parte feminina ou masculina. Nestes casos, o pólen precisa alcançar a parte feminina, e a este movimento

se chama polinização. O pólen pode ser levado por insetos, água ou vento^{2,3}.

Rinoconjuntivite e/ou asma causadas por reação de hipersensibilidade mediada por IgE específicas a proteínas dos grãos de polens de flores, árvores e/ou grama é chamada de polinose⁹.

As proteínas dos grãos de polens, em contato com a conjuntiva, mucosa nasal e brônquica, se ligam às IgE específicas nos mastócitos e basófilos, desencadeiam degranulação e liberação de mediadores inflamatórios causando os sintomas de prurido ocular e hiperemia conjuntival associados ou não à coriza, espirros, prurido e obstrução nasal e, eventualmente, broncoespasmo. O que chama a atenção é a periodicidade dos sintomas, ou seja, o aparecimento do quadro clínico na primavera⁷.

Não são todos os polens que são alergênicos, mas os anemófilos (aqueles levados pelo vento) estão mais relacionados à polinose¹³.

Ocorre com frequência em regiões de clima temperado onde as estações do ano são bem definidas⁴. No Brasil, cuja maior extensão do seu território apresenta clima tropical e subtropical com estações pouco marcadas, os casos de polinose são descritos principalmente na Região Sul do país^{8,14-18}.

Isto se deve porque, nesta região, o inverno com temperaturas mais baixas é seguido pela primavera, que apresenta temperaturas mais altas, o que favorece o crescimento de determinadas espécies que precisam de polinização para seu desenvolvimento^{6,19}.

A maioria dos pacientes refere que os sintomas oculares e nasais surgem em outubro e cessam em dezembro por coincidir com a estação polínica. Porém, ela pode durar de agosto até março e, com isso, as manifestações clínicas podem persistir durante este período, dependendo do grau de sensibilização do indivíduo^{6,19}.

Os polens de gramíneas são causas frequentes de polinose^{5,6} por serem espécies com distribuição mundial e grande capacidade de produção de proteínas alergênicas⁸.

As gramíneas pertencem à grande família *Poaceae* e às subfamílias *Pooideae* (*Phleum pratense*, *Lolium multiflorum*), *Chloridoideae* (*Cynodon dactylon*) e *Panicoideae* (*Paspalum notatum*) estão relacionadas à maioria dos casos de polinose⁸.

Diversos fatores, como desmatamento, exploração da terra, crescimento da população e introdução de



Figura 1
Teste de puntura com gramíneas

gramíneas com pólen de elevado potencial alergênico em áreas de atividade agropecuária são responsáveis pelo aumento de casos de polinose no Brasil, não só na Região Sul, mas também em outras regiões^{9,20}.

Além disso, mudanças climáticas por conta do aquecimento global estão acontecendo em todas as partes do mundo e estão relacionadas a um florescimento rápido e precoce, fazendo com que a estação polínica seja mais prolongada, começando mais cedo e durando um tempo maior, aumentando assim a possibilidade de sensibilização do indivíduo ao pólen^{5,7}.

Outro fator importante é a globalização, pois os indivíduos viajam para diversas e remotas partes do mundo, se expondo a uma variedade de alérgenos, ou ainda, alérgenos são trazidos para o meio não nativo, facilitando a sensibilização a novos componentes⁵.

Os bairros Recreio dos Bandeirantes e Vargem Grande situam-se na Zona Oeste do município do Rio de Janeiro, no Parque Estadual da Pedra Branca, que é considerado a maior floresta urbana do país. Com o passar dos anos, ocorreu uma progressiva urbanização destes bairros, porém preservando a floresta da encosta²¹. Isso pode ter favorecido o contato mais próximo do paciente com a flora desta região e, conseqüentemente, com espécies que apresentam polinização anemófila (polens transportados pelo vento) contribuindo para a re-exposição do paciente aos polens aos quais ele já estaria sensibilizado, devido à vivência por anos em países europeus onde ele, pela história relatada, provavelmente desenvolveu polinose.

Os polens de gramíneas mais relacionados à polinose são *Phleum pratense*, *Lolium multiflorum*, *Cynodon dactylon* e *Paspalum notatum*⁸.

Tabela 2

Resultado da dosagem de IgE específica

IgE específica	Resultado (kUA/L)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0,1
<i>Dermatophagoides farinae</i>	0,2
<i>Blomia tropicalis</i>	0,1
Epitélio de cão	0,1
Epitélio de gato	2,1
Gramíneas GX2	
(<i>Cynodon dactylon</i> (G2) + <i>Lolium perenne</i> (G5) + <i>Phleum pratense</i> (G6) + <i>Poa pratensis</i> (G8) + <i>Sorghum halepense</i> (G10) + <i>Paspalum notatum</i> (G17))	6,4
Gramíneas GX1	
(<i>Dactylis glomerata</i> (G3) + <i>Festuca elatior</i> (G4) + <i>Lolium perenne</i> (G5) + <i>Phleum pratense</i> (G6) + <i>Poa pratensis</i> (G8))	7,0
<i>Cynodon dactylon</i>	0,9
<i>Lolium perenne</i>	4,7
<i>Phleum pratense</i>	4,9
<i>Poa pratensis</i>	5,9
<i>Festuca elatior</i>	4,9

Dentre as gramíneas causadoras de polinose no Brasil, a subfamília *Pooideae* é a mais comum, sendo o *Lolium multiflorum* (azevém ou *Italian ryegrass*), o *Anthoxanthum odoratum* (grama doce) e o *Holcus lanatus* (capim lanudo) seus principais representantes. É importante ressaltar que eles apresentam reatividade cruzada entre si. O *Phleum pratense* não é encontrado no Brasil, porém possui reatividade cruzada com o *Lolium multiflorum*, presente em várias regiões do país⁸.

O *Cynodon dactylon* (grama Bermuda ou grama comum), da subfamília *Chloridoideae* e o *Paspalum notatum* (grama Bahia), da subfamília *Panicoideae* também são encontrados no Brasil, mas apresentam reduzida reatividade cruzada com a subfamília *Pooideae*²².

O caso mostra que o paciente apresentou história clínica e sintomatologia compatíveis com rinoconjuntivite alérgica sazonal e presença de IgE específicas a vários polens de gramíneas. Entretanto, encontrou-se IgE específica (teste de punção e ImmunoCAP) a polens de gramíneas não encontrados no Brasil (*Phleum pratense*), mas que possuem reatividade cruzada com o *Lolium multiflorum*, o principal pólen de grama no país. Além disso, também foram identificadas IgE específicas a outros polens que apresentam pouca reatividade cruzada entre si e com o *L. multiflorum* como *C. dactylon*, *Poa pratensis* e *Festuca elatior*. Estes fatos sugerem que o paciente apresentou polinose na Europa e reativação do seu quadro alérgico no Rio de Janeiro.

Outro dado importante no caso é a pequena quantidade de IgE específica aos ácaros da poeira (*D. farinae*, *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis*), que são os principais agentes responsáveis pelos casos de rinoconjuntivite e/ou asma perene no Brasil.

Uma limitação desse trabalho foi a impossibilidade de se coletar e classificar amostras dos polens de grama da região de moradia do paciente (Recreio dos Bandeirantes e Vargem Grande) para que se pudesse confirmar a presença desses polens naquela região, além do fato de não ter sido realizado teste de provocação nasal ou conjuntival a fim de determinar a relação de causa e efeito destes polens no quadro clínico do paciente.

No entanto, associando-se os resultados dos testes alérgicos *in vivo* e *in vitro* com a sintomatologia sazonal do paciente, sugere-se fortemente o diagnóstico de polinose ou de rinoconjuntivite sazonal.

Estes resultados alertam para a necessidade de se considerar que pacientes com sintomas de rinoconjuntivite alérgica, moradores de áreas com muita vegetação nativa no Rio de Janeiro, devam ser testados também para polens de gramíneas. Esses agentes podem estar entre os antígenos responsáveis pela sintomatologia desses pacientes.

Apesar de a polinose não ser uma doença encontrada no Rio de Janeiro, este diagnóstico não deve ser excluído frente a um paciente com conjuntivite/rinoconjuntivite sazonal, principalmente quando tem uma história pregressa de morar em outros países.

Referências

1. Taketomi EA, Sopelete MC, de Sousa Moreira PF, de Assis Machado Vieira F. Pollen allergic disease: pollens and its major allergens. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(4):562-7.
2. Knox RB. Pollen and Allergy (Studies in Biology no 107). London: Hodder & Stoughton Ltd; 1979.
3. Stanley RG, Linskens HF. Pollen: Biology Biochemistry and Management [online version]. Berlin, New York: Springer-Verlag; 1974.
4. Vieira FM. Polinose: estudos epidemiológicos, estações de aerobiologia e qualidade de vida [carta ao editor]. *Rev bras alerg imunopatol*. 2010;33(2):73-4.
5. Vieira FM. Diagnóstico molecular por componentes e polinose por gramíneas no trópico brasileiro: “uma nova mira no alvo” [carta ao editor]. *Braz J Allergy Immunol* 2014;2(6):248-9.
6. Vieira FAM. Novas práticas agropastoris estão influenciando a relação meio ambiente/polinose no Sul do Brasil? [carta ao editor]. *Rev bras alerg imunopatol*. 2003;26(1):37.
7. Brasil. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI [Internet]. Primavera traz com ela a alergia ao pólen, e a região Sul é a mais atingida. Disponível em: <https://asbai.org.br/primavera-traz-com-ela-a-alergia-ao-polen-e-a-regiao-sul-e-a-mais-atingida>. Acessado em 05/06/2022.
8. Vieira FM, de Braga GL, Ferreira EN. *Cynodon dactylon* e *Paspalum notatum*: revisar conceitos de sensibilização polínica por gramíneas no Sul do Brasil? [carta ao editor]. *Rev Bras Alerg imunopatol*. 2011;34(5):219.
9. Vieira FM. Sensibilização polínica associada à polinose no trópico brasileiro: um desafio atual para o diagnóstico clínico. *Braz J Allergy Immunol*. 2014;2(2):81-2.
10. Vieira FAM. Polinose no Brasil. In: Negreiros EB, Ungier C. *Alergologia Clínica*. São Paulo: Atheneu; 1995. p.106-11.
11. Pierotti FF, Aranda CS, Cocco RR, Mallozi MC, Solé, D. Testes laboratoriais de triagem para doenças alérgicas: ainda têm espaço na prática clínica? *Braz J Allergy Immunol*. 2018;2(4):399-404.
12. Dreborg S, et al. Skin tests used in type 1 allergy testing. Position paper prepared by the subcommittee on skin tests of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 1989;44(10):31-7.
13. Vieira FAM. Existe polinose no Brasil tropical? [carta ao editor]. *Rev bras alerg imunopatol*. 2002;25(2):71-2.
14. Esteves PC, Trippia SG, Rosário Filho N, Caleffe LG. Validação do Questionário do ISAAC para Rinite Alérgica Perene e Sazonal (Polinose) em Curitiba. *Rev bras alerg imunopatol*. 1999;22:106-13.

15. Lorscheitter ML, Vieira FM, Oliveira F. Conteúdo polínico atmosférico na cidade de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul (Brasil), e sua correlação alergógena. Boletim IG-USP. Série Científica. 1986;17:131-9.
 16. Bernardes CT, Moreira PF, Sopelete MC, Vieira FA, Sung SS, Silva DA, et al. IgE cross-reactivity between Lolium multiflorum and commercial grass pollen allergen extracts in Brazilian patients with pollinosis. Braz J Med Biol Res. 2010;43:166-75.
 17. Vieira FM. Polinose com síndrome de alergia oral: uma raridade no Brasil? Vamos visitá-la. Braz J Allergy Immunol. 2013;1(6):345-6.
 18. Vieira FM, Braga GL, Oliveira Filho PF. Prevalência de polinose em soldados do exército no Sul do Brasil. Rev Bras Alergia Imunopatol. 2009;32(6):221-6.
 19. Vergamini SMN, Zoppas BCDA, Valencia-Barrera RM, Fernández González D. Dinâmica aeropalinológica de Gramineae na Cidade de Caxias do Sul, RS. Rev bras alerg imunopatol. 2006;29(1):14-7.
 20. Sopelete MC, Vaz LAJ, Taketomi EA. Sensitization to Cynodon dactylon and Paspalum Notatum Grass Pollens in Pollinosis Patients in Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. [Abstracts of WAO International Scientific Conference; 2014 December 6-9; Rio de Janeiro, Brazil].
 21. Oliveira CMR. A apropriação da natureza enquanto mercadoria: um olhar sobre o bairro de Vargem Grande (Rio de Janeiro). Anais do XV Seminário de Iniciação Científica da PUC - Rio, 2007.
 22. Davies JM, Bright ML, Rolland JM, O Hehir RE. Bahia Grass pollen specific IgE is common in seasonal rhinitis patients but has limited cross-reactivity with ryegrass. Allergy. 2005;60(2):251-5.
-
- Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.
- Correspondência:
Bianca Mendonça Almeida
E-mail: bianca_almeida18@hotmail.com

Rinite alérgica persistente com elevada sensibilização a pólen de gramíneas: a medicina personalizada pode identificar os verdadeiros alérgicos a polens na imunoterapia

Persistent allergic rhinitis with high sensitization to grass pollen: personalized medicine can identify immunotherapy patients who are truly allergic to pollen

Francisco Machado Vieira¹

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo avaliar pacientes com rinite alérgica persistente, sensibilizados a ácaros domésticos, associado à elevada sensibilização por pólen de gramíneas, sem sintomatologia estacional. Usou-se como método o diagnóstico molecular por componentes para selecionar os verdadeiramente alérgicos ao pólen de gramíneas. Foi realizado um estudo retrospectivo com análise de prontuários de pacientes em áreas de Caxias do Sul e municípios próximos no estado do RS, nos anos de 2016 e 2017, com as mesmas características climáticas. Foram selecionados 50 pacientes com alergia a ácaros, através de teste de punctura (pápula ≥ 5 mm) associado ao pólen de gramíneas (pápula de ≥ 7 mm) sem sintomatologia na primavera. Um total de 52% era do sexo feminino, a idade variou entre 4 e 56 anos, com uma média de 26,6 anos. Pesquisou-se a dosagem de IgE específica no soro para antígenos moleculares de pólen de gramíneas como estes: Phl p1, Phl p5, Cyn d1, em todos os pacientes. Houve 13 pacientes (26%) com diagnóstico, pelo menos, a um dos antígenos moleculares estudados. A amostra restringida apresentou 5 (10%) deles que possuíam Phl p5 > Phl p1, ou seja, eram verdadeiramente alérgicos à subfamília *Poideae*, enquanto 2 (4%) apresentaram Cyn d1 (subfamília *Chloridoideae*) > Phl p1. O estudo mostra que, em pacientes com rinite alérgica persistente, polissensibilizados a ácaros associados a pólen de gramíneas, sem sintomas estacionais característicos, os testes moleculares podem diagnosticar os verdadeiros alérgicos ao pólen.

Descritores: Ácaros, pólen, rinite alérgica, diagnóstico, imunoterapia.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate patients with persistent allergic rhinitis who are sensitized to house mites and have high sensitization to grass pollen without seasonal symptoms. Molecular diagnosis was used to determine patients truly allergic to grass pollen. This retrospective study analyzed the medical records of patients from areas of Caxias do Sul and nearby municipalities (all with the same climatic characteristics) in the state of Rio Grande do Sul, Brazil between 2016 and 2017. Fifty patients allergic to dust mites were selected through a prick test (papule ≥ 5 mm) and grass pollen (papule ≥ 7 mm), but were asymptomatic in the spring. A total of 52% were female, and their ages ranged from 4 to 56 (mean 26.6) years. Specific serum IgE levels for grass pollen antigens, such as Phl p1, Phl p5, and Cyn d1, were investigated in all patients. Thirteen patients (26%) were diagnosed with at least one studied molecular antigen. The restricted sample included 5 (10%) patients with Phl p5 > Phl p1, ie, truly allergic to the *Poideae* subfamily, while 2 (4%) had Cyn d1 (*Chloridoideae* subfamily) > Phl p1. The results indicate that among patients with persistent allergic rhinitis polysensitized to mites and grass pollen but without characteristic seasonal symptoms, molecular tests can diagnose those who are truly allergic to pollen.

Keywords: Mites, pollen, allergic rhinitis, diagnosis, immunotherapy.

1. Clínica de Alergia e Imunologia, Caxias do Sul, RS, Brasil. ASBAI - Departamento Científico de Alergia Ocular.

A ocorrência de sintomas de rinite alérgica pode ser persistente ou sazonal (estacional), sendo esta última relacionada, especialmente, à exposição a polens alergênicos durante a estação polínica. No Sul do Brasil, são as gramíneas, onde, em indivíduos previamente sensibilizados, expressam sintomas durante a primavera (setembro a dezembro)^{1,2}. A presença de rinite e/ou de asma brônquica, por dois ou mais anos consecutivos, é relativamente fácil de diagnosticar, principalmente quando acompanhadas de conjuntivite e testes cutâneos positivos de punctura.

Os ácaros domésticos são identificados como principais agentes etiológicos da rinite e se destacam, principalmente, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*³. Quando associados ao de pólen de gramíneas, podem tornar-se um difícil diagnóstico de uma verdadeira alergia a polens. Os pacientes podem não explicitar ou identificar seus sintomas reflexivos que acontecem durante a estação polínica, na primavera, em nosso meio. Esse seria um viés para a indicação de imunoterapia específica com polens.

Os testes cutâneos de punctura (*skin prick test*) com aeroalergenos são os recursos mais usados no diagnóstico da alergia respiratória, e evidenciam reações alérgicas mediadas por IgE. O diagnóstico de alergia, no entanto, está baseado na correlação entre os sintomas, na história clínica e no resultado de exames, não podendo ser baseado apenas em respostas a testes cutâneos^{3,4}.

A introdução do diagnóstico molecular por componentes, com elevado número de antígenos recombinantes ou purificados, constitui uma nova ferramenta com biomarcadores para o desenvolvimento de diagnóstico clínico de excelência em doenças alérgicas e para guiar imunoterapia específica⁵.

O ImmunoCAP-ISAC (Immuno Solid Phase Allergen Chip) é um teste de alergia molecular *in vitro*, que analisa anticorpos específicos da classe IgE no soro ou plasma de pacientes para 103 a 112 alérgenos diferentes, originados de moléculas naturais e recombinantes. Os resultados são expressos em uma faixa de 0,3 a 100 ISAC Standardized Units (ISU). O método inclui a gramínea *Phleum pratense* (subfamília *Pooideae*), não encontrada no Brasil, entretanto, com extensa reatividade cruzada com o *Lolium multiflorum* (azevém), o principal antígeno polínico no sul do país^{5,6}.

Anticorpos IgE para antígenos recombinantes Phl p1, Phl p2, Phl p5 e Phl p6 são biomarcadores de uma

verdadeira sensibilização para a família *Poaceae*⁷. O grupo 5 de alérgenos está restrito à subfamília *Pooideae*, como o *Lolium*, existindo limitada reatividade cruzada para os componentes das subfamílias *Chloridoideae* e *Panicoideae*, nas quais o grupo 1 é o principal⁵⁻⁷.

A associação de positividade para Phl p1 e Phl p5 caracteriza uma verdadeira alergia polínica para a subfamília *Pooideae*. Esse fato sugere que o diagnóstico e a imunoterapia específica também poderiam ser realizados com alérgenos recombinantes de *Phleum pratense* na população estudada⁵.

O diagnóstico de alergia molecular representa uma grande contribuição para a medicina personalizada, pois auxilia na avaliação da previsão de risco, gravidade da doença, sensibilização genuína/reatividade cruzada e na aplicação de estratégias no tratamento^{8,9}.

O diagnóstico molecular por componentes é usado para orientação à imunoterapia com pólen de gramíneas, em regiões do mundo onde as estações de pólen de gramíneas se sobrepõem, ao mesmo tempo, a outros tipos de pólen⁸. Entretanto, de modo distinto, não se identificam estudos associados em polissensibilizados, incluindo ácaros do pó domiciliar. Bases de dados consultadas: PubMed, Elsevier, usando as palavras-chaves como *grass pollen*, *sensitization*, *perennial symptoms*, *house dust mites*, *allergy*, *molecular diagnosis* e *immunotherapy*.

O objetivo principal é avaliar pacientes com rinite persistente por ácaros domésticos, associada à elevada sensibilização por pólen de gramíneas, sem sintomatologia estacional característica, ou de difícil caracterização, numa área com polinose. Usou-se o diagnóstico molecular por componentes para avaliação de verdadeiros alérgicos, como seleção, para uma possível imunoterapia específica a polens.

Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes em clínica de alergia e imunologia, em Caxias do Sul, RS, oriundos do município e das regiões próximas, possuindo clima e vegetação semelhantes, durante os anos de 2016 e 2017.

Foram incluídos 50 pacientes no estudo, os quais apresentavam rinite alérgica persistente por dois ou mais anos consecutivos, e os sintomas característicos (espirros, prurido, rinorreia, obstrução nasal) deveriam

ocorrer por dias consecutivos, por mais de uma hora, na maioria desses.

Os pacientes possuíam testes cutâneos imediatos de punctura com pápulas de ≥ 5 mm de diâmetro para ácaros domésticos: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*.

Para pólen de gramíneas mix e *Lolium*, as pápulas foram ≥ 7 mm, tendo, como controles, a solução salina e a histamina (10 mg/mL). Avaliou-se a dimensão das pápulas pela média de seus diâmetros ortogonais, em relação ao controle negativo (extratos fornecidos pelo Lab. FDA Allergenic/Immunotech - RJ).

Adotou-se o corte das dimensões das pápulas de forma aleatória para os ácaros (≥ 5 mm), confirmando o diagnóstico clínico de rinite persistente, associado aos sintomas. Entretanto, para o pólen de gramíneas adotou-se ≥ 7 mm, que caracteriza elevada sensibilização (sem sintomas estacionais), capaz de proporcionar confusão, necessitando do diagnóstico de uma verdadeira alergia.

Todos os pacientes (ou seus representantes legais) foram informados dos procedimentos e foi recebido consentimento, incluindo exame laboratorial, o que definiria verdadeira alergia aos polens e um possível tratamento futuro de precisão.

A característica desses pacientes era de não possuírem ou não definirem sintoma estacional durante o período de estação polínica de gramíneas (setembro a dezembro), de não estarem usando medicação que pudesse alterar os resultados dos testes, ou que houvessem anteriormente realizado imunoterapia específica com os alérgenos estudados.

Foi avaliada a presença de IgE específica no soro, através de diagnóstico molecular por componentes ImmunoCAP-ISAC (ThermoFischer Scientific), para os antígenos de Phl p1, Phl p5 e Cyn d1 em 100% dos pacientes.

Resultados

Dos pacientes estudados, 52% eram do sexo feminino; a idade variou entre 4 e 56 anos, com uma média de 26,6 e mediana de 25 anos.

O tempo dos sintomas foi igual ou superior a dois anos consecutivos, podendo, ou não, haver conjuntivite associada.

Houve 13 pacientes (26%) com diagnóstico positivo pelo menos a um dos antígenos pesquisados como Phl p1, Phl p5 e Cyn d1. Entretanto, na amostra

restrita, encontrou-se uma significativa mudança, sendo que somente 5 pacientes (10%) eram verdadeiramente alérgicos à subfamília (*Pooideae*) possuindo Phl p5 > Phl p1, enquanto 2 (4%) possuíam Cyn d1 > Phl p1, ou seja, eram alérgicos à subfamília *Chloridoideae* (Tabela 1).

Discussão

Estudos de aerobiologia identificam uma estação polínica por gramíneas no Sul do Brasil, durante a primavera^{1,10,11}. Isso coincide com a sintomatologia característica de polinose em pacientes previamente sensibilizados, repetindo-se anualmente.

Não existe, entre nós, uma sucessão de outros pólenes alergógenos importantes na natureza, como em outros países, principalmente no Hemisfério Norte. Entretanto, possuímos potentes alérgenos intradomiciliares como os ácaros, que podem gerar, na vida real, um fator de confusão de diagnóstico, quando associados aos polens de gramíneas não somente no Sul, mas também em algumas regiões do trópico brasileiro¹². Aqui se podem identificar os possíveis candidatos a uma medicina personalizada, ou seja, de precisão.

Em nosso meio, o monitoramento aéreo contínuo aconteceu por mais de uma década, através de coletor volumétrico de polens e esporos de fungos (Burkard), localizado no Campus-sede da Universidade de Caxias do Sul, RS. Entre os polens alergênicos, as gramíneas são os principais e podem alcançar elevadas concentrações no mês de novembro (primavera), entre 512 e 949 grãos/m³ de ar nessa área específica¹⁰.

Calcula-se que a maioria dos pacientes alérgicos a gramíneas apresente sintomas com níveis diários entre 30 e 50 grãos/m³ de ar. Esse número pode ser menor quando existe um processo inflamatório preexistente produzido por ácaros, semelhantemente ao que ocorre em estações polínicas sucessivas.

Pacientes sensibilizados a pólen de gramíneas, quando expostos a meio ambiente externo, terão sintomas de rinite associados a uma elevada frequência de conjuntivite caracterizada, principalmente, por intenso prurido ocular¹³.

O teste cutâneo de leitura imediata (punctura) permite confirmar, ou não, a sensibilização e a atopia quando associadas à história clínica e ao exame físico, que possibilitam o diagnóstico.

A presença de pápula com diâmetro médio igual ou maior que 3 mm, em relação ao controle negativo, associada a eritema circunscrito > 10 mm, caracteriza pacientes com sensibilização⁴. Os pacientes selecionados para inclusão no estudo, para os antígenos polínicos de gramíneas possuíam ≥ 7 mm de diâmetro médio, associado aos ácaros ≥ 5 mm. Admite-se que a elevada sensibilização ao pólen de gramíneas pode trazer dificuldade no diagnóstico, mesmo aos médicos mais experientes, já que existe associada rinite persistente.

Uma elevada sensibilização polínica, na vida real, pode ser incluída aos polens associados a antígenos perenes, em uma possível imunoterapia, sem um diagnóstico verdadeiro.

Os sintomas reflexivos obtidos via sintomatologia dos pacientes poderiam estar alterados pelo uso de máscaras durante o período da pandemia de COVID-19, fato que não ocorreu na época do estudo.

O teste de provocação nasal ou conjuntival com os alérgenos de gramíneas estaria indicado caso persistissem dúvidas em relação ao diagnóstico¹⁴. Em pacientes polissensibilizados, pode-se complementar com a dosagem de IgE específica (ImmunoCAP-ISAC), empregando-se componentes tais como Phl p1, Phl p5 e Cyn d1^{5,12}.

Cyn d1 (*Cynodon dactylon* - grama bermuda) é o alérgeno principal do pólen da subfamília *Chloridoideae*, largamente distribuída no Brasil e com elevado potencial alergênico¹².

A monossensibilização para Phl p1 está relacionada à identificação de baixos níveis de IgE para *Lolium*, quando realizados testes com extratos polínicos. Porém, IgE específica anti Phl p5 seria um verdadeiro biomarcador de alergia para a subfamília *Pooideae*, encontrada raramente como único sensibilizante^{5,6}. Resumindo, quando houver positividade IgE para a associação de Phl p5 > Phl p1, definidos por suas potências e frequências, considera-se a subfamília

Tabela 1

Amostra restringida a verdadeiros alérgicos: possíveis candidatos para a imunoterapia específica, em um grupo de 50 pacientes

Idade	Sexo	Phl p5	Phl p1	Cyn d1	Eosinófilos	IgE total*
26	M	3,37	4,53	26,8	2,5/129	393
41	F	27,3	21,1	3,46	0,5/46	198
37	F	0,1	0,1	2,16	1,4/155	1020
12	F	9,18	3,28	0,14	ND	582,7
26	F	33,8	19,8	3,74	7,4/438,82	108
4	M	45,1	34,8	10,6	10,4/1280	534
32	F	11,4	4,77	2,23	ND	144

■ Grupo de pacientes com alergia a pólen de gramíneas: n = 7 (14% do total).

■ Monossensibilização a *Cynodon* (Cyn d1).

ISU - ISAC Standardized Units	Classe		
< 0,3			Não detectável
> 0,3 a ≤ 1			Baixo
> 1 a ≤ 15			Moderado
> 15			Alto

* Grau de sensibilização KU/L - ImmunoCAP.

Pooideae como causa de alergia polínica⁵. O mesmo ocorre para a subfamília *Chloridoideae* quando Cyn d1 > Phl p1.

O diagnóstico molecular por componentes tem sido sugerido para facilitar a identificação de verdadeiros alérgenos causando doença e a prescrição de imunoterapia específica⁹. Essa informação poderia ser estendida ao paciente.

As discrepâncias entre os resultados obtidos pelos extratos usados nos testes de punctura e aqueles do diagnóstico molecular, são, possivelmente, devido à reação cruzada entre alérgenos de espécies de plantas não relatadas, tais como as profilinas e outros alérgenos⁹.

Conclusão

Testes moleculares para gramíneas, restritos a Phl p1, Phl p5 e Cyn d1, podem ser incluídos em caso de dúvidas. Existiria uma mais precisa indicação de imunoterapia e diminuição de custos, em pacientes polissensibilizados de difícil diagnóstico, não somente no Sul, como em outras regiões específicas do Brasil.

Referências

1. Lorscheitter ML, Vieira FM, Oliveira F. Conteúdo polínico atmosférico na cidade de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul – Brasil e sua correlação alérgica. Bol IG-USP. 1986;17:131-9.
2. Rosário Filho NA. Reflexões sobre polinose: 20 anos de experiência. Rev bras alerg imunopatol. 1997;20:210-3.
3. Sakano E, Sarinho ES, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:3-14.
4. Anca MC, Bousquet J, Demoly P. Principles of Allergy Diagnosis. In: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A, eds. Middleton's Allergy Essentials. Elsevier; 2017. p.117-31.
5. Moreira PF, Gangl K, Vieira FA, Ynoue LH, Linhart B, Flicker S, et al. Allergen Microarray Indicates Pooideae Sensitization in Brazilian Grass Pollen Allergic Patients. PLoS One. 2015;10(6):e0128402.
6. Bernardes CT, Moreira PF, Sopelete MC, Vieira FA, Sung SS, Silva DA, et al. IgE cross-reactivity between Lolium multiflorum and commercial grass pollen allergen extracts in Brazilian patients with pollinosis. Braz J Med Biol Res. 2010;43:166-75.
7. Popescu FD. Molecular biomarkers to grass pollen immunotherapy. World J Methodol. 2014;4:26-45.
8. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. Allergy. 2012;709-11.
9. Saltabayeva U, Garib V, Morenko M, Rosenson R, Ispayeva Z, Gatauova M, et al. Greater Real – life diagnostics efficacy of allergen molecule-based diagnosis for prescription of immunotherapy in area with multiple pollen exposure. Int Arch Allergy Immunol. 2017;173:93-8.
10. Vergamini SM, Zoppas BCDA, Valencia-Barrera RM, Fernández González D. Dinâmica aeropalínica de Gramineae na cidade de Caxias do Sul, RS. Rev bras alerg imunopatol. 2006;29:14-7.
11. Rosário Filho NA. Contagem de polens aéreos na cidade de Curitiba. Rev bras alerg imunopatol. 1983;6:12-5.
12. Vieira FM. Diagnóstico molecular por componentes e polinose por gramíneas no trópico brasileiro: uma nova mira no alvo. Rev bras alerg imunopatol. 2014;2(6):248-9.
13. Vieira FAM, Motta VT. Conjuntivite alérgica polínica em Caxias do Sul, Brasil. Rev. bras alerg imunopatol. 2008;31:56-9.
14. Vieira FAM, Wandalsen GF, Matsumoto FY. Teste de provocação nasal com alérgenos. In: Solé D, Rosário Filho NA, Rubini NPM. Compêndio de alergia e imunologia clínica. Editora dos Editores; 2021. p.595-601.

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

Correspondência:
Francisco Machado Vieira
E-mail: famvieira@hotmail.com

Mastocytosis: the safety of different COVID-19 vaccines

Mastocitose: segurança de diferentes vacinas contra a COVID-19

Inês Nunes¹, Beatriz Tavares¹, Emília Faria¹, Francisca Cunha Tavares¹,
Pedro Botelho Alves¹, Iolanda Alen Coutinho¹, Carmelita Ribeiro¹, Graça Loureiro¹, Ana Todo-Bom¹

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has forced the development of vaccines to fight SARS-CoV-2. After vaccination began, reports of adverse reactions, including anaphylaxis, emerged. This raised concerns about the safety of COVID-19 vaccines in patients diagnosed with mastocytosis. The authors share their experience in administering different COVID-19 vaccines to patients diagnosed with mastocytosis.

Keywords: COVID-19, COVID-19 vaccines, mastocytosis, vaccine hypersensitivity, premedication.

RESUMO

A pandemia por COVID-19 obrigou ao rápido desenvolvimento de vacinas para combate ao SARS-CoV-2. Após o início da vacinação começaram a surgir relatos de reações adversas às vacinas, incluindo reações anafiláticas, surgindo dúvidas sobre a segurança das vacinas em doentes com mastocitose. Os autores apresentam a sua experiência em relação à administração de diferentes vacinas contra a COVID-19 em doentes com diagnóstico de mastocitose.

Descritores: COVID-19, vacinas contra COVID-19, mastocitose, hipersensibilidade a vacinas, pré-medicação.

Introduction

The COVID-19 pandemic emerged intensely worldwide and forced the scientific community to develop vaccines. After the start of vaccination campaigns, reports of vaccine reactions began to appear, including anaphylaxis. Vaccine safety has been called into question, especially regarding the possibility of triggering allergic reactions.^{1,2}

Mastocytosis, a disease characterized by proliferation and accumulation of mast cells,³ can increase the frequency and severity of immediate hypersensitivity reactions, with anaphylaxis occurring in 22%-49% of these adults.³ There is no evidence of an increased number of vaccine reactions in adults with mastocytosis,⁴ with only a few reports of adverse

reactions to vaccines.⁵ However, the exposure of these patients to drugs or procedures capable of triggering adverse reactions raises a degree of concern as well as some questions about whether patients with mastocytosis could safely tolerate COVID-19 vaccines. The aim of this study was to evaluate the safety of COVID-19 vaccines in a series of patients with mastocytosis.

Methods

We performed a retrospective and descriptive review of patients with a diagnosis of mastocytosis referred to our Allergy and Clinical Immunology

1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Imunoalergologia - Coimbra - Coimbra, Portugal.

Submitted: 08/13/2022, accepted: 09/16/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):541-3.

department to assess the risk of allergic reaction to COVID-19 vaccines. Patients were characterized according to demographic data, mast cell disorder classification and basal tryptase levels, daily medication, and comorbidities. Data were recorded on the vaccination process, premedication, vaccine type, and complications. The anonymity of all the participants of this study was guaranteed.

Results

To date, 14 adult patients diagnosed with mastocytosis have been referred to our department. All patients were stable with no uncontrolled mast cell-mediated symptoms and were selected to be vaccinated in our department. A total of 11 patients received a COVID-19 vaccine under hospital-based supervision, whereas three refused vaccination. Of the 11 vaccinated patients, 73% (n=8) were female. Regarding mastocytosis classification, 55% (n=6) of the patients had systemic mastocytosis and 45% (n=5) had cutaneous mastocytosis. Basal tryptase

levels were within the reference range (<11.4 ng/mL) in 36% (n=4) of the patients and ranged from 26.8 to 51.3 ng/mL in the remaining patients (64%, n=7). Regarding allergic comorbidities, three patients had Hymenoptera venom allergy, two patients had respiratory allergy, and one patient had idiopathic hypereosinophilic syndrome. Data on the type of vaccine and the number of doses received are summarized in Table 1. A total of 25 vaccines were administered. Only 36% (n=4) of the patients has not received a booster shot yet. The type of vaccine to be administered was randomly selected according to availability and included Comirnaty® (Pfizer-BioNtech), Vaxzevria® (AstraZeneca), or Janssen® (Johnson & Johnson). Most patients received premedication with H1-antihistamine and montelukast, once daily on the 3 days before and about 1 hour before administration, combined with H2-antihistamine administration (Table 1). All patients completed a 1-hour post-vaccination observation period. There were no adverse reactions, even in cases in which the vaccination schedule was completed with different vaccines.

Table 1

Demographic data, mast cell disorder classification, type of vaccine administered, and premedication

Age (years)	Mastocytosis	Vaccines administered	Premedication
60	CM	1st, 2nd, and booster shot: Comirnaty®	Ebastine ^{ab} , Montelukast ^{ab} , Famotidine ^b
67	SM	1st, 2nd, and booster shot: Comirnaty®	Ebastine ^{ab} , Montelukast ^{ab}
65	SM	1st and 2nd doses: Vaxzevria®	Ebastine ^{ab} , Montelukast ^{ab}
42	CM	1st and 2nd doses: Comirnaty®	None
60	SM	1st dose: Janssen®; Booster shot: Comirnaty®	Hydroxyzine ^{ab} , Montelukast ^{ab} , Famotidine ^b
53	SM	1st dose: Janssen®	Cetirizine ^{ab} , Montelukast ^{ab} , Famotidine ^b
63	SM	1st dose: Janssen®; Booster shot: Comirnaty®	Ebastine ^{ab} , Montelukast ^{ab} , Famotidine ^b
42	CM	1st dose: Janssen®; Booster shot: Comirnaty®	Ebastine ^{ab} , Montelukast ^{ab} , Famotidine ^b
36	CM	1st, 2nd, and booster shot: Comirnaty®	Ebastine ^{ab} , Montelukast ^{ab} , Famotidine ^b
57	CM	1st, 2nd, and booster shot: Comirnaty®	Ebastine ^{ab} , Montelukast ^{ab} , Famotidine ^b
68	SM	1st and 2nd doses: Comirnaty®	Ebastine ^{ab} , Montelukast ^{ab} , Famotidine ^b

CM: cutaneous mastocytosis, SM: systemic mastocytosis. (a) on the 3 days before vaccine administration, (b) 1 hour before vaccine administration.

Discussion

COVID-19 vaccination is recommended for all patients with mastocytosis.⁵ The European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and the American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM) have recently recommended, based on the opinion of experts, the administration of H1-antihistamines 30 to 60 minutes before vaccination; H1-antihistamines, montelukast, and corticosteroids can be considered on a case-by-case basis.⁶ According to these recommendations, patients should be vaccinated in a health care facility equipped and experienced with the treatment of anaphylaxis, and should be observed for a period of at least 30 minutes after vaccination.⁶ In this study, we report the experience of our department in administering different COVID-19 vaccines in an adult population with mastocytosis. All vaccination procedures were performed safely and without complications, regardless of patient-dependent factors or vaccine-dependent factors. There already are some reports of patients with mastocytosis who have safely received the COVID-19 vaccine.⁷⁻¹² Further studies and reports are needed to settle on the best approach to vaccinate these patients.

References

- Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1423-37. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047.
- Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres MJ, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – An EAACI-ARIA Position Paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;76(6):1624-8. doi: 10.1111/all.14726.
- Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilò MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(7):755-63. doi: 10.1111/all.12617.
- Zanoni G, Zanotti R, Schena D, Sabbadini C, Opri R, Bonadonna P. Vaccination management in children and adults with mastocytosis. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:593-6. doi: 10.1111/cea.12882.
- Valent P, Akin C, Bonadonna P, Brockow K, Niedoszytko M, Nadoszytko B, et al. Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: Expert opinions. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):300-6. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.009.
- Bonadonna P, Brockow K, Nadoszytko M, Elberink HO, Akin C, Nadoszytko B, et al. COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2139-44. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.041.
- Rama TA, Moreira A, Castells M. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Mar;147(3):877-8. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.004.
- Kaakati R, Khokhar D, Akin C. Safety of COVID-19 vaccination in patients with mastocytosis and monoclonal mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):3198-9. doi: 10.1016/j.jaip.2021.05.010.
- Ruano-Zaragoza M, Carpio-Escalona LV, Diaz-Beya M, Piris-Villaespesa M, Castaño-Diez S, Muñoz-Cano R, et al. Safety of COVID-19 vaccination in patients with clonal mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 May;10(5):1374-6.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.030.
- Lazarinis N, Bossios A, Gülen T. COVID-19 vaccination in the setting of mastocytosis-Pfizer-BioNTech mRNA vaccine is safe and well tolerated. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 May;10(5):1377-9. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.037.
- Tuncay G, Bostan OC, Damadoglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. SARS-CoV-2 vaccines are well tolerated in patients with mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 Mar 4:S1081-1206(22)00172-7. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.026.
- Rama TA, Álvarez-Twose I. Delving into covid-19 vaccination – induced anaphylaxis: Are mRNA vaccines safe in mast cell disorders? *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2021;31(2):193-5. doi: 10.18176/jiaci.0680.

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

Corresponding author:
Inês Gonçalves Nunes
E-mail: inesnunes0929@gmail.com

Uso de belimumabe em paciente com lúpus eritematoso sistêmico refratário ao tratamento convencional: relato de caso

Use of belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus refractory to conventional treatment: case report

Maria Eduarda Castanhola¹, Sandra Silva¹, Camila Ferreira Bannwart-Castro^{1,2}

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença de caráter imunomediado, ocasionada por fatores hormonais, ambientais e genéticos. Caracteriza-se pela presença de autoanticorpos reativos para diferentes células e tecidos, apresentando manifestações clínicas diversificadas, períodos de exacerbação e remissão, o que dificulta o tratamento desses pacientes. Este relato de caso destaca o progresso do uso de anticorpo monoclonal humano em uma paciente do gênero feminino, diagnosticada com LES em maio de 2019, aos 30 anos, e, por ser refratária ao tratamento medicamentoso convencional, utilizou o tratamento com anticorpo monoclonal humano belimumabe, com início em setembro de 2019. O belimumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga à proteína estimuladora de linfócito B (BLyS) solúvel, inclusive dos autorreativos, e desta maneira, reduz a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, diminuindo os níveis de IgG sérica e dos anticorpos anti-dsDNA, além de melhorar o quadro clínico dos pacientes. Apesar de ser um medicamento biológico de alto custo, diminui drasticamente os sintomas clínicos do LES, possibilitando a redução do uso do corticoide e os efeitos consequentes de seu uso, além de reestabelecer os parâmetros laboratoriais alterados pela doença, sem alteração de indicadores hepáticos e renais. O LES não tem cura, logo, o objetivo do tratamento é diminuir os sintomas e conter as fases ativas da doença.

Descritores: Imunoterapia, lúpus eritematoso sistêmico, anticorpos monoclonais, belimumabe.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is an immune-mediated disease caused by hormonal, environmental and genetic factors. It is characterized by the presence of reactive autoantibodies to different cells and tissues, with diverse clinical manifestations and periods of exacerbation and remission, which complicates treatment. This case report highlights progress with the use of a human monoclonal antibody in a woman diagnosed with systemic lupus erythematosus in May 2019 (at age 30). Since she was refractory to conventional drugs, belimumab treatment was begun in September 2019. Belimumab is a human monoclonal antibody that binds to soluble B lymphocyte-stimulating proteins, including self-reactive ones, and reduces the differentiation of B lymphocytes into plasma cells, decreasing the serum IgG and anti-dsDNA antibody levels, in addition to improving patient clinical status. Despite being a high-cost biological drug, it drastically reduces the clinical symptoms of systemic lupus erythematosus, enabling reduced use of corticosteroids and their effects, in addition to reestablishing laboratory parameters altered by the disease, without changing liver and kidney indicators. Since systemic lupus erythematosus has no cure, the goal of treatment is to reduce symptoms and the active phases of the disease.

Keywords: Immunotherapy, systemic lupus erythematosus, monoclonal antibodies, belimumab.

1. Centro Universitário Sudoeste Paulista UNIFSP - Avaré, SP, Brasil.

2. Universidade Estadual Paulista UNESP, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Botucatu - Botucatu, SP, Brasil.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune de etiologia desconhecida, relacionada a fatores genéticos, ambientais e hormonais. Atinge predominantemente o sexo feminino em idade fértil, graças à ação regulatória que os estrogênios exercem no sistema imunológico¹. Por ser uma doença multissistêmica, apresenta heterogeneidade de manifestações clínicas, com períodos de acentuação e remissão desencadeados pela exposição ao sol, estresse físico ou emocional².

As manifestações clínicas são causadas devido à presença de anticorpos autorreativos que interagem com o material genético do próprio organismo, presente em corpúsculos apoptóticos, formando imuno-complexos (anticorpos ligados ao antígeno) que se depositam nos tecidos, ocasionando lesões². Esses autoanticorpos também podem ser direcionados a proteínas próprias presentes em células como hemácias, linfócitos e plaquetas, ativando a reação em cascata do sistema complemento, que resulta na lise dessas células-alvo. A redução dessas células pode ser utilizada como parâmetro para diagnóstico de LES e classificação da atividade da doença³.

O LES não tem cura, mas, com o tratamento medicamentoso, é possível regular as alterações imunológicas e atenuar as consequências da doença. Os medicamentos utilizados na modulação do sistema imunológico no LES incluem os glicocorticoides, antimaláricos e imunossupressores⁴. Contudo, para os pacientes refratários ao tratamento medicamentoso convencional maiores de 18 anos, há a indicação do tratamento com o anticorpo monoclonal humano belimumabe⁵.

O belimumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga a uma proteína estimuladora de linfócito B (BLyS) solúvel. BLyS, também conhecido como fator de ativação de células B, da família fator de necrose tumoral (TNF), é uma proteína transmembrana do tipo II que existe tanto na forma ligada à membrana quanto na forma solúvel⁶. Desta maneira, a partir do uso de belimumabe, há redução na diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de imunoglobulina, atingindo o objetivo deste tratamento, que é a redução de IgG sérica e dos anticorpos anti-dsDNA, melhorando o quadro clínico dos pacientes⁷.

O objetivo do presente trabalho é expor o progresso do uso de anticorpo monoclonal humano em uma paciente portadora de LES refratária ao tratamento com medicamentos convencionais.

Métodos

Trata-se de um relato de caso com intuito de expor o progresso do uso de anticorpo monoclonal humano belimumabe em uma paciente portadora de LES refratária ao tratamento medicamentoso convencional. As informações foram coletadas a partir de laudos médicos e exames laboratoriais disponibilizados pela paciente, além de relatos pessoais feitos oralmente para os autores, nos quais a paciente relatou suas principais experiências com a doença desde os primeiros sintomas, em meados de setembro de 2018, até o último exame laboratorial, em 07/06/2021.

Relato de caso

Paciente de gênero feminino diagnosticada com LES em março de 2019, aos 30 anos, após ter percebido aumento dos linfonodos em região cervical em meados de setembro de 2018. Em consulta com cirurgião de cabeça e pescoço, foi solicitado uma ultrassonografia da região cervical com Doppler para melhor compreensão do aumento físico palpável, com suspeita de se tratar de linfoma de Hodgkin.

O laudo da ultrassonografia de região cervical com Doppler evidenciou linfonodomegalia cervical de aspecto não habitual na região cervical esquerda, com linfonodos arredondados, hipoeecogênicos, alguns deles sem hilo central evidente, outros com hilo rechaçado, sem áreas císticas de perimeio, sem microcalcificações no interior. Notou-se também linfonodos cervicais de aspecto habitual, alongados, com hilo central preservado. Presença de intensa vascularização hilar e subcapsular, com estruturas vasculares de trajeto e calibre preservados. Normalidade nas demais estruturas cervicais avaliadas, como tireoide e glândulas salivares.

Após análise da ultrassonografia da região cervical com Doppler, em conjunto com a linfonodomegalia em região cervical observada durante a clínica médica, o médico responsável pelo caso solicitou outra ultrassonografia com Doppler, mas na região cervical nível III, com intuito de analisar a área alterada mais detalhadamente, que confirmou o aumento e anormalidade dos linfonodos supraclaviculares esquerdo. Assim, juntamente com exames de punção e biópsia, houve o descarte da hipótese primária de Linfoma de Hodgkin, mas nenhum diagnóstico definitivo.

Devido a severas dores articulares, fadiga e urticárias, a paciente foi encaminhada a uma reumato-

logista, em março de 2019, a qual solicitou exames laboratoriais a fim de obter um diagnóstico conclusivo. Foi realizado o exame de anticorpo antinuclear (FAN) e hemograma (Tabela 1).

A partir da avaliação clínica da reumatologista, em conjunto com o resultado do exame de FAN positivo, com padrão de núcleo pontilhado grosso e titulação de 1/640 e, juntamente com a análise dos resultados do hemograma, que evidenciou estados de leucopenia, neutropenia e baixa concentração sérica de C3, a paciente foi diagnosticada com LES.

Inicialmente utilizou-se o tratamento medicamentoso convencional para LES (Tabela 2), além do uso de suplementos vitamínicos para o controle da queda

de cabelo, contraceptivo hormonal de 3ª geração desogestrel 75 mg para que não houvesse risco de gravidez durante períodos ativos da doença e, devido aos riscos quanto à exposição solar, uso diário de protetor solar fator 50 no corpo e 70 na face.

O tratamento foi realizado dessa maneira até o início de julho de 2019, mas sem resultados, quando a reumatologista substituiu o metotrexato 2,5 mg por azatioprina 50 mg, 1-3 mg/kg/dia. Entretanto, a substituição foi mantida apenas por, aproximadamente, um mês, devido à piora no quadro de fadiga, urticária e dor articular, além do início de um quadro depressivo. Por esse motivo, a paciente foi instruída a cessar o uso de azatioprina e retornar para o uso

Tabela 1

Analitos alterados referentes ao hemograma realizado antes do diagnóstico de LES

Analitos	Valores referenciais para mulheres	Resultados em 20/03/2019
Leucócitos	5.000 a 10.000/mm ³	2.930
Neutrófilos	1.700 a 7.000/mm ³	1.440
C3	De 31 a 49 anos: 84 a 160 mg/dL	56

Resultados alterados do hemograma realizado em 20/03/2019, evidenciando leucopenia, neutropenia e baixa concentração sérica de C3, característicos de doenças autoimunes. Demais analitos apresentaram normalidade em relação aos valores referenciais.

Tabela 2

Medicamentos e doses constituintes do tratamento convencional para LES

Medicamento		Administração		
Nome	Concentração	Quantidade	Via	Frequência
Metotrexato	2,5 mg	6 comprimidos	Oral	1x/semana
Ácido fólico	5 mg	1 comprimido	Oral	6x/semana, exceto no dia do metotrexato
Prednisona	5 mg	2 comprimidos	Oral	1x/dia
Hidroxicloroquina	400 mg	1 comprimido	Oral	5x/semana

de metotrexato 2,5 mg, 6 comprimidos 1x/semana, além de incluir a venlafaxina 150 mg, antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina, com posologia de 1 comprimido 1x/dia ao tratamento.

Contudo, mesmo com o seguimento do tratamento durante 6 meses (março/2019 a setembro/2019), a paciente não apresentava melhoras, mostrando-se refratária aos medicamentos utilizados. Assim, a reumatologista sugeriu a associação do anticorpo monoclonal belimumabe ao tratamento.

A primeira aplicação do anticorpo monoclonal belimumabe foi realizada em 23 de setembro de 2019, 10 mg/kg por infusão intravenosa, durante uma hora, respeitando o intervalo de duas semanas entre uma aplicação e outra para as três primeiras doses, e, posteriormente, administradas a cada quatro semanas. A paciente relata uma melhora gradativa dos sintomas a partir da terceira aplicação. A última aplicação foi realizada em 29 de agosto de 2020.

O tratamento com belimumabe resultou em melhoras mais rápidas e significativas do que quando comparado ao tratamento medicamentoso convencional, conforme visto em exames laboratoriais esquematizados na Tabela 3.

Em janeiro de 2020, durante o uso de belimumabe, a reumatologista modificou o tratamento medicamentoso, aumentando a frequência do uso de hidroxiquina 400 mg para 1 comprimido 6x/semana, para auxiliar na contenção da doença.

Após o tratamento com belimumabe, embora os valores laboratoriais não sejam condizentes aos valores referenciais, mostram-se com poucas variações, evidenciando redução da atividade da doença. No último exame de urina, realizado em 07/06/2021, visualizou-se, durante a microscopia de sedimentos, numerosas células epiteliais, raros cristais de oxalato de cálcio, raros cristais de urato de amorfo e frequentes filamentos de muco, os quais não estavam presentes nos exames anteriores, além do aumento significativo de eritrócitos, que estavam ausentes no exame anterior, em 05/04/2021.

Discussão

O diagnóstico de LES é feito a partir de diversos parâmetros clínicos e laboratoriais propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1997⁸ e aceitos universalmente, podendo ser utilizados em qualquer momento da vida dos pacientes. É neces-

sária a presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação para o diagnóstico positivo, sendo estes: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlcera oral, artrite, serosite, alterações renais, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alterações imunológicas e titulação positiva de anticorpos antinucleares (FAN)⁹.

O exame de detecção de FAN, que corresponde a um grupo de anticorpos autorreativos que atacam estruturas nucleares como ribonucleoproteínas, histonas e a própria dupla fita de DNA, é o mais utilizado em suspeitas de LES. É feito a partir da coloração de uma amostra por imunofluorescência, para que os anticorpos autorreativos presentes na amostra fiquem fluorescentes e possam ser visualizados por microscopia. O resultado positivo é adquirido quando, após 40 ou mais diluições da amostra corada (resultado 1/40 ou 1:40), a fluorescência ainda está presente. Quanto mais diluições são necessárias para cessar a fluorescência da amostra, mais grave é o estado da doença².

O tratamento farmacológico deve ser individualizado, dando atenção aos órgãos ou sistemas que estão sendo comprometidos na fase atual da doença e sua gravidade. O relatório de recomendação medicamentosa da Comissão Nacional de Tecnologias do SUS¹⁰, adota para o tratamento de LES os fármacos: cloroquina ou hidroxiquina, dexametasona e betametasona, metilprednisolona e prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida, todos eles com distribuição pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, para os pacientes refratários ao uso desses medicamentos e em utilização de corticoides anti-inflamatórios não esteroidais, antimaláricos ou imunossupressores, maiores de 18 anos, há a indicação do tratamento com o anticorpo monoclonal humano belimumabe⁵.

O belimumabe é o primeiro biológico para pacientes com LES, desenvolvido pela Human Genome Sciences Inc. (HGS, Rockville, MD) em colaboração com GlaxoSmithKline (Research Triangle Park, NC), que só foi aprovado em 2011 pela *US Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Europeia de Medicamentos¹¹. O belimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 λ que se liga ao estimulador de linfócitos B humanos (BLyS), também conhecido como fator de ativação de células B da família de TNF (BAFF), inibindo sua atividade biológica. BLyS é uma proteína transmembrana do tipo II que existe tanto na forma ligada à membrana

na superfície de uma ampla variedade de tipos de células como monócitos, neutrófilos ativados, células T e células dendríticas quanto na forma solúvel após clivagem⁶. Quando solúvel, se torna um ligante para três receptores em linfócitos B: receptor BLyS 3 (BR3), ativador transmembrana-1 modulador de cálcio ligante de ciclofilina (TACI), e antígeno de maturação de células B (BCMA)¹¹. O belimumabe bloqueia o BLyS solúvel, portanto, há uma redução na diferenciação de linfócitos B em plasmócitos,

reduzindo a IgG sérica e anticorpos anti-dsDNA, melhorando o quadro clínico dos pacientes. O BLyS tem superexpressão nos pacientes com LES, assim, há uma forte associação entre a atividade do LES e as concentrações plasmáticas do BLyS⁷.

As alterações hematológicas geralmente presentes para o diagnóstico de LES são: anemia hemolítica com reticulocitose; leucopenia com valores menores de 4.000/mm³ em duas ou mais ocasiões; linfopenia de menos de 1.500/mm³ em duas ou mais

Tabela 3

Evolução dos resultados laboratoriais realizados durante o período analisado, com início em 23/09/2019 e finalização em 29/08/2020

Analitos	Valores referenciais para mulheres	Resultados					
		Antes*	Durante*				Após*
		25/04/2019	04/07/2019	19/07/2019	25/01/2020	05/04/2021	07/06/2021
Eritrócitos	4,0 a 5,40 milhões/mm ³	4,01	3,88	3,47	4,09	4,03	3,96
Hemoglobina	11,50 a 16,30 g/dL	12,1	12,1	11,0	13,1	12,40	12,10
VCM	82,0 a 98,0 fL	89,5	94,3	101,4	96,8	–	–
Leucócitos	5.000 a 10.000/mm ³	4.050	2.710	2.400	4.700	5.330	4.760
Neutrófilos	1.700 a 7.000/mm ³	2.090	1.320	1.330	3.160	–	–
Eosinófilos	100 a 400/mm ³	60	40	100	40	59	52
Linfócitos	1.000 a 4.000/mm ³	1.410	1.030	610	860	981	1.309
VHS	Até 15 mm/1ª hora	19	21	30	16	–	18
Complemento total	72 a 140 unidades	–	60	–	35	–	–
C3	De 31 a 49 anos: 84 a 160 mg/dL	56	60	49	74	–	96
Plaquetas	150.000 a 450.000/mm ³	238.000	284.000	221.000	261.000	234.000	266.000
Eritrócito quantitativo, urina	Até 5.000/mL	< 10.000	< 10.000	< 10.000	22.000	Ausente	< 26.000

* Antes, durante e após o tratamento com belimumabe.

ocasiões; trombocitopenia de menos de 100.000/mm³ na ausência de uso de fármacos causadores⁸. No presente relato a paciente demonstrou anemia hemolítica, leucopenia, e linfopenia suficientes para o diagnóstico de LES, mas, durante todo o período analisado, nunca apresentou trombocitopenia.

Nesse relato, a melhora clínico-laboratorial apresentada pela paciente após a terceira dose de belimumabe é condizente com a redução da atividade da doença, como demonstrado pela significativa diminuição dos níveis de VHS, um teste comumente usado para rastrear condições inflamatórias, como infecções, doenças autoimunes e cânceres¹². Apesar do frequente uso de VHS na prática clínica como marcador inespecífico de doenças, nas doenças inflamatórias crônicas, a VHS tende a acompanhar a atividade da doença, e, geralmente, seus valores caem quando há resposta clínica ao tratamento, como visto nos exames laboratoriais deste relato, em que a VHS aumenta exponencialmente até que o tratamento com belimumabe se inicie¹³.

A análise de urina deve ser feita em casos de LES para detecção de processos inflamatórios em estágios iniciais, já que a inflamação renal apenas causa sintomas em estados graves e avançados. A maior presença de eritrócitos quantitativos na urina, após o tratamento com belimumabe, como evidenciada neste relato, demonstra inflamação renal já prevista na bula do medicamento¹⁴.

Um caso semelhante ao relatado foi descrito por Bazílio AP¹⁵, em que uma paciente do sexo feminino, diagnosticada com LES em 2004, obteve sucesso com o tratamento medicamentoso convencional até 2011, quando houve pioras significativas na função renal e acometimento articular, com artrite de mão e joelhos. Em 2014, mesmo com alterações no tratamento medicamentoso, a paciente ainda apresentava alta atividade da doença e resistência ao tratamento. Neste momento, foi iniciado o uso de belimumabe 10 mg/kg em associação à terapia. Após 6 meses de tratamento houve redução significativa das doses medicamentosas da terapia utilizada devido à melhora clínica e laboratorial, vistas na ausência de fadiga, aumento de linfócitos, leucócitos, hemoglobina, plaquetas, C3, C4 e diminuição dos níveis de VHS. Estes fatores evidenciam baixa atividade da doença e sucesso no tratamento. Em setembro de 2014, foi possível suspender completamente a corticoterapia.

Conclusão

O LES é uma doença inflamatória autoimune que pode ser controlada a partir de tratamentos medicamentosos. Contudo, há pacientes, como a analisada nesta pesquisa, que são refratários a esses tratamentos, utilizando, assim, anticorpos monoclonais, como o belimumabe. Apesar de ser um medicamento de alto custo, proporciona melhoras rápidas nos sintomas clínicos, possibilitando a redução do uso do corticoide e os efeitos consequentes de seu uso, além de reestabelecer parâmetros laboratoriais alterados pela doença, sem alteração de indicadores hepáticos e renais. Considerando a evolução laboratorial da paciente relatada, em conjunto com a atuação da clínica médica e o relato da paciente, o tratamento com belimumabe foi bem-sucedido.

Referências

1. Enderle D, Machado D, Mendes K, Costa F, Carvalho A. Manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). FACIDER - Revista Científica. 2019;12(12). Disponível em: <http://revista.sei-cesucol.edu.br/index.php/facider/article/view/182/210>. Acessado em: 24/07/2021.
2. Barasuol LL, Figueiredo MO. Análise comparativa dos aspectos clínicos e sorológicos de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico com e sem anticorpo Anti-RNP. Curitiba, PR. Trabalho de conclusão de curso [Graduação em Medicina]. Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná; 2019.
3. Abbas AK, Lichtman AK, Pillai S. Imunologia Celular e Molecular. 9ª ed. Guanabara Koogan; 2019. p. 576.
4. Wallace DJ, Gladman DD. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>. Acessado em: 24/07/2021.
5. Nakata KCF, Riveros BS. Uso de belimumab em pacientes lúpicos refratários ao tratamento convencional: avaliação de impacto orçamentário. Rev. Gestão & Saúde (Brasília) Vol. 09, nº 01, Jan. 2018.
6. Moore PA, Belvedere O, Orr A, Pieri K, LaFleur DW, Feng P, et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. Science. 1999 Jul 9;285(5425):260-3.
7. Frieri M, Heuser W, Bliss J. Efficacy of novel monoclonal antibody belimumab in the treatment of lupus nephritis. J Pharmacol Pharmacother. 2015 Apr-Jun;6(2):71-6.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997 Sep;40(9):1725.
9. BRASIL. Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria nº 100. 2013. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistemico.pdf. Acessado em: 10/08/2021.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: volume 3. Brasília; 2014. p.604.
11. Chiche L, Jourde N, Thomas G, Bardin N, Bornet C, Darque A, et al. New treatment options for lupus - a focus on belimumab. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:33-43.
12. Santos VM, Cunha SFC, Cunha DF. Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações. Rev Assoc Med Bras. 2000;6(3):232-6.

13. Oliveira JFC. Relação da atividade clínica do lúpus eritematoso b sistêmico medida pelo VHS, PCR E SLEDAI. Rev Med Paraná, Curitiba. 2017;75(1):67-72.
14. Belimumabe: Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa. Responsável técnico Monique Lellis de Freitas. Rio de Janeiro: Glaxo Operations UK Ltd, 2012. Bula - Profissional de saúde. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351699419201015/?nomeProduto=BenlysTa>. Acessado em: 01/08/2021.
15. Bazílio AP. Caso clínico uma experiência real com Benlysta®. 2015. Disponível em: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/pt_BR/Areas%20Terapeuticas/Imunologia%20-%20LES/PDF/Caso%20Ana%20Paula.pdf. Acessado em: 11/08/2021.

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

Correspondência:
Maria Eduarda Castanhola
E-mail: me.castanhola@gmail.com

Atualização da bateria padrão

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):551-2.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220066>

Prezado editor,

A dermatite alérgica de contato (DAC) pode estar relacionada a uma ampla variedade de substâncias envolvidas na sua gênese, portanto conseguir ser resolutivo apontando os alérgenos implicados é algo bastante complicado. Por esse motivo, todos os indivíduos com quadro clínico sugestivo devem ser preferencialmente estudados com uma bateria dita padrão¹. Uma bateria padrão (BP) é uma série de substâncias que são as mais comumente associadas com a dermatite de contato de etiologia alérgica no ambiente de uma determinada população². Dessa forma, um alérgeno deveria atingir uma certa prevalência (0,5-1%) para sua inclusão nesta bateria e as reações necessitam ser relevantes nos pacientes testados³. Assim, a BP precisa estar em constante evolução com novos alérgenos sendo identificados e adicionados e outros tornando-se pouco relevantes e retirados². A questão que se impõe é: o que temos hoje? Há quanto tempo e como surgiu? Como podemos melhorá-la?

Fazendo um levantamento histórico, observamos que o anseio de se criar uma bateria regionalizada é antiga. Com esse propósito, especialistas brasileiros reuniram-se durante o Congresso Brasileiro de Dermatologia em Curitiba (1993) e formaram o Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC). O objetivo era padronizar uma bateria de testes de contato (TC) adequada ao Brasil, assim como uniformizar e divulgar a técnica de realização dele, algo inédito até então. Assim, em 1995/96 foram realizados 967 TC com a BP proposta, tendo estudo sido publicado em 2000⁴. Nesse trabalho, os testes foram positivos em 62% dos participantes, sendo o níquel, o hapteno mais comum, seguido pelo timerosal, substância atualmente com pouca relevância. Além da padronização dos antígenos testados, foi considerado posicionamento das substâncias um importante fator na prevenção de falso

positivos. Demonstrou-se que substâncias com estruturas químicas similares podem reagir de forma cruzada, não devendo ser testadas próximas umas das outras^{5,6}. Por outro lado, até o presente momento a BP brasileira, idealizada naquela época, não foi reavaliada no sentido de acrescentar novas substâncias, nem de se retirar aquelas cuja prevalência de sensibilização seja suficientemente baixa, ou que não tenha suficiente relevância.

Já em 2013, foi proposta pelo *Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología* a criação de uma bateria mais abrangente, com substâncias relevantes e em concentrações atualizadas. A sua composição com 40 alérgenos foi aceita e publicada em 2015, pelo *Grupo de Dermatitis de Contacto de la Sociedad Argentina de Dermatología*, no consenso daquele país⁷. A finalidade era que houvesse uma bateria única para todos os países da América Latina visando uma uniformização de condutas e práticas relacionadas à DAC⁸. Soma-se a isto o fato de que o uso regular de uma BP “multinacional” poderia permitir estudos comparativos em diferentes países, aumentando assim o nosso conhecimento em termos de variações geográficas relacionado a sensibilizações⁹. Em trabalho argentino, utilizando a bateria latino-americana, o níquel foi o alérgeno mais frequente, seguido do paládio e da metilisotiazolinona. Os testes foram positivos em 82,4% neste trabalho¹⁰.

Há várias diferenças entre a bateria brasileira e a latino-americana. Na brasileira nenhum marcador de alergia a corticosteroides é usado¹¹. Como marcadores de sensibilidade a fragrâncias, a latino-americana contém adicionalmente perfume mix I e II, semelhantes as baterias internacionais, além do Lyrall[®]. Contém ainda outros agentes liberadores de formaldeído, como o diazolidinil e imidazolidinil ureias⁸. A caína mix, marcador mais completo de anestésicos locais, substituiu a benzocaína, seguindo a bateria europeia¹². Outros alérgenos adicionais importantes foram incluídos, facilitando o diagnóstico de alergias específicas, como cocamidopropil betaína (surfactante), propil galato (antioxidante), sesquiterpeno lactona (plantas), azul disperso (tintas têxteis), dialquil tioureia (neoprene) e resina tonsilamida formaldeído (esmalte)⁸. Metilisotiazolinona foi incluída na latino-americana, permitindo a identificação de importante pandemia de alergia, que anteriormente não era diagnosticada¹³.

Finalmente, a bateria latino-americana começou a ser comercializada no Brasil no final de 2020, atendendo a expectativa da comunidade de especialistas. Ela foi adaptada sendo adicionado acetato de hidrocortisona ao invés do tixocortol, por este não ser comercializado no Brasil. Além disso, própolis substituiu a primina, substância atualmente sem relevância, seguindo a mesma avaliação europeia¹⁴. Estudo prospectivo, utilizando-se já dessa bateria, constatou positividade em 67,9% dos participantes, confirmando inclusive a significativa sensibilidade à metilisotiazolinona, com positividade em 13,5% dos testes realizados, como já esperado¹⁵.

Porém, acreditamos que o caso não se encerra. Quantas vezes temos a impressão de uma clínica sugestiva de DAC e o teste é negativo? Várias hipóteses podem ser aventadas, mas uma bateria desatualizada também não poderia explicar? De qualquer forma, o Brasil, pelas suas dimensões continentais, precisa também de ter a sua própria. Uma nova bateria adequada a sua realidade e que traga novamente o que há de mais recente e significativo na literatura mundial. Ela precisa eliminar haptenos como o timerosal e outros que não são mais permitidos em produtos de uso pessoal. E que inclua a modernidade na sua concepção, como por exemplo, a inclusão de acrilatos, que a muito deixou de ser exclusividade de produtos de unhas artificiais¹⁶. Entendemos que atenção especial deva ser dada às concentrações das substâncias, para que não sejam sensibilizantes, mas que também não sejam baixas a ponto de trazer resultados falso negativos. Ela precisa que todas as substâncias sejam verdadeiramente identificadas pelo seu *CAS number* que seja exigido das empresas fabricantes o grau de pureza o mais próximo possível de 100%, medidas estas que uniformizarão a qualidade dos insumos, trazendo um perfil de excelência aos nossos exames.

Nesse contexto, a diretoria de nossa Sociedade (ASBAI), presidida pelo Dr. Emanuel Sarinho, entendeu o recado fazendo a diferença. Em primeiro lugar, criou o Departamento de Dermatite de Contato. Apoiou atividades educacionais no sentido de informar cada vez mais os alergistas das novidades. Concordeu que mudássemos as palestras nos congressos nacionais, permitindo aulas mais específicas, fugindo das corriqueiras generalidades sobre o tema. Fomentou o lançamento de um livro exclusivamente sobre a patologia. Por fim, entendeu que era o momento da criação de grupo focado em se aprofundar em trabalhos científicos para a elaboração de uma nova BP, que decisivamente será um salto de qualidade para todos nós da especialidade.

Está na hora de atualizar.

Referências

1. Cortés Pinto C, Sanmartín Novell V, Giménez-Arnau AM. Practical Advice to Correctly Perform Patch Test. *Curr Treat Options Allergy*. 2019 Mar 14;6(1):71-91.
2. Veverka KK, Hall MR, Yiannias JA, Drage LA, El-Azhary RA, Killian JM, et al. Trends in Patch Testing With the Mayo Clinic Standard Series, 2011-2015. *Dermatitis*. 2018 Nov;29(6):310-5.
3. Whitehouse H, Wilkinson M. Updated Criteria to Include Contact Allergens in the European Baseline Series With Suggested Additions. *Curr Treat Options Allergy*. 2022 Jun 1;9(2):52-66.
4. Belliboni N, De Avelar Alchorne ADO, Luiz A, Maruta CW, Costa EB, et al. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. *An Bras Dermatol*. 2000;75(2):147-56.
5. Duarte IAG, Tanaka GM, Suzuki NM, Lazzarini R, Lopes AS de A, Volpini BMF, et al. Patch test standard series recommended by the Brazilian Contact Dermatitis Study Group during the 2006-2011 period. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):1015-8.
6. Duarte I, Lazzarini R, Buense R. Interference of the position of substances in an epicutaneous patch test battery with the occurrence of false-positive results. *Am J Contact Dermat*. 2002 Sep;13(3):125-32.
7. La Forgia M, Cannavo A, Fortunato L, Infante L, Kvitko E, Russo J. *Dermatitis por contacto*. 2015;1-30.
8. Aerts O, Rustemeyer T, Wilkinson M. Comments on Various Baseline Series for Patch Testing. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ (eds). *Contact Dermatitis*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36335-2_95.
9. Lachapelle J-M. Baseline series of patch tests. In: Lachapelle J-M, Maibach HI, editors. *Patch Testing and Prick Testing [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 85-103.
10. Chessé CD, Abaca MC, Senarega A, Innocenti C, Bassoti A, Parra V. Epidemiología de la dermatitis alérgica de contacto en Mendoza: prevalencia de sensibilización a diferentes alérgenos y factores asociados. *Dermatología Argentina*. 2019;25(2):58-63.
11. Belluco PES, Milhomem OS, Belluco JEF, Azevedo FDSM, Belluco RZF, Novaes MRCG, et al. O que a bateria padrão latino-americana de teste de contato acrescenta? In: Junior FF de C, editor. *Alergia e Imunologia: abordagens clínicas e prevenções - Volume 2 [Internet]*. 1ª ed. Editora Científica Digital; 2022. p. 50-64.
12. Wilkinson M, Gallo R, Goossens A, Johansen JD, Rustemeyer T, Sánchez-Pérez J, et al. A proposal to create an extension to the European baseline series. *Contact Dermatitis*. 2018 Feb;78(2):101-8.
13. Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilisotiazolinona - estamos atentos a essa epidemia? *Brazilian J Allergy Immunol*. 2019;3(2):139-42.
14. Wilkinson M, Gonçalves M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis*. 2019 Jan;80(1):1-4.
15. Belluco PES, Giavina-Bianchi P, Belluco RZF, Novaes MRCG, Reis CMS. Prospective study of consecutive patch testing in patients with contact dermatitis using an adapted Latin American baseline series. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022 (ahead to print).
16. Vandaele V, Bossuyt L, Lapeere H, Stockman A. Case report: A veterinarian with a contact allergy to acrylates. *Contact Dermatitis*. 2022 Apr 27;86(4):312-3.

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

Paulo Eduardo Silva Belluco

Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília, DF, Brasil.
E-mail: belluco@outlook.com

Are type-2 biomarkers of any help in distinguishing chronic rhinosinusitis with nasal polyps from chronic rhinosinusitis without nasal polyps?

Arq Asma Alerg Immunol. 2022;6(4):553-4.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220067>

Dear Editor,

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CSwNP) is a common chronic airway disease. Knowledge of CSwNP has progressed from an era where physicians collected information together with the patient using tools such as the endoscope, X-ray, and computed tomography (CT) scanner to the incorporation of methods of genotyping, phenotyping, and endotyping.¹ Genotypic classification is used to identify related monogenic conditions such as cystic fibrosis and ciliary dysmotility.^{2,3} Phenotypic classifications use clinically observable characteristics such as endoscopic findings, the presence of comorbid or systemic illness, and timing of disease onset.⁴ Endotypic classifications subdivide chronic rhinosinusitis (CRS) based on pathobiologic mechanisms, and for CRS this was based on histologic features such as the presence of neutrophilia, eosinophilia, fibrosis, glandular hypertrophy, and epithelial dysmorphosis.¹

In western countries, approximately 80% of patients with CRSwNP exhibit a type 2 (T2) inflammatory endotype, which is characterized by increased levels of interleukin (IL) 4, IL-5, IL-13, and immunoglobulin E (IgE). Conversely, most patients with CRS without nasal polyps (CRSsNP) do

not exhibit a T2 inflammatory endotype.^{5,6} T2 inflammation is derived from the activation of antigen-specific T helper 2 (Th2) cells or group 2 innate lymphoid cells, and cytokines (IL-4, IL-5, and IL-13) likely act in concert with one another to drive the pathology of CRSwNP. In response to IL-4, B cells differentiate into IgE-producing plasma cells, which bind to the surface of mast cells and basophils via the high-affinity IgE receptor. IgE class switching is also caused by local mucosal inflammation induced by the presence of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in the middle nasal meatus, a key region at the entrance to the sinuses.^{5,7} IL-5 promotes the differentiation, migration, activation, and survival of eosinophils.⁵ Current guidelines on the management of CRS recommend assessment of total immunoglobulin E levels and serum eosinophilia as biomarkers of T2 inflammation.^{8,9}

We investigated the utility of T2 biomarkers in distinguishing CRSwNP from CRSsNP. To this end, we conducted a retrospective study of patients with CRSwNP (n=137) and CRSsNP (n=23) on our database. Clinical data such as sex, age, serum eosinophilia, and total IgE levels were analyzed. Data were included after informed consent was obtained.

Ninety (56%) patients were women. Mean patient age was 63 years (18-89) in the CRSwNP group and 56 years (20-81) in the CRSsNP group. Serum eosinophilia ranged from 0 to 3.510 /mm³ (mean = 423,5) in patients with CRSwNP and from 0 to 1.408 /mm³ (mean = 310) in those with CRSsNP. In the CRSwNP group, mean total IgE level was 511 IU/mL (6-7.200); in the CRSsNP group, mean total IgE level was 573 IU/mL (4,5-5.190) (Figure 1).

Our data indicate that the use of T2 inflammation biomarkers as index tests is not effective in distinguishing

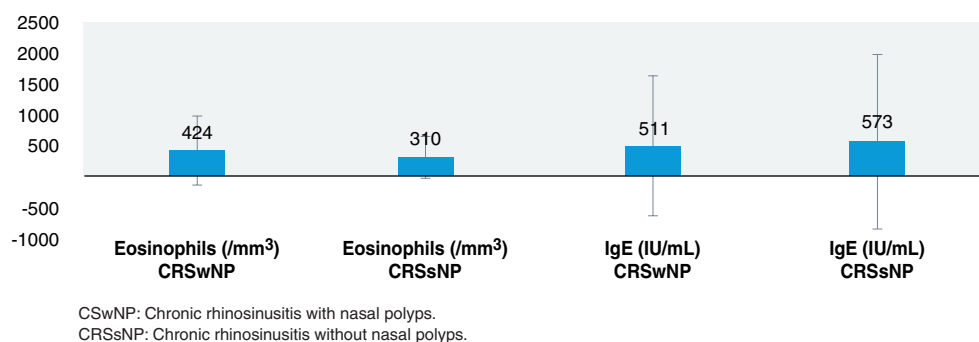


Figure 1
 Number of eosinophils and IgE levels (standard deviation)

patients with and without nasal polyps. However, it does not negate the clinical value of measuring T2 biomarkers in CRS phenotyping in times of precision medicine and availability of T2-driven biologics.

In conclusion, using T2 biomarkers to assess the presence or absence of nasal polyps lacks accuracy. Therefore, performing imaging tests such as nasal endoscopy and/or CT scan is extremely important.

References

1. Kato A, Peters AT, Stevens WW, Schleimer RP, Tan BK, Kern RC. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):812-26. doi: 10.1111/all.15074.
2. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1442-53. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.009.
3. Gudis D, Zhao KQ, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012 Jan-Feb;26(1):1-6. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3716.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
5. Schneider AL, Schleimer RP, Tan BK. Targetable pathogenic mechanisms in nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Aug;11(8):1220-34. doi: 10.1002/alr.22787.
6. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jul-Aug;4(4):621-8. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.004.
7. Bachert C, Zhang N. Chronic rhinosinusitis and asthma: novel understanding of the role of IgE 'above atopy'. *J Intern Med*. 2012 Aug;272(2):133-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02559.x.
8. Fokkens WJ, Lund V, Luong AU, Orlandi RR. A Comparison of International Guidelines for Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1418-22. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.013.
9. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):29-36. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.013.

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

Sérgio Duarte Dortas-Junior

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,
Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Priscila Novaes Ferraiolo

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,
Serviço de Otorrinolaringologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Luana Silva Pais Gomes

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,
Serviço de Otorrinolaringologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Bianca Victoria de Oliveira Martins

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,
Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fabiana Chagas da-Cruz

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,
Serviço de Otorrinolaringologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Solange Oliveira Rodrigues Valle

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,
Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

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