

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Volume 5 | Número 1 | Janeiro-Março 2021

5/1

■ EDITORIAL

COVID-19, a luta continua



■ ARTIGOS ESPECIAIS

Reinfecções pelo SARS-CoV-2: fato ou *fake*? Implicações para a resposta vacinal

A poluição (intradomiciliar e extradomiciliar) é fator facilitador para o adoecimento pela COVID-19?

Vacinação contra COVID-19 em pacientes portadores de angioedema hereditário: recomendações do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário

O direito à educação e saúde mental de crianças e adolescentes em tempos de COVID-19

Posicionamento da ASBAI sobre o manejo da ITA em pacientes vacinados contra COVID-19

Alergias e vacinas contra a COVID-19

Vacinas contra a COVID-19 e os erros inatos da imunidade (ou imunodeficiências primárias)

Imunizações em pacientes com doenças raras – Posicionamento conjunto da SBIm, ASBAI e SBP

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Atualizando e expandindo o universo de: “Uma nova classe de doenças – doenças autoinflamatórias”

Repercussão da COVID-19 em crianças e adolescentes: nova inflamação multissistêmica ou desencadeamento da doença de Kawasaki?

Papel do imunometabolismo, receptores *Toll-like* e ECA 2 na COVID-19

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Evolução da infecção por COVID-19 em um grupo de pacientes com erros inatos da imunidade

O estresse diante da pandemia de COVID-19 como fator exacerbador da urticária

Comportamento clínico dos pacientes com asma durante a pandemia de COVID-19

Urticária e COVID-19: foco nesta manifestação clínica

■ COMUNICAÇÃO CLÍNICA E EXPERIMENTAL

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças associada à infecção pelo coronavírus



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Associe-se à **ASBAI**

E usufrua das seguintes vantagens:

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

Encaminhe sua proposta de associação utilizando o formulário no site:

www.asbai.org.br



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Janeiro-Março 2021

Volume 5, Número 1

Editorial / Editorial

- COVID-19, a luta continua 1
COVID-19: the fight continues
JORGE KALIL

Artigos Especiais / Special Articles

- Reinfecções pelo SARS-CoV-2: fato ou *fake*? Implicações para a resposta vacinal 3
Reinfection with SARS-CoV-2: fact or fake? Implications for vaccine response
DEWTON DE MORAES VASCONCELOS, LORENA DE CASTRO DINIZ, EKATERINI GOUDOURIS,
ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO, CAROLINA PRANDO, NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI,
EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO, PEDRO GIAVINA-BIANCHI
- A poluição (intradomiciliar e extradomiciliar) é fator facilitador para o adoecimento pela COVID-19? 7
Is (indoor and outdoor) air pollution a facilitating factor for illness with COVID-19?
MARILYN URRUTIA-PEREIRA, LUCIANA VARANDA RIZZO, DIRCEU SOLÉ
- Vacinação contra COVID-19 em pacientes portadores de angioedema hereditário:
recomendações do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH) 15
*COVID-19 vaccination in patients with hereditary angioedema:
recommendations from the Brazilian Group for the Study on Hereditary Angioedema (GEBRAEH)*
FARADIBA SARQUIS SERPA, ELI MANSOUR, ANETE SEVCIOVIC GRUMACH, ADRIANA SANTOS MORENO,
CAMILA LOPES VERONEZ, ELIANA TOLEDO, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, JOÃO BOSCO PESQUERO,
LUISA KARLA ARRUDA, PEDRO GIAVINA-BIANCHI, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE,
RÉGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS
- O direito à educação e saúde mental de crianças e adolescentes em tempos de COVID-19 19
The right to education and mental health of children and adolescents in times of COVID-19
ANA MARIA DA MATA SOARES, INGRID RIBEIRO SOARES DA-MATA, GABRIELA MARINA SOARES DA-MATA,
CELSO TAQUES SALDANHA, MARILUCIA ROCHA DE ALMEIDA PICANÇO

O periódico Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia é o órgão oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para publicações científicas. Toda correspondência deve ser enviada à Diretoria de Publicações da ASBAI - Av. Professor Ascendino Reis, 455 - Vila Clementino - São Paulo, SP, CEP 04027-000 - Fone: (11) 5575.6888 - E-mail: aaai@asbai.org.br - Home page: www.asbai.org.br

Artigos Especiais / *Special Articles*

Posicionamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia sobre o manejo da imunoterapia específica com alérgenos (ITA) em pacientes vacinados contra COVID-19	25
<i>Position statement of the Brazilian Association of Allergy and Immunology on the management of allergen-specific immunotherapy (AIT) in patients vaccinated against COVID-19</i>	
FERNANDO MONTEIRO AARESTRUP, ANNA CAROLINE NÓBREGA MACHADO ARRUDA, CLÓVIS EDUARDO SANTOS GALVÃO, GIL BARDINI ALVES, GEÓRGIA VÉRAS DE ARAÚJO GUEIROS LIRA, ERNESTO AKIO TAKETOMI, MARCOS REIS GONÇALVES, MARIANA GRAÇA COUTO MIZIARA, SIDNEY SOUTEBAN MARANHÃO CASADO, SIMONE VALLADÃO CURI, VERIDIANA AUN RUFINO PEREIRA, ELAINE GAGETE	
Alergias e vacinas contra a COVID-19	30
<i>Allergies and vaccines against COVID-19</i>	
LORENA DE CASTRO DINIZ, PEDRO GÍAVINA-BIANCHI, EKATERINI SIMÕES GOUDOURIS, CAROLINA CARDOSO DE MELLO PRANDO, DEWTON DE MORAES VASCONCELOS, ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO	
Vacinas contra a COVID-19 e os erros inatos da imunidade (ou imunodeficiências primárias)	33
<i>COVID-19 vaccines and inborn errors of immunity (or primary immunodeficiencies)</i>	
ELI MANSUR, ANETE SEVCIOVIC GRUMACH, ANTONIO CONDINO NETO, HELENA FLECK VELASCO, CAROLINA SANCHEZ ARANDA, GESMAR RODRIGUES SILVA SEGUNDO, RENAN AUGUSTO PEREIRA, CAROLINA CARDOSO DE MELLO PRANDO, PEDRO GÍAVINA-BIANCHI, DEWTON DE MORAES VASCONCELOS, ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO, LORENA DE CASTRO DINIZ, EKATERINI SIMÕES GOUDOURIS	
Imunizações em pacientes com doenças raras – Posicionamento conjunto da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)	36
<i>Immunizations in patients with rare diseases – A joint position statement of the Brazilian Society of Immunizations (SBIIm), Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI), and Brazilian Society of Pediatrics (SBP)</i>	
RENATO DE ÁVILA KFOURI, CAROLINA SANCHEZ ARANDA, MÔNICA LEVI, DIRCEU SOLÉ, SALMO RASKIN, TÂNIA C.M.B. PETRAGLIA, SOLANGE DOURADO, EKATERINI S. GOUDOURIS, LORENA DE CASTRO DINIZ, NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI, LUCIANA RODRIGUES SILVA, EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO, ANA MARIA MARTINS	

Artigos de Revisão / *Review Articles*

Atualizando e expandindo o universo de: “Uma nova classe de doenças – doenças autoinflamatórias”	51
<i>Updating and expanding the universe of: “A new class of diseases – autoinflammatory disorders”</i>	
LEONARDO OLIVEIRA MENDONÇA, ALEX ISIDÓRIO PRADO, JORGE KALIL, LUIZ AUGUSTO MARCONDES FONSECA, FÁBIO FERNANDES MORATO CASTRO, MYRTHES ANNA MARAGNA TOLEDO BARROS	
Repercussão da COVID-19 em crianças e adolescentes: nova inflamação multissistêmica ou desencadeamento da doença de Kawasaki?	56
<i>COVID-19 repercussion in children and adolescents: a new multisystem inflammation or a Kawasaki disease trigger?</i>	
ANDRÉIA PEPE CARNEIRO, ANA CAROLINA MACEDO GAIATTO, ANA LUIZA MORAES FERRAZ, BRUNO SOUBIHE DE GÁSPARI, RAPHAEL BADESSA JACOMINI, THACIANE ALKIMIM BIBO, NEUSA FALBO WANDALSEN	

Artigos de Revisão / Review Articles

Papel do imunometabolismo, receptores <i>Toll-like</i> e ECA 2 na COVID-19 66	
<i>Role of immunometabolism, Toll-like receptors, and ACE-2 in COVID-19</i>	
SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO, EMMANUELLE TENÓRIO ALBUQUERQUE MADRUGA GODÓI, LÚCIA HELENA DE OLIVEIRA CORDEIRO, DÉBORA NÓBREGA DE-LIMA, CAMILA DE HOLANDA MEDEIROS, JOÃO PAULO VIEIRA E SILVA DE ALBUQUERQUE, MARIA EDUARDA LINS ARRAES RAMOS, ROMERO CARVALHO COIMBRA ALBÉLO, MARIA FERNANDA PEIXOTO MATOS, EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO	

Artigos Originais / Original Articles

Evolução da infecção por COVID-19 em um grupo de pacientes com erros inatos da imunidade 79	
<i>Evolution of a Brazilian group of patients with inborn errors of immunity with COVID-19</i>	
KATHARINA RUTH PAGOTTO-BETZLER, ALEX ISIDÓRIO PRADO, PRISCILA RIOS MACEDO, ANA CAROLINA CERQUEIRA SALZANO, EKATERINI SIMÕES GOUDORIS, LEONARDO OLIVEIRA MENDONÇA	
O estresse diante da pandemia de COVID-19 como fator exacerbador da urticária 85	
<i>Stress during the COVID-19 pandemic as an exacerbating factor for urticaria</i>	
PAULA NATASSYA ARGOLO, GRAZIELLY FATIMA PEREIRA, ANTÔNIO ABILIO MOTTA, JORGE KALIL, ROSANA CÂMARA AGONDI	
Comportamento clínico dos pacientes com asma durante a pandemia de COVID-19 93	
<i>Clinical behavior of patients with asthma during the COVID-19 pandemic</i>	
ALANNA BATALHA PEREIRA, JULIA OLIVEIRA VIEIRA BASILI, GRAZIELLY FATIMA PEREIRA, JORGE KALIL, PEDRO GIVIANA-BIANCHI, ROSANA CÂMARA AGONDI	
Urticária e COVID-19: foco nesta manifestação clínica 100	
<i>Urticaria and COVID-19: focus on this clinical manifestation</i>	
SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, GUILHERME GOMES AZIZI, ROSSY MOREIRA BASTOS-JUNIOR, CAMILLA RESENDE DA MATTA AMARAL BRUM, JOÃO VICTOR VIEIRA TAVARES, CAROLINE PINTO PÁSSARO, NATHÁSSIA DA ROSA PAIVA BAHIANSE MOREIRA, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE	

Comunicação Clínica e Experimental/ Clinical and Experimental Communication

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças associada à infecção pelo coronavírus: relato de caso 104	
<i>Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus infection: a case report</i>	
DÉBORA CRISTINA SANTOS FACANALLI, GABRIELA FLORES MENDES OLIVEIRA, ELIANE RABELO DE SOUSA GRANJA, GLAUCO FRANCO SANTANA, ELISÂNGELA APARECIDA GALDINO MENEZES	



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2021/2022

Presidente

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

1º Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

2º Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor Financeiro

Marcelo Vivolo Aun (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Científica

Norma de Paula Motta Rubini (RJ)

Diretora Científica Adjunta

Valéria Soraya de Farias Sales (RN)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha (DF)

Diretora de Comunicação e Divulgação

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Educação Médica a Distância

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor de Integração Nacional

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

Diretor de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

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)

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editor da Revista:

Pedro Giavina-Bianchi

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

Editor Adjunto:

Fernando Monteiro Aarestrup

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

Editores Associados:

Antônio Condino Neto

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

Dirceu Solé

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

Ekaterini Goudouris

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

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil

Ernesto Akio Taketomi

Universidade Federal de Uberlândia, UFU, Uberlândia, MG, Brasil

Fábio Chigres Kuschnir

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

Gustavo Falbo Wandalsen

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

Herberto Jose Chong Neto

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

Régis de Albuquerque Campos

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

Editores Associados Internacionais:

Edgardo José Jares

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

Fátima Ferreira-Briza

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

Ignacio Ansotegui

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

Luis Caraballo

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

Luis Garcia-Marcos

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

Maria Antonella Muraro

Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Itália

Mariana Castells

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

Mario Morais-Almeida

Immunology Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

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

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

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

Alfeu Tavares França

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

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

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

Antonio Abilio Motta

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

Antônio Carlos Pastorino

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

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 Rugue Genov
Laura Maria Lacerda Araújo
Rafaela Amorim Gaia Duarte**
Stella Arruda Miranda

Alergia a Drogas

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

Alergia Alimentar

Jackeline Motta Franco*
Ana Carolina Rozalem Real**
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 Carlson Santos de Oliveira
José Luiz de Magalhães Rios
Lucila Camargo Lopes de Oliveira
Nathalia Barroso Acatauassú Ferreira
Renata Rodrigues Cocco
Valéria Botan Gonçalves

Alergia na Infância e na Adolescência

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

Alergias e Imunidade no Idoso (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 Portillo 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
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
Nelson Augusto Rosário Filho
Norma de Paula Motta Rubini
Sérgio Duarte Dortas Junior

Imunodeficiências

Ekaterini Simões Goudouris*
Almerinda Maria Rego Silva
Adriana Azoubel Antunes
Ana Carla Augusto Moura Falcão



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2021-2022

Departamentos Científicos

* Coordenadores(as), ** Jovens Especialistas.

Anete Sevciovic Grumach
Anna Clara Pereira Rabha**
Antonio Condino Neto
Carolina Cardoso de Mello Prando
Carolina Sanchez Aranda
Cristina Maria Kokron
Danielli Christinni Bichueti 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

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

Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Isabella Diniz Braga Pimentel
Jane da Silva
João Ferreira Mello Jr.
Márcio Miranda dos Santos
Maria Letícia Freitas Silva Chavarria
Priscila Megumi Takejima
Simone Valladão Curi

Provas Diagnósticas

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

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

Imunoterapia

Fernando Monteiro Aarestrup*
Anna Caroline Nóbrega Machado Arruda
Clóvis Eduardo Santos Galvão
Elaine Gageite Miranda da Silva

Rinite

Maria Cândida Faria Varanda Rizzo*
André Felipe Maranhão Casado
Danilo Gois Gonçalves**
Fausto Yoshio Matsumoto
Gabriela Aline Andrade Oliveira**

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

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

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2021-2022

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as).

Comissão de Compliance

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

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 Kuschner*
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), ** 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

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 Kuschner

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

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



ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Agradecimento aos revisores de 2020

Agradecemos aos colegas nominados abaixo por sua valiosa
colaboração no processo de revisão por pares
dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, Volume 4, no ano de 2020.

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho

Clóvis Eduardo Santos Galvão

Dirceu Solé

Eduardo Costa de Freitas Silva

Ekaterini Simões Goudouris

Eli Mansour

Fernando Monteiro Aarestrup

Mara Giavina-Bianchi

Gustavo Falbo Wandalsen

Herberto Jose Chong Neto

Jane da Silva

Lucila de Oliveira Camargo Lopes de Oliveira

Marcelo Vivolo Aun

Nelson Augusto Rosario

Pedro Giavina-Bianchi

Renata Rodrigues Cocco

Rosana Câmara Agondi

Régis de Albuquerque Campos

Veridiana Aun

Regionais da ASBAI – Biênio 2021/2022

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Iramirton Figueredo Moreira
Secretária: Nathalia Maria da Mota Souza
Tesoureiro: Sidney Souteban Maranhão Casado
Avenida Aryosvaldo Pereira Cintra, 239 –
Gruta de Lourdes
57052-580 – Maceió – AL
Tel.: (82) 3338.5154

Amazonas

Presidente: Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Secretária: Nádia de Melo Betti
Tesoureira: Paula Lizane Bazílio Dalmácio Ricci
Av. Jorn. Umberto Calderaro, 455 – sala 1012
69057-015 – Manaus – AM
Tel.: (92) 4101.3355 / 3584.3863

Bahia

Presidente: Leila Vieira Borges Trancoso Neves
Secretária: Cláudia Plech Garcia Barbosa
Tesoureira: Paula Dantas Meireles Silva
Av. Antonio Carlos Magalhães, 771 – Itaigara
40280-000 – Salvador – BA
Tel. (71) 3616.6130

Ceará

Presidente: Liana Maria Jucá Bezerra
Secretária: Nathalia Siqueira Robert de Castro
Tesoureira: Lorena Viana Madeira
Avenida Don Luis, 1200 - Sala 1417
Torre I Pátio Don Luis – Meireles
60160-2300 – Fortaleza – CE
Tel.: (85) 4011.2767

Distrito Federal

Presidente: Marta de Fátima R. da C. Guidacci
Secretária: Fernanda Casares Marcelino
Tesoureira: Denise Costa Camões Laboissière
SEPSUL 715/915 Edif. Pacini Bloco D Sala 504
70390-155 – Brasília – DF
Tel.: (61) 3345.8001 (61) 99146.3295

Espírito Santo

Presidente: Joseane Chiabai
Secretária: Fernanda Lugão Campinhos
Tesoureira: Magna Patrícia Saiter Coutinho
Rua Henrique Moscoso, 531 – Praia da Costa
29101-345 – Vila Velha – ES
Tel.: (27) 3329.4180

Goiás

Presidente: Germana Pimentel Stefani
Secretária: Gina Kimiê Iwamoto
Tesoureiro: Lucas Reis Brom
Rua 120, 276, Setor Sul
74085-450 – Goiânia – GO
Tel.: (62) 3278.2690

Maranhão

Presidente: Annie Mafra Oliveira
Secretária: Édyla Cristina Carvalho Ribeiro
Tesoureira: Newlena Luzia L. Felício Agostinho
Av. Colares Moreira, Ed. Office Tower, Sala 426 -
Quadra 2 Jd. Renascença
65075-060 – São Luis – MA
Tel.: (98) 98350.0104

Mato Grosso

Presidente: Luiz Augusto Pereira Inez de Almeida
Secretária: Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Tesoureiro: Joel Marcos Pereira
Rua Mal. Floriano Peixoto, 39 – Centro Norte
78005-210 – Cuiabá – MT
Tel.: (65) 3623.9337 / (65) 99602.6535

Mato Grosso do Sul

Presidente: Leandro Silva de Britto
Secretário: Adolfo Adami
Tesoureira: Stella Arruda Miranda
Rua Gonçalves Dias, 724 - Jardim São Bento
79004-210 – Campo Grande – MS
Tel.: (67) 98479.5481

Minas Gerais

Presidente: Patsy Luciana V. Lanza França
Secretária: Dora Inês Orsini Costa Val
Tesoureira: Ingrid Pimentel C.M. de Souza Lima
Rua Princesa Isabel, 246 – Sala 206 – Centro
35700-021 – Sete Lagoas – MG
Tel.: (31) 3247.1600

Pará

Presidente: Bianca da Mota Pinheiro
Secretária: Maria de Nazaré Furtado Cunha
Tesoureira: Nathalia Barroso Acatauassu Ferreira
Rua da Municipalidade, 985 – Sala 1710 –
Edifício Mirai Offices – Bairro Umarizal
66050-350 – Belém – PA
Tel. (91) 3353.7424

Paraíba

Presidente: Renata de Cerqueira P. Correa Lima
Secretária: Catherine Solany Ferreira Martins
Tesoureira: Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Rua Professora Maria Sales, 554
58039-130 – João Pessoa – PB
Tel.: (83) 3222.6769

Paraná

Presidente: Elizabeth Maria Mercer Mourão
Secretária: Cristine Secco Rosário
Tesoureiro: Marcelo Jefferson Zella
Rua Bruno Figueira, 369 Conj. 1005
80440-220 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 3243.1062

Pernambuco

Presidente: Ana Caroline C. Dela Bianca Melo
Secretária: Dayanne Mota Veloso Bruscky
Tesoureira: Adriana Azoubel Antunes
Rua Cardeal Arcoverde, 267 – Graças
52011-240 – Recife – PE
Tel.: (81) 98252.2963

Piauí

Presidente: Giordana Portela Lima
Secretário: Daniel Bruno Aíremoraes Sousa
Tesoureira: Luiza Maria Damásio da Silva
Rua Aviador Irapuan Rocha, 1430 – Jockey
64049-470 – Teresina- PI
Tel.: (86) 3301.2510

Rio de Janeiro

Presidente: Claudia Soído Falcão do Amaral
Secretário: Mara Morelo Rocha Félix
Tesoureira: Maria Luiza Oliva Alonso
Rua Siqueira Campos, 43 – Salas: 927/928 –
Copacabana
22031-070 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2256.4256

Rio Grande do Norte

Presidente: Roberto César da Penha Pacheco
Secretário: Fernando Antonio Brandão Suassuna
Tesoureira: Eliane Paiva de Macêdo Oliveira
Rua Jundiá, 522 – Tirol
59020-120 – Natal – RN
Tel.: (84) 3222.6725 / 99431.9077

Rio Grande do Sul

Presidente: Luciane Failace Antunes de Oliveira
Secretária: Helena Fleck Velasco
Tesoureira: Betina Schmitt
Pça Dom Feliciano, 39 - cj. 503 - Centro Histórico
90020-160 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 99966.0253 / (51) 3395.4370

Santa Catarina

Presidente: Cláudia dos Santos Dutra Bernhardt
Secretária: Maria das Graças Martins Macias
Tesoureira: Leda das Neves Almeida Sandrin
Rua Lauro Muller, 110 - 1º Andar – Centro
88330-006 – Itajaí – SC
Tel.: (47) 3348.7324 / (47) 98415.9301

São Paulo

Presidente: Gustavo Falbo Wandalsen
Secretária: Veridiana Aun Rufino Pereira
Tesoureira: Rosana Camara Agondi
Av. Prof. Ascendino Reis, 455 – Vila Clementino.
04027-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5575.6888

Sergipe

Presidente: Jackeline Motta Franco
Secretária: Camila Budin Tavares
Tesoureira: Maria Eduarda Cunha P. de Castro
Avenida Min. Geraldo Barreto Sobral, 2131 -
Salas 605-606 – Jardins
49026010 – Aracaju – SE
Tel.: (79) 3249-1820

COVID-19, a luta continua

COVID-19: the fight continues

Jorge Kalil¹

A COVID-19 surgiu oficialmente na China em dezembro 2019 e espalhou-se rapidamente pelo mundo com infectividade, morbidade e mortalidade impressionantes.

Surpresa para a população, mas não inteiramente para quem se preocupa com a saúde global. Esperava-se uma pandemia e, as sociedades mais organizadas já se preparavam para isto. Em fevereiro de 2017, em Paris, foi criado o CEPI (*Coallision for Epidemic Preparedness Innovations*) para justamente consolidar grupos científicos e tecnológicos de preparação e combate a pandemias. Na ocasião falei sobre a Zika no Brasil. Mas, esta doença, embora seja uma ameaça de consequências nefastas, nunca será uma pandemia, pois sempre se pode combater e controlar o vetor, o mosquito. O presidente da França, à época, François Hollande, me precedeu no pódio, trazendo mensagem forte no discurso e na sua presença no evento. O CEPI é um dos responsáveis pela rapidez com que as vacinas foram desenvolvidas.

A grande ameaça, no mundo atual, são as doenças transmitidas pela respiração, pela quase impossibilidade de se controlar sua transmissão. Esperava-se alguma variante da Influenza, mas nos deparamos com o SARS-CoV-2. O SARS-COV que apareceu na China em 2002 e o MERS que surgiu no Oriente Médio em 2012 tiveram alta mortalidade, mas foram controlados. Aí estava a ameaça e o alerta, que não valorizamos como deveríamos.

Quando chegou a pandemia de COVID-19, pelo menos conhecíamos um pouco estes coronavírus, o suficiente para permitir que as grandes empresas farmacêuticas fizessem uma arriscada, mas justificada aposta científica: fazer vacinas baseadas na proteína da espícula S (do inglês *spike*). Sabia-se pelos surtos descritos acima, que esta proteína S que dá a forma de coroa e o nome para estes coronavírus, é a que liga no receptor da célula humana, o ECA2 – Enzima Conversora da Angiotensina 2. Mais particularmente, estruindo desta proteína, a RBD (*Receptor Binding Domain*) é a responsável pela ligação. Seguindo antigos preceitos da vacinologia, hoje cada vez mais sendo revistos, que o necessário e suficiente são os anticorpos formados que impedem a adesão do vírus à célula, os chamados anticorpos neutralizantes, iniciou-se o desenvolvimento de vacinas. Sabemos, hoje, graças a estudos feitos no nosso laboratório e em vários outros espalhados pelo mundo, que a resposta celular T, CD4 e CD8 são também muito importantes. E que a proteína S tem poucos determinantes antigênicos que desencadeiem forte resposta T.

Assim, afora as vacinas de conceituação antiga de vírus inativado, desenvolvidas por empresas e institutos orientais, a grande indústria ocidental lançou-se no desenvolvimento de vacinas baseadas no antígeno da proteína S. Para tal, precisava-se de uma forma de administração, e surgiram as vacinas com vetor adenovírus (AstraZeneca, J&J/Janssen e SputnikV),

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

mRNA (Moderna e Pfizer) e proteína com adjuvante (Novavax), enquanto outras ainda são estudadas. De eficácias variáveis, estas vacinas são, no momento, a esperança de controlarmos esta pandemia que castiga tão fortemente nosso país. Importantíssimo utilizar a que estiver disponível, independentemente de sua eficácia comprovada em estudos de fase 3. Como complicação suplementar no combate ao vírus surgiram as variantes preocupantes (do inglês, VOC, *Variants Of Concern*). Das milhares de variantes já existentes, as VOCs são aquelas que ocorrem na RBD e que conferem melhor afinidade ao receptor ECA2. Com isto, aumenta a infectividade e perde-se em parte os anticorpos neutralizantes formados por uma exposição natural ao vírus ou à vacina. As VOCs B.1.1.7 (501Y.V1), B.1.351 (501Y.V2) e B.1.1.28.1 (P.1) surgiram no Reino Unido, África do Sul e Brasil, respectivamente. Estas variantes ocorreram em três posições da sequência da RBD com troca de aminoácidos. São elas as posições 417, 484 e 501 da proteína S. Interessantemente as mesmas trocas ocorreram

nesses três lugares distantes, determinando o que se chama “mutação convergente”. E por quê? Porque são vantajosas para o vírus, pois apresentam maior afinidade de ligação ao receptor, sendo assim mais infectantes. Estima-se que o número de casos com a variante P1 já chegue a 90% em São Paulo.

Teremos ainda muitas variantes? Eu acredito que não. Talvez mais umas poucas, porque os sítios na RBD mais importantes já foram mutados, tendo em vista a observação destes mutantes convergentes nos mesmos pontos. Mas, com estas variantes teremos alguns casos de reinfeção e de escape vacinal.

Teremos que tomar vacina todos os anos? Bem, isto ainda não sabemos, pois vai depender da efetividade das vacinas no mundo real. Conseguirão controlar as variantes e induzirão memória longa?

Por isto mesmo, a batalha científica não acabou, e novas vacinas mais eficazes, que desenvolvam memória mais longa e tenham melhor cobertura, surgirão. Por enquanto vacine com a melhor vacina, a que estiver à sua disposição.

Reinfecções pelo SARS-CoV-2: fato ou *fake*? Implicações para a resposta vacinal

*Reinfection with SARS-CoV-2: fact or fake?
Implications for vaccine response*

Dewton de Moraes Vasconcelos^{1,2}, Lorena de Castro Diniz^{1,3}, Ekaterini Goudouris^{1,4},
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho^{1,5}, Carolina Prando¹, Norma de Paula Motta Rubini^{1,6},
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho⁷, Pedro Giavina-Bianchi^{1,5}

RESUMO

Há evidências atuais de que a reinfecção pelo SARS-CoV-2 é uma realidade, mas na grande maioria das situações não houve investigação que permitisse sua perfeita caracterização, sendo confirmados poucos casos. Em situações de real reinfecção, esta ocorreu, em sua grande maioria, por variantes do vírus, com diversas mutações, usualmente na proteína da espícula viral, em profissionais de saúde altamente expostos, ou em portadores de imunodeficiências, tanto primárias quanto secundárias. Ressaltamos que as vacinas podem ser modificadas com relativa facilidade, mas a capacidade de fabricação e de distribuição pelo mundo será capaz de acompanhar a demanda por vacinação em massa de forma eficiente? Neste manuscrito, a comissão de estudo da COVID-19 da ASBAI analisa criticamente o conhecimento atual sobre a reinfecção pelo SARS-CoV-2.

Descritores: SARS-CoV-2, reinfecção, COVID-19, vacina.

ABSTRACT

There is current evidence that reinfection with SARS-CoV-2 is a reality, but there is also a lack of investigation that would allow its perfect characterization, and few cases have been confirmed. Real reinfections occurred mostly with variants of the virus, with several mutations, usually in the viral spike protein, in highly exposed health professionals or in patients with immunodeficiencies, both primary and secondary. We emphasize that vaccines can be modified relatively easily, but will the manufacturing and distribution capacity around the world be able to keep up with the demand for mass vaccination efficiently? The ASBAI COVID-19 study commission critically analyzes in this manuscript the current knowledge about SARS-CoV-2 reinfection.

Keywords: SARS-CoV-2, reinfection, COVID-19, vaccine.

A doença e o vírus

O ano de 2020 foi em grande parte dominado por notícias de uma nova doença respiratória descrita no final de 2019 em Wuhan, na China. Descobriu-se que a causa dessa infecção era um beta-coronavírus, relacionado aos causadores da SARS (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*) e da MERS (de *Middle East Respiratory Syndrome*) e denominado inicialmente 2019-nCoV (*2019-Novel Coronavirus*) e

subsequentemente SARS-CoV-2 (de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). Essas três zoonoses apresentam muitas similaridades, tais como a elevada taxa de transmissão e a gravidade do quadro clínico em um número significativo de indivíduos infectados, decorrente do fato de que a proteína da espícula viral (*spike* em inglês) apresenta afinidade pelo receptor da enzima conversora de angiotensina

1. Comissão COVID-19 ASBAI.
2. Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
3. Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais - Goiânia, GO, Brasil.
4. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
6. Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
7. Universidade Federal de Pernambuco - Recife, PE, Brasil. Presidente da ASBAI.

Submetido em: 19/02/2021, aceito em: 26/02/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):3-6.

2 (ACE2), expresso nos epitélios do trato respiratório e digestivo, além do endotélio vascular. Os coronavírus são RNA vírus causadores de doenças agudas, usualmente respiratórias e ocasionalmente digestivas em diversas espécies de mamíferos, não evoluindo para cronicidade. A expressão do receptor ACE2 em tecidos expostos ao ambiente externo permite a fácil entrada no hospedeiro, e a presença no endotélio vascular explica o caráter sistêmico da doença causada pelo SARS-CoV-2, denominada de COVID-19 (de *Corona Virus Disease 2019*).

A COVID-19 adquiriu caráter pandêmico, provocando um enorme impacto na economia mundial e nos sistemas de saúde tanto de países desenvolvidos quanto emergentes. A elevada taxa de transmissão do vírus levou à necessidade da mudança de comportamentos, tais como o distanciamento social, o uso disseminado de máscaras, a restrição da mobilidade e cuidados sanitários intensivos, como a higienização das mãos. Apesar da eficácia desses métodos de contenção das infecções, a presença de grupos “negacionistas” contribui para a disseminação da doença, causando um número expressivo de óbitos e de sequelas significativas nos indivíduos infectados. Esses grupos desqualificam os ensinamentos básicos que mudaram a perspectiva de vida no mundo a partir do final do século XIX, com a descoberta dos agentes infecciosos e implementação das regras de saneamento básico e das vacinas.

Resposta imunológica aos vírus

Temos um sistema de defesa complexo desenvolvido no decorrer da filogenia que é extremamente eficiente na proteção contra os mais diversos tipos de agentes patogênicos. Os mecanismos de defesa apresentam compartimentalização em mecanismos físico-químicos de barreira, como o epitélio ciliado e o muco no trato respiratório, o ácido clorídrico no estômago, proteínas de choque térmico, proteínas antimicrobianas, etc. Quando essa barreira é rompida, há a ativação da imunidade inata, que compreende mecanismos celulares como as células fagocíticas mono e polimorfonucleares, e as células linfoides da imunidade inata; compreende ainda mecanismos dependentes de fatores solúveis, como o sistema de coagulação e fibrinólise, vias de cininas e cascata de complemento, entre diversos outros fatores. A imunidade inata promove, além da eficiente eliminação de patógenos, uma ligação com a imunidade adaptativa, que é ativada quando a resposta inata é mais lenta ou

incapaz de eliminar todo o processo de agressão ao hospedeiro. De uma forma geral, podemos dizer que as barreiras e a imunidade inata conseguem resolver por volta de 95% das infecções, e 5% dependem da imunidade adaptativa, tanto celular, mediada por linfócitos T, quando humoral, mediada por linfócitos B e as imunoglobulinas secretadas por eles.

A maioria dos indivíduos afetados por uma infecção aguda por um agente infeccioso que não apresenta latência ou outra forma de cronificação de grau leve, não expressará marcadores de ativação da imunidade adaptativa com a presença de linfócitos T ativados e anticorpos. Indivíduos com infecção moderada, que não eliminaram o agente infeccioso apenas com a imunidade inata, terão células T, B e anticorpos específicos que podem ser evidenciados depois da infecção. Quanto mais grave for o processo infeccioso, maiores as evidências de ativação da imunidade adaptativa e, conseqüentemente, maior persistência desses marcadores específicos da resposta imunológica. Esse é o caso da infecção pelo SARS-CoV-2.

Recaída ou reinfecção pelo SARS-CoV-2

A retestagem positiva de pacientes recuperados de COVID-19 levanta diversas questões, tais como:

Como poderiam indivíduos infectados retestarem positivos depois de um período?

- Em primeiro lugar, os critérios de alta dos pacientes que apresentaram a infecção são muito variáveis, nem sempre incluindo negatificação do RT-PCR.
- Diversos fatores podem levar a resultados falso-negativos na RT-PCR coletada de orofaringe, tais como problemas de coleta, problemas na estocagem, transporte e conservação da amostra antes do processamento, qualidade dos sistemas de detecção, etc. Os pacientes poderiam se mostrar novamente positivos em outro momento.
- Por outro lado, resultados positivos não necessariamente significam vírus íntegros com capacidade replicativa, visto que nos testes de RT-PCR utilizam-se sondas que capturam segmentos do RNA viral, independentemente dos vírus estarem “vivos ou mortos”.

Os indivíduos com novos testes positivos são infectantes?

- Grande parte dos indivíduos que apresentaram positividade depois de um período significativo

de carga viral negativa foram cuidadosamente acompanhados, avaliando os contactantes (domiliares e profissionais), praticamente não sendo encontrados casos de transmissão da doença para os contactantes.

- Amostras coletadas para cultivo viral de vários desses indivíduos retestados positivos não tiveram resultados positivos de isolamento viral, sugerindo que a carga viral era negativa ou muito reduzida nessas amostras.

O SARS-CoV-2 pode causar reinfecções? Em caso positivo, haveria resposta imunológica protetora contra o SARS-CoV-2? Seria possível produzir vacinas eficazes para a infecção?

- Como os coronavírus são vírus de RNA, apresentam elevada taxa de mutações que podem modificar diversas estruturas do vírus, principalmente nas regiões que sofrem pressão evolutiva seletiva pela resposta imune do hospedeiro, como os receptores de entrada do vírus, a proteína da espícula viral S (do inglês *spike*). Dessa forma, depois de algum tempo, dependendo do número e relevância das variantes do vírus e da resposta prévia do hospedeiro (se teve ou não ativação da imunidade inata e adaptativa), a reinfecção pelo SARS-CoV-2 seria possível.
- A observação dos fenômenos descritos acima, amplamente estudados em outras infecções, tanto em humanos quanto em modelos animais, nos permite afirmar que sim, existiria resposta imune efetiva e as vacinas seriam potencialmente eficazes para bloquear a infecção e proteger da doença.

Apesar de inúmeros relatos na imprensa leiga de casos de reinfecção, na grande maioria não houve investigação que permitisse sua perfeita caracterização, sendo confirmados, na realidade, poucos casos. Em situações de real reinfecção, esta ocorreu, em sua grande maioria, por variantes do vírus, com diversas mutações, usualmente na proteína da espícula viral, em profissionais de saúde altamente expostos ou em portadores de imunodeficiências, tanto primárias quanto secundárias.

Implicações para a resposta vacinal

A pandemia de COVID-19 levou a esforço sem precedentes para o desenvolvimento de vacinas, visto que as medidas de contenção do contágio não foram suficientes para conter a pandemia. Em decorrência desse esforço no desenvolvimento de vacinas, diver-

sos enfoques “novos” foram utilizados pela primeira vez em humanos ou em esquemas rotineiros de imunização em nível mundial.

Precisamos considerar em relação à resposta às vacinas contra o SARS-CoV-2, as questões relacionadas a seguir.

Qual é o repertório de antígenos expresso pelo produto vacinal e sua relevância na proteção vacinal?

- No caso de vacinas de vírus inativados, como a Coronavac, existe expressão de todos os antígenos do vírus, tanto do envelope quanto do nucleocapsídeo e do núcleo viral (*core*). Como tanto os antígenos do *core* quanto os do nucleocapsídeo são bem mais estáveis que os antígenos mais expostos como os da espícula viral, é possível prever que essas vacinas sofrerão menos com as mutações do vírus, por apresentarem um repertório de antígenos significativamente maior.
- No caso das vacinas construídas a partir de vetores virais, como as de Oxford/AstraZeneca, a da Janssen e a Sputnik V, que se utilizam de adenovírus com genoma modificado para produzir a proteína da espícula viral do SARS-CoV-2, ou ainda das vacinas de RNA mensageiro (RNAm) como as da Pfizer/BioNTech e a da Moderna (não disponíveis no Brasil), que levam a síntese apenas da proteína da espícula viral, existe o risco de ser necessário construir novas vacinas após um período de evolução do vírus com mutações.

É possível desenvolver novas vacinas no caso de variantes virais que escapem dos mecanismos de defesa humoral elicitados por imunização prévia?

- Sim, é possível. Nas vacinas de vírus inativados é necessário o cultivo de isolados com as novas variantes em grandes quantidades, posterior inativação e envasamento do novo produto. Esse processo é demorado, mas é há muito tempo realizado com grande eficiência para diversos produtos vacinais rotineiramente utilizados em todo o mundo.
- Nas vacinas recombinantes, é possível trocar a região genômica da proteína da espícula viral do SARS-CoV-2 inserida no genoma do vetor adenovírus (seja ele de chimpanzé, como na vacina da Astra-Zeneca, ou humano, como nas vacinas da Janssen e Sputnik-V), seguida de cultivo desse novo vírus em grandes quantidades, inativação e envasamento.

- As vacinas de RNAm também podem ser modificadas. Nesse caso, basta alterar a sequência da construção do RNAm e sintetizar. Essa é uma grande vantagem desse tipo de vacina, pois como não há necessidade de cultivo viral, não são necessários laboratórios de biossegurança de nível 3 para manipular os vírus, e a síntese do material genético viral é mais rápida, permitindo a liberação do novo produto em poucas semanas.

O que será dos humanos após a pandemia da COVID-19?

Durante todo o desenvolvimento da vida na Terra sempre houve uma grande competição por espaço, nutrientes e nichos ecológicos. A sobrevivência ou extinção de uma espécie depende de sua capacidade de adaptação às modificações do ambiente, como evidenciado por Charles Darwin. Os humanos já passaram por diversas pandemias, e a capacidade de adaptação evidenciada mostrou que nem sempre uma vantagem seletiva para uma determinada doença é vantajosa em outras situações. Temos como exemplos as mutações do gene codificador da pirina que levam à febre familiar do Mediterrâneo. Na época da peste negra, provocada pela *Pasteurella pestis*, essas mutações foram vantajosas, pois esses indivíduos eram mais resistentes às infecções. Existem outros exemplos, como as anemias hemolíticas provocadas pela hemoglobinopatia S e a deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase. As mutações homozigóticas do gene da HbS (traço falciforme) ou as mutações hipomórficas (com perda parcial de função) do gene da G6PD são vantajosas para as infecções pela malária causada pelos *Plasmodium falciparum* e *P. vivax*. Na época da gripe espanhola, a última grande pandemia ocorrida há um século, houve uma seleção de indivíduos que expressam um haplótipo do sistema HLA relacionado a diversas manifestações autoimunes.

A grande vantagem do momento atual da humanidade é que temos a capacidade de elaborar vacinas eficientes contra muitas infecções ou de desenvolver ou reutilizar medicamentos para seu tratamento. Esses conhecimentos adquiridos nas últimas décadas poderão reduzir a vigência da pandemia. No entanto, precisamos imaginar que a velocidade de vacinação lenta ao redor do mundo permite que a pressão seletiva da nossa imunidade sobre o vírus ocorra e, na realidade é uma incógnita se será possível sermos tão ágeis quanto o vírus, diante de questões como capacidade de fabricar e distribuir as vacinas.

Ressaltamos que as vacinas podem ser modificadas com relativa facilidade, mas a capacidade de fabricação e de distribuição pelo mundo será capaz de acompanhar a demanda por vacinação em massa de forma eficiente?

Referências

1. Kim DS, Rowland-Jones S, Gea-Mallorqui E. Will SARS-CoV-2 infection elicit long lasting protective or sterilising immunity? Implications for vaccine strategies (2020). *Front Immunol*. 2020;11:571481. doi: 10.3389/fimmu.2020.571481.
2. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *MedRx*. 2020 [pre-print]. doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
3. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *MedRx*. 2020 [pre-print]. doi: 10.1101/2020.12.24.20248822.
4. Andreano E, Piccini G, Licastro D, Casalino L, Johnson NV, Paciello I, et al. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *BioRx*. 2020 [pre-print]. doi: 10.1101/2020.12.28.424451.
5. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *BioRx*. 2021 [pre-print]. doi: 10.1101/01.07.425740.
6. Victor Okhue A. Estimation of the probability of reinfection with COVID-19 by the susceptible-exposed-infectious-removed-undetected-susceptible model. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e19097. doi: 10.2196/19097.
7. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, Bloom JD, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *BioRx*. 2021 [pre-print]. doi: 10.1101/2020.12.31.425021.
8. Madan M, Kunal S. COVID-19 reinfection or relapse: an intriguing dilemma. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3189. doi: 10.1007/s10067-020-05427-3.
9. Falahi S, Kenarkoobi A. COVID-19 reinfection: prolonged shedding or true reinfection? *New Microbes New Infect*. 2020;38:100812. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100812.
10. Cento V, Colagrossi L, Nava A, Lamberti A, Senatore S, et al. Persistent positivity and fluctuations of SARS-CoV-2 RNA in clinically-recovered COVID-19 patients. *J Infect*. 2020;81(3):e90-e92. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.024.
11. Mattiuzzi C, Henry BM, Sanchis-Gomar F, Lippi G. SARS-CoV-2 recurrent RNA positivity after recovering from coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020014. doi: 10.23750/abm.v91i3.10303.
12. Kang H, Wang Y, Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of "recovered" patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol*. 2020;92:2263-65. doi: 10.1002/jmv.26114.
13. Cohen JI, Burbelo PD. Reinfection with SARS-CoV-2: Implications for Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 [pre-print]. doi: 10.1093/cid/ciaa1866.

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

Correspondência:
Dewton de Moraes Vasconcelos
E-mail: dewton.vasconcelos@hc.fm.usp.br

A poluição (intradomiciliar e extradomiciliar) é fator facilitador para o adoecimento pela COVID-19?

Is (indoor and outdoor) air pollution a facilitating factor for illness with COVID-19?

Marilyn Urrutia-Pereira¹, Luciana Varanda Rizzo², Dirceu Solé³

RESUMO

A associação positiva entre poluição atmosférica e COVID-19 tem sido confirmada por pesquisadores ao redor do mundo, sobretudo em localidades poluídas. A exposição de longo prazo à poluição atmosférica foi associada a maior gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. As medidas de afastamento social fizeram com que os níveis de poluentes atmosféricos caíssem de forma drástica. Além disso, a exposição à poluição intradomiciliar também foi relacionada à COVID-19. Os pobres, incluindo refugiados e trabalhadores migrantes que ficam em condições frágeis, são os mais vulneráveis. Como consequência da pandemia, muitas pessoas permanecem em ambientes fechados, sobretudo os indivíduos de risco (idosos, diabéticos, obesos, cardiopatas e pneumopatas crônicos). O isolamento domiciliar em ambiente com ventilação inadequada poderá determinar, nessas populações, outros problemas de saúde. A queima de biomassa e do tabaco no interior dos domicílios são fontes importantes de poluentes. Portanto, é essencial entender as consequências da relação entre a poluição intradomiciliar e a doença pandêmica COVID-19.

Descritores: Poluição extradomiciliar, poluição intradomiciliar, biomassa, tabaco, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

A positive association between air pollution and COVID-19 has been confirmed by researchers around the world, especially in polluted locations. Long-term exposure to air pollution was associated with greater severity of SARS-CoV-2 infection. Social withdrawal measures caused the levels of air pollutants to drop dramatically. In addition, exposure to indoor air pollution was also related to COVID-19. The poor, including refugees and migrant workers who are in fragile conditions, are the most vulnerable. As a consequence of the pandemic, many people remain indoors, especially at-risk individuals (older, diabetic, obese, cardiac, and chronic lung disease patients). Home isolation in an environment with inadequate ventilation may determine other health problems in these populations. Burning biomass and tobacco are important sources of household air pollutants. Therefore, it is essential to understand the consequences of the relationship between indoor air pollution and COVID-19.

Keywords: Air pollution, household air pollution, biomass, tobacco, COVID-19, SARS-CoV-2.

Introdução

No último ano, o mundo foi assolado pela pandemia da COVID-19. Em 11 de fevereiro de 2021 haviam sido relatados mais de 107 milhões de indivíduos que adoeceram (maioria com formas moderadas/graves)

e mais de 2,35 milhões que morreram vitimados pela doença, ao redor do mundo. As maiores taxas foram observadas nos Estados Unidos da América (EUA), Brasil, México, Índia e Reino Unido¹.

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal do Pampa - Uruguaiana, RS, Brasil.

2. Departamento de Ciências Ambientais, Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema - SP, Brasil.

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

Submetido em: 26/02/2021, aceito em: 08/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):7-14.

Para as pessoas que não foram contaminadas, a doença provocou, sobretudo no início, mudanças importantes no seu estilo de vida, e algumas consequências inesperadas, como o fechamento de indústrias, do comércio de itens não essenciais, das redes de transporte e empresas, acompanhadas de quedas drásticas dos níveis de poluição ambiental, à medida que os governos introduziam restrições rígidas para combater a pandemia pelo novo coronavírus².

O caráter súbito e global dessa pandemia levantou questões urgentes que exigiram informações coordenadas e credenciadas para retardar sua devastação. A aquisição de vacinas contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2) aparece na atualidade como uma esperança para o possível controle dessa praga. Entretanto, o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 mais infectantes, tem colocado em dúvida a ação protetora de algumas dessas vacinas ora em uso³. Durante esse período de um ano, muito se avançou no conhecimento sobre esta doença, pois mais de 100 mil estudos foram publicados e ainda permanecem muitas dúvidas a serem esclarecidas⁴.

Poluição extradomiciliar

Há lacunas no conhecimento sobre a probabilidade de transmissão e a infectividade do SARS-CoV-2 e suas novas variantes com relação aos principais fatores ambientais modificáveis, que podem aumentar a gravidade dos resultados de saúde⁵. A associação positiva entre a exposição de longo prazo à poluição atmosférica e a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 foi confirmada por vários pesquisadores em diferentes partes do mundo⁶⁻¹⁰.

A poluição do ar é uma ameaça importante e gerenciável à saúde, ao bem-estar e ao desenvolvimento sustentável das pessoas, pois é o principal risco evitável à saúde que afeta a todos, embora para os mais vulneráveis – os com menor nível socioeconômico, doentes, idosos, mulheres e as crianças – esses riscos são desproporcionais e mais elevados¹¹.

O ar contaminado causa danos em muitos órgãos e sistemas corporais, sobretudo o respiratório e o cardiovascular. Em 2015, a poluição atmosférica respondeu por 4,2 milhões de mortes (7,6% do total de mortes globais)¹⁰. Desde o início da pandemia questiona-se se a poluição atmosférica estaria relacionada à extensão e à letalidade da COVID-19, nas áreas altamente poluídas, em todo o mundo.

Estudos chineses identificaram nas fases iniciais da pandemia uma nítida correlação entre a infecção

pelo SARS-CoV-2 e os níveis de poluição^{11,12} e condições climáticas locais, como baixa temperatura, amplitude de temperatura diurna leve e baixa umidade, que favoreceriam a transmissão do vírus¹³. Estudos posteriores confirmaram a associação entre poluição atmosférica e letalidade pela COVID-19, bem como a diminuição dos níveis de poluentes como resultado da instalação de medidas de distanciamento social e bloqueio nacional pela redução da circulação de veículos motores e de atividades industriais^{7,9,10,14-16}.

Sabe-se que a transmissão de SARS-CoV-2, como ocorre com a maioria dos vírus respiratórios, é por aerossol e por fômites, e que o mesmo pode permanecer viável e infectante em aerossóis por horas e em superfícies por dias¹⁵. Assim, o material particulado (PM) poderia atuar como transportador de núcleos de gotículas, desencadeando um efeito de impulso na disseminação do vírus, fato corroborado pela demonstração que a dinâmica de transmissão acelerada do COVID-19 decorreria principalmente da transmissão pela poluição do ar para o homem, além da transmissão de homem a homem¹⁷.

Estudo inglês forneceu mais evidências sobre a relação entre poluição do ar e letalidade por SARS-CoV-2 ao demonstrar associação entre poluentes liberados por combustíveis fósseis e a suscetibilidade à infecção viral, sugerindo que indivíduos expostos a níveis elevados de poluição atmosférica poderiam cronicamente apresentar maior suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2¹⁰. Isto ocorreria em decorrência de respostas comprometidas da defesa do sistema imunológico devidas à poluição, como já foi demonstrado em pacientes afetados por pneumonia viral grave em outras pandemias^{18,19}.

Relatos similares foram obtidos em várias partes do mundo, inclusive nos EUA²⁰ e em alguns países da América Latina²¹⁻²³. Estudo norteamericano documentou que o incremento de 1 µg/m³ nos níveis de PM com diâmetro inferior a 2,5 µm (PM_{2,5}) foi associado a aumento de 11% na taxa de mortalidade pela COVID-19, sendo 20 vezes maior que as observadas por outras causas, sugerindo que a exposição de longo prazo aumentaria a vulnerabilidade e a ocorrência de quadros mais graves de COVID-19²⁰.

No Brasil a instituição de políticas de distanciamento social ficou sob a responsabilidade dos estados e municípios e, portanto, não foram uniformes e/ou concomitantes. Até a presente data (11/02/2021) cerca de 10 milhões de indivíduos adoeceram, mais de 235 mil faleceram, e a distribuição dessas mortes entre os estados tem sido heterogênea²⁴.

Nas capitais estaduais que implantaram medidas de afastamento mais rigorosas e por maior tempo, documentou-se redução significativa dos níveis de poluentes atmosféricos sejam PM ou gasosos (NO , NO_2 e CO)^{22,23}. Segundo o *Centre for Research on Energy and Clean Air* (CREA), as medidas adotadas para o combate ao novo coronavírus determinaram uma redução de aproximadamente 40% nos níveis médios de NO_2 e de 10% nos níveis médios de PM nos últimos 30 dias, o que resultou em 11.000 mortes evitadas pela poluição do ar, na Europa²⁵.

Rizzo e cols. analisaram a evolução das taxas de mortalidade por COVID-19 em 36 cidades da América do Sul, correlacionando-as a várias condições climáticas, exposição à poluição do ar, saúde da população e características socioeconômicas. Os resultados indicaram que as concentrações de NO_2 , em seis regiões metropolitanas avaliadas, caíram de modo significativo nos primeiros dois meses da epidemia, como resultado de medidas de distanciamento social e restrição de mobilidade²⁶. Apesar disso, alertam sobre a existência de outros fatores moduladores embutidos na distribuição geográfica das cidades, como socioeconômicos, saúde da população, hábitos culturais e medidas não farmacológicas, que podem superar os efeitos esperados dos fatores ambientais nas taxas de mortalidade pela COVID-19²⁶.

De acordo com o CREA, a exposição a níveis elevados de poluição atmosférica afeta as defesas naturais do organismo humano contra os vírus transportados pelo ar, aumenta a probabilidade de que as pessoas contraiam doenças virais, e isso também é possível com o SARS-CoV-2²⁵. A poluição atmosférica também é um fator de risco essencial para muitas das doenças crônicas que tornam as pessoas mais propensas a adoecer gravemente, exigir cuidados intensivos, ventilação mecânica e morrer de COVID-19²⁵. A exposição à poluição do ar pode piorar os sintomas de indivíduos com infecções respiratórias e aumentar o risco de hospitalização e morte²⁵. Apesar das reduções causadas pelas medidas de controle tomadas contra a propagação do vírus, os níveis atuais de poluição do ar, que permanecem perigosos em grande parte do mundo, estão provavelmente contribuindo para o número de casos graves e mortes por COVID-19²⁵.

Assim, fica claro que precisamos de uma perspectiva de Saúde Planetária que abranja os domínios tradicionais dos setores de conhecimento, governança e economia para enfrentar, de modo adequado, o desafio apresentado pela COVID-19^{27,28} para identificar

e prevenir eventos futuros no contexto mais amplo dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável²⁹.

Poluição intradomiciliar

A instituição do distanciamento social como medida importante para a prevenção mais eficaz da COVID-19 fez com que houvesse maior permanência dos indivíduos no interior das habitações e exposição de modo mais intenso aos poluentes intradomiciliares³⁰. As desigualdades sociais sempre devem ser consideradas quando da recomendação do distanciamento social. Alguns fatores devem ser considerados, pois podem aumentar o risco de contágio pelo novo coronavírus: densidade populacional (contato próximo entre as pessoas); tamanho da família (família grande tem maior chance de que alguém leve o vírus para casa); nível de distanciamento social e regulamentos podem ser um desafio para quem mora em casa pequena³¹. O mesmo deve ser considerado para indivíduos moradores de zonas de conflito, campos de refugiados ou imigrantes³².

As crianças durante a pandemia, por não poderem ir à escola, creches ou brincarem com seus colegas ao ar livre, permaneceram mais tempo em casa, geralmente em ambientes congestionados e poluídos, onde muitas vezes foram expostas a concentrações de poluentes em níveis acima dos recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS)³³. Tal fato aumentou o risco de mortes prematuras em crianças de baixa renda suscetíveis a desenvolver doenças associadas a essa contaminação, como a pneumonia³⁴.

Aproximadamente 13 milhões de brasileiros vivem em favelas, geralmente com mais de três habitantes por aposento, acesso reduzido à água potável, más condições de ventilação³⁵, o que torna quase impossível o distanciamento físico e a aderência às medidas de higiene³⁶.

Estima-se que a poluição intradomiciliar responda por 25% de todas as mortes por acidente vascular cerebral, 15% das por doença cardíaca isquêmica, 17% das por câncer de pulmão e mais de 33% de todas as por doença pulmonar obstrutiva crônica³⁷. Considerando que as populações mais pobres têm maior probabilidade de ter doenças crônicas, isso as coloca em maior risco de mortalidade associada à COVID-19³⁸.

Assim, é mandatório que sejam conhecidos os principais poluentes intradomiciliares, bem como as suas principais fontes^{30,39}.

Evidências recentes sugerem uma associação positiva entre a exposição de longo prazo à poluição do ar ambiente, o PM_{2,5} (interno e externo) e a gravidade da infecção por SARS-CoV-2^{30,40}. Estima-se que entre 2,45 bilhões de pessoas que habitam países de baixa e média renda, morram prematuramente ao ano, sendo 3,8 milhões por doenças atribuíveis à poluição do ar doméstico⁴⁰.

Os aerossóis internos e partículas finas (PM_{2,5}) emitidas por uma variedade de fontes e atividades humanas representam outra rota para abrigar patógenos aerotransportados, incluindo SARS-CoV-2⁴¹. As propriedades do aerossol ou das gotículas, o fluxo de ar interno, fatores específicos do vírus e fatores específicos do hospedeiro influenciam a transmissão respiratória viral por aerossol e gotículas⁴¹.

A geração e a ressuspensão de partículas em aerossol, no ambiente domiciliar, pode ser originada por diferentes atividades que envolvam combustão (cozinhar, fumar, aquecer, velas acesas, queima de incenso e de bobinas com repelente para mosquito) ou não (aspirador, impressão a laser)⁴².

A queima doméstica de combustíveis (carvão, carvão vegetal, madeira, resíduo agrícola, esterco animal e querosene, entre outros), seja para aquecimento ou para cozinhar (fogoeiras ou fogões com ventilação limitada) é uma das principais fontes de poluentes domiciliares. Vários poluentes danosos à saúde são liberados durante a queima, incluindo PM_{2,5}, carbono negro e monóxido de carbono⁴³.

Estima-se que cerca de três bilhões de pessoas em todo o mundo ainda usem combustíveis de biomassa para suas necessidades de cozimento e aquecimento, incluindo madeira, esterco e carvão⁴⁴. Mesmo para as famílias que fizeram a transição para combustíveis mais limpos, como eletricidade, gás liquefeito de petróleo ou etanol, a desaceleração econômica atual provocada pela pandemia pode significar um retorno necessário ao consumo de lenha ou a outros métodos poluentes para a culinária⁴⁵.

Em ambientes internos, cozinhar é reconhecido como uma fonte produtora de aerossóis. Durante as atividades de cozimento, em ambientes livres de fumantes, documentou-se aumento dos níveis de PM_{2,5} que atingiram 160 µg/m³ na cozinha e 60 µg/m³ na sala⁴⁶. Na dependência do método de cozimento empregado (vapor, fervura, fritura), o que utilizou óleo gerou mais aerossóis⁴⁷. O azeite de oliva e o óleo de amendoim foram os associados a

maior emissão de PM_{2,5} em comparação aos óleos de coco, de soja, de milho e de canola⁴⁸.

O fumo é outra fonte importante de poluição intradomiciliar, sobretudo em ambientes internos e edifícios⁴⁹. Concentrações de PM_{2,5} dez vezes maiores do que as observadas em casas de não fumantes, sobretudo se com ventilação inadequada, foram documentadas⁵⁰. Segundo Mahabee-Gittens e cols., as partículas geradas pelo fumo do tabaco e por cigarros eletrônicos podem facilitar a transmissão interna de SARS-CoV-2⁵¹. Evidências apontam que a exposição ao tabaco aumenta a expressão de receptores ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2) e consequentemente a suscetibilidade do hospedeiro à infecção pelo SARS-CoV-2^{52,53}. Revisão sistemática alerta que os fumantes têm risco 1,4 vezes maior de apresentar sintomas mais graves da COVID-19, e 2,4 vezes mais possibilidades de necessitar de ventilação mecânica ou de morte em comparação a pacientes não-fumantes com COVID-19⁵⁴.

A queima de velas, usadas para fins estéticos e religiosos (meditação, memoriais e cerimônias), geralmente em ambientes internos, é fonte de emissão de partículas⁵⁵. A geração de partículas ultrafinas pela queima de velas é maior do que a gerada por fumar, fritar carne, cozinhar com um fogão elétrico entre outras fontes de emissão de partículas⁵⁶. Essas partículas ultrafinas se depositam na sua maioria na região alveolar⁵⁷.

A queima de espirais “mata mosquitos” é muito empregada como repelente de insetos no verão. Em geral são queimados lentamente em ambientes fechados e geram altas concentrações de PM⁵⁸. O mesmo ocorre com a queima de incensos em ambientes fechados e em casa é fonte importante de material particulado com diâmetro inferior a 10 µm (PM₁₀) e PM_{2,5}⁵⁹.

Os aspiradores de pó também são fontes geradoras de partículas aerotransportadas por sua capacidade de liberar ou ressuspender grandes quantidades de pequenas partículas no ar interno⁶⁰. A impressora a laser pode ser fonte principal de aerossóis em escritórios ou em lares que tenham esse tipo de equipamento, e é maior com as coloridas⁶¹.

Os produtos de limpeza doméstica, sobretudo os desinfetantes mais potentes, para reduzir as taxas de infecção viral, têm tido seu uso mais estimulado causando superexposição dos indivíduos a agentes químicos deles liberados e proporcionado riscos não intencionais para a saúde humana⁶², o mesmo deve

ser lembrado com relação aos produtos de beleza sob a forma de *spray*⁶³.

A existência de diversas fontes internas que podem emitir quantidades de partículas finas e ultrafinas, que podem permanecer suspensas e se acumulam no ar, e a ampla adoção de estilos de vida sedentários pela população nos últimos anos, aumenta de forma significativa a probabilidade de exposição a aerossóis internos, especialmente em espaços fechados com ventilação inadequada^{64,65}.

Poluentes e SARS-CoV-2

Os mecanismos inespecíficos de defesa do trato respiratório têm papel importante na manutenção da integridade e funcionalidade das vias respiratórias. O filtro nasal, a anatomia das vias aeríferas, o fluxo aéreo, a depuração mucociliar e o muco de revestimento da mucosa exercem função de barreira e protegem o trato respiratório de agravos⁶⁶.

Evidências relacionam a exposição a PM_{2,5} com o desenvolvimento e progressão de doenças pulmonares agudas e crônicas, tais como inflamação traqueal e pulmonar, asma e exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁶⁶. A exposição a PM_{2,5} causa estresse oxidativo pela geração direta de espécies reativas de oxigênio (ERO), quer pelas partículas carregadas pelo ar, quer pela produção pelas membranas celulares afetadas, fagossomas, mitocôndrias e o retículo endoplasmático⁶⁷. A exposição a essas ERO comprometem a integridade da barreira respiratória e de células imunológicas, culminando com a perda de sua função, assim como alterações na microecologia respiratória⁶⁶. As ERO ao atuarem sobre a estrutura e função de macromoléculas como lipídios, proteínas e DNA, podem ativar vias de sinalização e determinar a apoptose celular ou necrose⁶⁷.

Assim, a barreira epitelial prejudicada pelo estresse oxidativo apresenta aumento da permeabilidade, o que possibilita a invasão de patógenos e consequentemente o aumento da suscetibilidade a infecções^{68,69}. Uma vez instalada a inflamação da mucosa de revestimento do trato respiratório, macrófagos alveolares e as células epiteliais das vias aéreas atuam de forma decisiva sobre as partículas do ar inaladas, com acentuação da produção e secreção de mediadores pró-inflamatórios⁷⁰.

Os eventos decorrentes da exposição a PM podem facilitar o aumento da expressão do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), principal

receptor do SARS-CoV-2 e que permite a sua entrada no interior da célula do hospedeiro⁷¹. Além disso, é descrito que a exposição a aerossóis intradomiciliares pode agravar os sintomas de pacientes com COVID-19 pelo aumento da replicação de vírus RNA, decorrente da supressão da imunidade inata antiviral decorrente da exposição aos aerossóis⁷².

A exposição crônica a PM_{2,5} contribui para reduzir a ativação do sistema hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), resultando em alteração do metabolismo dos glicocorticoides circulantes, ineficiência ou resposta imune retardada à infecção por COVID-19. Assim, implicações importantes de fatores ambientais sobre a gravidade desproporcional das infecções por COVID-19 constatadas em populações com baixos recursos socioeconômicos³⁰.

Outro ponto importante a comentar diz respeito ao microbioma do ar interno que pode ter impacto significativo na saúde humana. A presença de microrganismos aerotransportados e a sua reação com uma variedade de exposições químicas é também de extrema importância para o melhor entendimento da qualidade do ar interno. Assim, verifica-se que a exposição a PM pode mudar a flora bacteriana normal do trato respiratório, importante defesa imunológica natural no combate à invasão de patógenos ou substâncias estranhas^{66,72}.

Dessa forma, a exposição de longo prazo à poluição intradomiciliar, a presença de partículas de aerossol no ambiente interno e os riscos elevados de transmissão de patógenos respiratórios em ambientes fechados, a que as pessoas estão expostas durante a pandemia, exigem uma avaliação urgente principalmente na piora das situações e surtos reemergentes da COVID-19, relatados em alguns países e regiões⁷³⁻⁷⁵.

Conclusões

A redução da poluição do ar ambiente foi notável em todo o mundo. As restrições impostas pela pandemia evitaram muitas mortes decorrentes do impacto da poluição ambiental. Mas, ao mesmo tempo a COVID-19 nos permitiu observar que a taxa de mortalidade e a velocidade de propagação da doença variaram amplamente nas populações menos favorecidas⁷⁶.

A melhora das condições de ventilação dos lares pode reduzir a poluição intradomiciliar⁷⁷. De modo geral, a instituição de medidas para ventilação das habi-

tações, em países desenvolvidos, para prevenção de doenças respiratórias crônicas, como asma e DPOC são mal identificadas nas diretrizes atuais. Embora a GINA reconheça a poluição intradomiciliar como um fator de risco modificável, não especifica quais fontes poluidoras familiares precisam ser tratadas⁷⁸.

As orientações dos profissionais de saúde com relação ao isolamento domiciliar devem incluir alertas especialmente dirigidos ao gerenciamento da qualidade do ar dentro dos lares. Essa comunicação é especialmente importante para idosos, indivíduos imunocomprometidos, mulheres e crianças residentes em regiões frias e áreas rurais, onde o fogão à lenha é a principal fonte de cozimento e aquecimento⁵¹.

Referências

1. Coronavirus data Center. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acessado em: 11/02/2021.
2. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HB, Brutta ZA, Birykov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-724.
3. Zimmerman RA, Cadegiani F, Costa RAP, Souza BC. Stay-at-home orders are associated with emergence of novel Sars-Cov-2 variants. *ResearchGate*. 2021. doi: 10.13140/RG.2.2.19538.89283.
4. COVID-19 or SARS-CoV-2. National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information [Internet]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=COVID-19+or+SARS-CoV-2>. Acessado em 11/2020.
5. Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Cao P, et al. Characteristics of household transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1943-46.
6. Dutheli F. COVID-19 as a factor influencing air pollution? *Environ Pollut*. 2020;263(Pt A):114466.
7. Conticini E, Frediani B, Caro D. Can atmospheric pollution be considered a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environ Pollut*. 2020;4:114465.
8. Wu X, Nethery RC, Sabath B, Braun D, Dominici F. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.04.05.20054502.
9. Tobías A, Carnerero C, Reche C, Massagué J, Via M, Minguillón MC, et al. Changes in air quality during the lockdown in Barcelona (Spain) one month into the SARS-CoV-2 epidemic. *Sci Tot Environ*. 2020;726:138540.
10. Travaglio M, Yu Y, Popovic R, Santos Leal N, Martins LM. Links between air pollution and COVID in England 2020. *MedRxiv*. 2020 [pre-print]. doi:10.1101/2020.04.16.20067405.
11. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung S, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases. A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest*. 2019;155(2):409-16.
12. Zakaria Abouelish MY. Indoor Air Quality and Coronavirus Disease (COVID-19). *Pub Health*. 2020. doi:10.1016/j.puhe.2020.04.047.
13. Saadat S, Rawtani D, Hussain CM. Environmental Perspective of COVID-19. *Sci Tot Environ*. 2020;728:138870.
14. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared With SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7.
15. Setti L, Passarini, De Gennaro GF, Barbieri P, Perrone MG, Piazzalunga A, et al. The Potential Role of Particulate Matter in the Spreading of COVID-19 in Northern Italy: First Evidence-Based Research Hypotheses. *MedRxiv*. 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061713v1>. Acessado em: 04/2020.
16. Why air pollution is linked to a faster spread of coronavirus. *Air Quality News* [site na internet]. Disponível em: <https://airqualitynews.com/2020/04/09/why-air-pollution-is-linked-to-a-faster-spread-of-coronavirus>. Acessado em: 04/2020.
17. Coccia M. Diffusion of COVID-19 Outbreaks: The Interaction between Air Pollution-to-Human and Human-to-Human Transmission Dynamics in Hinterland Regions with Cold Weather and Low Average Wind Speed. Working Paper CocciaLab n. 48/2020, CNR - National Research Council of Italy (April 6, 2020) [Internet]. Disponível em: <https://ssrn.com/abstract=3567841>. Acessado em: 04/2020.
18. Cui Y, Zhang Z, Froines J, Zhao J, Wang H, Yu S, et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study. *Environ Health*. 2003;2:15.
19. Min CK, Cheon S, Ha NY, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. 2016;6:25359.
20. Wu X, Nethery RC, Sabath MB, Braun D, Dominici F. Air pollution and COVID-19 mortality in the United States: Strengths and limitations of an ecological regression analysis. *Sci Adv*. 2020 Nov 4;6(45):eabd4049. doi: 10.1126/sciadv.abd4049.
21. Kirby T. South America prepares for the impact of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):551-2.
22. Nakada LYK, Urban RC. COVID-19 pandemic: Impacts on the air quality during the partial lockdown in São Paulo state, Brazil. *Sci Total Environ*. 2020;730:139087. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139087.
23. Dantas G, Siciliano B, Boscaro França B, da Silva CM, Arbilla A. The impact of COVID-19 partial lockdown on the air quality of the city of Rio. *Sci Tot Environ*. 2020;729:139085.
24. Coronavirus Brasil – Painel coronavirus (atualizado em 11/02/2021). [Internet]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em: 02/2021.
25. Myllyvirta L, Thieriot H. 11.000 air pollution-related deaths avoided in Europe as coal, oil consumption plummet [Internet]. Disponível em: <https://energyandcleanair.org/wp/wp-content/uploads/2020/04/CREA-Europe-COVID-impacts.pdf>. Acessado em: 05/2020.
26. Rizzo LV, Urrutia-Pereira M, Rosário NE, Badellino H, Calderón OL, et al. Evolution of mortality rates by COVID-19 in South America and its relationship with environmental factors. *Environ Res* [In review].
27. Brown A, Horton R. A planetary health perspective on COVID-19: a call for papers. *Lancet*. 2020;395:1099.
28. Whitmee S, Haines A, Beyrer C, Boltz F, Capon A, Ferreira B, et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation - Lancet Commission on planetary health. *Lancet*. 2015;386(10007):1973-2028.
29. Schroeder P, Anggraeni K, Weber U. The Relevance of Circular Economy Practices to the Sustainable Development Goals: Circular Economy and SDGs. *J Ind Ecol*. 2018;23(1):77-95.
30. Urrutia-Pereira M, Mello-da-Silva CA, Solé D. Household pollution and COVID-19: irrelevant association? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;2:49(1):146-9.
31. Saadat S, Rawtani D, Hussain CM. Environmental Perspective of COVID-19. *Sci Total Environ*. 2020;22;728:138870.

32. COVID-19 will not leave behind refugees and migrants. *Lancet*. 2020;395(10230):1090.
33. Ahmed F, Ahmed N, Pissarides C, Stiglitz J. Why inequality could spread COVID-19. *Lancet Pub Health*. 2020 May;5(5):e240.
34. Balmes JR. Household air pollution from domestic combustion of solid fuels and health. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):1979-87.
35. Afshari R. Indoor Air Quality and Severity of COVID-19: Where Communicable and Non-communicable Preventive Measures Meet. *Asia Pac J Med Toxicol*. 2020;9:1-2.
36. Prado B. COVID-19 in Brazil: "So what?". *Lancet*. 2020;395:10234-5.
37. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HB, Brutta ZA, Birykov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-724.
38. Ahmed F, Ahmed N, Pissarides C, Stiglitz J. Why inequality could spread COVID-19. *Lancet Pub Health*. 2020 May;5(5): e240. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30085-2.
39. Zakaria Abouleish MY. Indoor Air Quality and Coronavirus Disease (COVID-19). *Public Health*. 2020. doi: 10.1016/j.puhe.2020.04.047.
40. Deek SA. Chronic exposure to air pollution implications on COVID-19 severity. *Med Hypotheses*. 2020;145:110303.
41. Chen B, Jia P, Han J. Role of indoor aerosols for COVID-19 viral transmission: a review. *J Environ Chem Lett*. 2021;13:1-18.
42. Kohanski MA, Lo LJ, Waring MS. Review of indoor aerosol generation, transport, and control in the context of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(10):1173-9.
43. Nott D. The COVID-19 response for vulnerable people in places affected by conflict and humanitarian crises. *Lancet*. 2020;395(10236):1532-3.
44. Thakur M, Boudewijns EA, Babu GR, van Schayck OCP. Biomass use and COVID-19: A novel concern. *Environ Res*. 2020;186:109586.
45. Goldemberg J, Martinez-Gomez J, Sagar A, Smith KR. Household air pollution, health, and climate change – clearing the air. *Environ Res Lett*. 2018. doi.org/10.1088/1748-9326/aaa49d.
46. Wan MP, Wu CL, Szeto GN, Chan TC, Chao CYH. Ultrafine particles, and PM2.5 generated from cooking in homes. *Atmos Environ*. 2011;45:6141-8.
47. See SW, Balasubramanian R. Physical characteristics of ultrafine particles emitted from different gas cooking methods. *Aerosol Air Qual Res*. 2006;6:82-92.
48. Torkmahalleh MA, Goldasteh I, Zhao Y, Udochu NM, Rossner A, Hopke PK, et al. PM2.5 and ultrafine particles emitted during heating of commercial cooking oils. *Indoor Air*. 2012;22:483-91.
49. Havey CD, Dane AJ, Abbas-Hawks C, Voorhees KJ. Detection of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream and sidestream tobacco smoke using electron monochromatormass spectrometry. *Environ Chem Lett*. 2009;7:331-6.
50. Semple S, Apsley A, Ibrahim TA, Turner SW, Cherrie JW. Fine particulate matter concentrations in smoking households: just how much secondhand smoke do you breathe in if you live with a smoker who smokes indoors? *Tob Control*. 2015;24:E205–E211.
51. Mahabee-Gittens EM, Merianos AL, Matt GE. Letter to the editor regarding: "an imperative need for research on the role of environmental factors in transmission of novel coronavirus (COVID-19)"- secondhand and thirdhand smoke as potential sources of COVID-19. *Environ Sci Technol*. 2020;54:5309-10.
52. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARSCoV 2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020;20;9(3):841.
53. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev Cell*. 2020;53(5):514-529.
54. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20.
55. Rogula-Kopiec P, Rogula-Kozłowska W, Pastuszka JS, Mathews B. Air pollution of beauty salons by cosmetics from the analysis of suspended particulate matter. *Environ Chem Lett*. 2019;17:551-8.
56. Afshari A, Matson U, Ekberg LE. Characterization of indoor sources of fine and ultrafine particles: a study conducted in a full-scale chamber. *Indoor Air*. 2005;15:141-50.
57. Wallace L, Jeong S-G, Rim D. Dynamic behavior of indoor ultrafine particles (2.3-64 nm) due to burning candles in a residence. *Indoor Air*. 2019;29:1018-27.
58. Zhang L, Jiang Z, Tong J, Wang Z, Han Z, Zhang J. Using charcoal as base material reduces mosquito coil emissions of toxins. *Indoor Air*. 2010;20:176-84.
59. Amoatey P, Omidvarborna H, Baawain MS, Al-Mamun A. Impact of building ventilation systems and habitual indoor incense burning on SARS-CoV-2 virus transmissions in Middle Eastern countries. *Sci Total Environ*. 2020;733:139356.
60. Knibbs LD, He C, Duchaine C, Morawska L. Vacuum cleaner emissions as a source of indoor exposure to airborne particles and bacteria. *Environ Sci Technol*. 2012;46:534-42.
61. Koivisto AJ, Hussein T, Niemela R, Tuomi T, Hameri K. Impact of particle emissions of new laser printers on modeled office room. *Atmos Environ*. 2010;44:2140-6.
62. Sangion A, Li L. Evaluating consumer exposure to disinfecting chemicals against coronavirus disease 2019 (COVID-19) and associated health risks. *Environ Int*. 2020;145:106108.
63. Rogula-Kopiec P, Rogula-Kozłowska W, Pastuszka JS, Mathews B. Air pollution of beauty salons by cosmetics from the analysis of suspended particulate matter. *Environ Chem Lett*. 2019;17:551-8.
64. Gong WJ, Fong DYT, Wang MP, Lam TH, Chung TWH, Ho SY. Increasing socioeconomic disparities in sedentary behaviors in Chinese children. *BMC Public Health*. 2019;13;19(1):754.
65. Yang L, Cao C, Kantor ED, Nguyen LH, Zheng X, Park Y, et al. Trends in sedentary behavior among the US population, 2001-2016. *JAMA*. 2019;321:1587-97.
66. Miyata R, van Eeden SF. The innate and adaptive immune response induced by alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;257:209-26.
67. Feng S, Gao D, Liao F, Zhou F, Wang X. The health effects of ambient PM2.5 and potential mechanisms. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2016;128:67-74.
68. Yang L, Li C, Rnag X. The Impact of PM2.5 on the Host Defense of Respiratory System. *Front Cell Dev Biol*. 2020 doi: 10.3389/fcell.2020.00091.
69. Liu J, Chen X, Dou M, He H, Ju M, Ji S, et al. Particulate matter disrupts airway epithelial barrier via oxidative stress to promote *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Thorac Dis*. 2019. 11:2617-27.
70. Azad MB, Chen Y, Gibson SB. Regulation of autophagy by reactive oxygen species (ROS): implications for cancer progression and treatment. *Redox Signal*. 2009; 11:777-90.
71. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krueger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280 e8.
72. Mishra R, Krishnamoorthy P, Gangamma S, Raut AA, Kumar H. Particulate matter (PM10) enhances RNA virus infection through modulation of innate immune responses. *Environ Pollut*. 2020;266:115148.
73. Adams RI, Bateman AC, Bik HM, Meadow JF. Microbiota of the indoor environment: a meta-analysis. *Microbiome*. 2015;3:49.

74. Han J, Zhang X, He S, Jia P. Can the coronavirus disease be transmitted from food? a review of evidence, risks, policies and knowledge gaps. *Environ Chem Lett.* 2020;1:1-12.
75. Sun S, Han J. Open defecation and squat toilets, an overlooked risk of fecal transmission of COVID-19 and other pathogens in developing communities. *Environ Chem Lett.* 2020;29:1-9.
76. Jin S. COVID-19, Climate Change, and Renewable Energy Research: We Are All in This Together, and the Time to Act is now. *ACS Energy Lett.* 2020;5(5):1709-11.
77. Dai X, Bui D, Perret JL, Lowe A, Peter A, Bowatte G, et al. Exposure to household air pollution over 10 years is related to asthma and lung function decline. *Eur Respir J.* 2020 [in press]. doi: 10.1183/13993003.00602-2020.
78. GINA- Global Initiative for Asthma – update 2020. Disponível em: www.ginasthma.org. Acessado em: 01/2021.

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

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

Vacinação contra COVID-19 em pacientes portadores de angioedema hereditário: recomendações do Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário (GEBRAEH)

COVID-19 vaccination in patients with hereditary angioedema: recommendations from the Brazilian Group for the Study on Hereditary Angioedema (GEBRAEH)

Faradiba Sarquis Serpa¹, Eli Mansour², Anete Sevciovic Grumach³, Adriana Santos Moreno⁴, Camila Lopes Veronez⁵, Eliana Toledo⁶, Herberto Jose Chong-Neto⁷, João Bosco Pesquero⁸, Luisa Karla Arruda⁹, Pedro Giavina-Bianchi¹⁰, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹¹, Régis de Albuquerque Campos¹²

RESUMO

No curso da pandemia da COVID-19, o desenvolvimento rápido de vacinas seguras e eficazes é a principal estratégia de saúde pública para conter a propagação da doença. Nesse contexto, esclarecimentos em relação à prioridade e segurança da vacinação contra COVID-19 em pacientes portadores de angioedema hereditário (AEH), assim como de outras doenças, são necessários. Todos os pacientes devem receber a vacina seguindo a estratégia do Ministério da Saúde e manter as medidas de higiene, uso de máscaras e distanciamento social até o controle da pandemia.

Descritores: SARS-CoV-2, COVID-19, imunização, vacina, angioedema hereditário, alergia, anafilaxia.

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, the rapid development of safe and effective vaccines is the main public health strategy to avoid the spread of the disease. In this context, clarifications regarding the priority and safety of vaccination against COVID-19 in patients with hereditary angioedema (HAE), as well as other diseases, are needed. All patients should receive the vaccine according to the Brazilian Ministry of Health strategy and adhere to measures such as maintaining general hygienic measures, wearing masks, and keeping social distance until the pandemic is controlled.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, immunization, vaccine, hereditary angioedema, allergy, anaphylaxis.

No curso da pandemia da COVID-19, o desenvolvimento rápido de vacinas seguras e eficazes é a principal estratégia de saúde pública para conter a propagação da doença¹. Nesse contexto, escla-

recimentos em relação à prioridade e segurança da vacinação contra COVID-19 em pacientes portadores de angioedema hereditário (AEH), assim como de outras doenças, são necessários.

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil.
2. Universidade de Campinas - UNICAMP, Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.
3. Centro Universitário Saúde ABC, Faculdade de Medicina - Santo André, SP, Brasil.
4. Universidade de São Paulo Ribeirão Preto, Departamento de Medicina - Escola de Medicina de Ribeirão Preto - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
5. University of California San Diego, Department of Medicine - San Diego, California, EUA.
6. Escola de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Pediatria - São José do Rio Preto, SP, Brasil.
7. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.
8. Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Biofísica - São Paulo, SP, Brasil.
9. Universidade de São Paulo Ribeirão Preto, Departamento de Medicina - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
10. Universidade de São Paulo, Divisão de Alergia e Imunologia Clínica - São Paulo, SP, Brasil.
11. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia, Departamento de Medicina Interna - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Salvador, BA, Brasil.

Submetido em: 25/02/2021, aceito em: 03/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):15-8.

O objetivo da vacinação contra a COVID-19 é reduzir a morbidade e a mortalidade pela doença. Esta ação deve contribuir para a adequação da capacidade dos serviços de saúde e, ainda, permitir que as atividades econômicas e sociais retornem progressivamente aos padrões anteriores ao período da pandemia. Para isso, é necessário um planejamento que garanta o acesso equitativo à vacinação.

Em dezembro de 2020, o Ministério da Saúde (MS) publicou um Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 estabelecendo as prioridades no acesso à imunização contra o SARS-CoV-2². A ordem de priorização levou em conta: a preservação do funcionamento dos serviços de saúde, a proteção dos indivíduos com maior risco de desenvolvimento de formas graves e óbito, seguidas da preservação do funcionamento dos serviços essenciais e proteção dos indivíduos com maior risco de infecção². São prioritários: trabalhadores da saúde, pessoas com 60 anos ou mais institucionalizadas, povos indígenas vivendo em terras indígenas, pessoas de 75 anos ou mais, povos e comunidades tradicionais ribeirinhas, povos e comunidades tradicionais quilombolas, pessoas de 60 a 74 anos e pessoas com morbididades (Tabela 1), pessoas com deficiência permanente grave, pessoas em situação de rua, população privada de liberdade, funcionários do sistema de privação de liberdade, trabalhadores da educação do ensino básico (creche, pré-escolas, ensino fundamental, ensino médio, profissionalizantes e educação de jovens e adultos trabalhadores), trabalhadores da educação do ensino superior, forças de segurança e salvamento, forças armadas, trabalhadores de transporte coletivo rodoviário de passageiros, trabalhadores de transporte metroviário e ferroviário, trabalhadores de transporte aéreo, trabalhadores de transporte aquaviário, caminhoneiros, trabalhadores portuários, trabalhadores industriais. Estados e municípios têm autonomia para montar seu próprio esquema de vacinação e dar vazão à fila de acordo com as características de sua população, demandas específicas de cada região e doses disponibilizadas². Assim, nas diferentes fases da vacinação esses grupos serão convocados pela administração local para serem vacinados.

Vale ressaltar que atualmente, existem três tecnologias de vacinas contra o SARS-CoV-2 de relevância para o Brasil:

- vacina de vírus inativado, tecnologia empregada na preparação da vacina desenvolvida por meio de

parceria entre a companhia farmacêutica chinesa Sinovac e o Instituto Butantan;

- vacinas com utilização de um vetor viral, um adenovírus atenuado (AAV), método empregado nas vacinas desenvolvidas por meio de parceria entre a companhia farmacêutica AstraZeneca, Universidade de Oxford e Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz) e na vacina russa Sputnik V;
- vacinas baseadas em RNA mensageiro (RNAm), tecnologia das vacinas da companhia farmacêutica americana Pfizer em associação à empresa biofarmacêutica alemã BioNTech, e do laboratório americano Moderna.

O método que utiliza o SARS-CoV-2 inativado tem as vantagens de produzir uma vacina segura e estável, além de ser uma tecnologia já conhecida e de infraestrutura amplamente disponível, o que possibilitou o desenvolvimento rápido da vacina. Além disso, já foi testada em outra espécie de coronavírus (SARS-CoV) e sua conservação é fácil (2 °C a 8 °C). As desvantagens dessa vacina incluem a necessidade de manipular grande quantidade de partículas virais e necessidade de dose de reforço³⁻⁵.

As vacinas que utilizam adenovírus, de chimpanzés ou humanos, incapazes de replicação (AAV) como vetor, são vacinas que introduzem um gene específico dentro das células humanas e estimulam uma resposta imune específica. Esta técnica, empregada na vacina AstraZeneca-Oxford-Fiocruz, também já foi testada com outra espécie de coronavírus (MERS-CoV). Por outro lado, o hospedeiro pode ter imunidade, por exposições prévias ao vetor, diminuindo a sua eficácia. Este método pode ser usado em um futuro próximo para produzir vacinas não injetáveis, via intranasal ou sublingual³⁻⁵.

O uso do RNAm é um método relativamente novo e consiste na injeção de RNAm sintético, protegido por nanopartículas, o qual levará à produção da proteína *Spike* do SARS-CoV-2 que induzirá uma resposta imunológica segura no organismo. Desenvolvida inicialmente para o uso em imunoterapia anticâncer, esta tecnologia é considerada segura pois o RNAm é rapidamente degradado e não se integra ao genoma do hospedeiro, pois a tradução do RNAm ocorre no citoplasma. Outra vantagem deste tipo de abordagem é permitir a produção rápida de grandes quantidades de vacinas contra novos patógenos, além do custo mais baixo. A sua principal desvantagem é sua instabilidade, necessitando de baixas temperaturas de transporte e armazenamento (-70 °C)³⁻⁵.

Tabela 1

Descrição das comorbidades incluídas como prioritárias para vacinação contra a COVID-19

Grupo de comorbidades	Descrição
<i>Diabetes mellitus</i>	Qualquer indivíduo com diabetes
Pneumopatias crônicas graves	Doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, fibrose pulmonar, pneumoconiose, displasia broncopulmonar e asma grave (uso recorrente de corticoides sistêmicos, internação prévia por crise asmática)
Hipertensão arterial resistente (HAR)	HAR = Quando a pressão arterial (PA) permanece acima do recomendado com o uso de três ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes, em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão ou PA controlada em uso de quatro ou mais anti-hipertensivos
Hipertensão arterial estágio 3	PA sistólica ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg independente da presença de lesão em órgão-alvo (LOA) ou comorbidade
Hipertensão arterial estágios 1 e 2 com LOA e/ou comorbidade	PA sistólica entre 140 e 179 mmHg e/ou diastólica entre 90 e 109 mmHg na presença de lesão em órgão-alvo (LOA) e/ou comorbidade
Doenças cardiovasculares	
Insuficiência cardíaca (IC)	IC com fração de ejeção reduzida, intermediária ou preservada; em estágios B, C ou D, independente de classe funcional da <i>New York Heart Association</i>
Cor-pulmonale e Hipertensão pulmonar	Cor-pulmonale crônico, hipertensão pulmonar primária ou secundária
Cardiopatia hipertensiva	Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo)
Síndromes coronarianas	Síndromes coronarianas crônicas (angina pectoris estável, cardiopatia isquêmica, pós Infarto agudo do miocárdio, outras)
Valvopatias	Lesões valvares com repercussão hemodinâmica ou sintomática ou com comprometimento miocárdico (estenose ou insuficiência aórtica; estenose ou insuficiência mitral; estenose ou insuficiência pulmonar; estenose ou insuficiência tricúspide, e outras)
Miocardiopatias e Pericardiopatias	Miocardiopatias de quaisquer etiologias ou fenótipos; pericardite crônica; cardiopatia reumática
Doenças da aorta, dos Grandes vasos e Fístulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos
Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e <i>flutter</i> atriais; e outras)
Cardiopatias congênita no adulto	Cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica, crises hipoxêmicas; insuficiência cardíaca; arritmias; comprometimento miocárdico
Próteses valvares e Dispositivos cardíacos implantados	Portadores de próteses valvares biológicas ou mecânicas; e dispositivos cardíacos implantados (marcapassos, cardiodesfibriladores, ressincronizadores, assistência circulatória de média e longa permanência)
Doença cerebrovascular	Acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico; ataque isquêmico transitório; demência vascular
Outras condições	
Doença renal crônica	Doença renal crônica estágio 3 ou mais (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m ²) e síndrome nefrótica.
Imunossuprimidos	Indivíduos transplantados de órgão sólido ou de medula óssea; pessoas vivendo com HIV e CD4 < 350 células/mm ³ ; doenças reumáticas imunomediadas sistêmicas em atividade e em uso de dose de prednisona ou equivalente > 10 mg/dia ou recebendo pulsoterapia com corticoide e/ou ciclofosfamida; demais indivíduos em uso de imunossupressores ou com imunodeficiências primárias; pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos 6 meses; neoplasias hematológicas.
Anemia falciforme	Anemia falciforme
Obesidade mórbida	Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 40
Síndrome de Down	Trissomia do cromossomo 21
Cirrose hepática	Cirrose hepática Child-Pugh A, B ou C

Os eventos adversos (EA) observados durante os estudos clínicos dessas vacinas foram, na maioria dos casos, leves ou moderados, independentemente da tecnologia empregada. Para vacinas de vírus inativado os EA mais frequentes foram dor no local da aplicação, fadiga, febre, mialgia, diarreia, náusea e cefaleia⁶. Para vacinas que utilizam o adenovírus, os EA observados com maior frequência foram dor no local da injeção, cefaleia, fadiga, mialgia, mal estar, pirexia, calafrios, artralgia e náusea⁷. A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada e usualmente resolvida dentro de poucos dias após a vacinação⁷. Os EA relatados para as vacinas de RNAm foram dor no local da injeção, cefaleia e fadiga, com duração de poucos dias⁵. Raros relatos de anafilaxia com as vacinas de RNAm da Pfizer/BioNTech e Moderna foram notificados após autorização para uso na população, levando à orientação de que pessoas que apresentaram reação alérgica à primeira dose destas vacinas ou aquelas com história de reação a algum componente da vacina, não devem recebê-las⁸. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) nos Estados Unidos recomenda período de observação após vacinação para COVID-19 com as vacinas de RNAm. Pessoas com história de reação alérgica imediata de qualquer gravidade para uma vacina ou terapia injetável, e pessoas com história de anafilaxia por qualquer causa devem ser observadas por 30 minutos. Todas as outras pessoas devem ser observadas por 15 minutos⁹.

Em nosso país, as primeiras vacinas aprovadas pela ANVISA para uso emergencial foram as vacinas Sinovac-Butantan e AstraZeneca-Oxford-Fiocruz^{10,11}. Essas vacinas vêm demonstrando, até o momento, boa eficácia, principalmente na prevenção de casos graves de COVID-19, hospitalizações e mortes. Os pacientes diagnosticados com AEH podem se beneficiar de qualquer uma dessas tecnologias, da mesma forma que a população geral.

Alguns pacientes portadores de AEH podem apresentar crises de edema após quadros infecciosos¹². Entretanto, os raros artigos recentemente publicados não trazem evidências de que os portadores de AEH sejam mais propensos à infecção pelo SARS-CoV-2, ou que apresentem pior evolução da COVID-19^{13,14}. Sendo assim, os pacientes com AEH deverão seguir as orientações do MS referentes a outras situações nas quais podem estar incluídos, como por exemplo, obesidade ou *diabetes mellitus*. Todos os pacientes poderão receber a vacina seguindo a estratégia do MS e manter as medidas de higiene, uso de máscaras e distanciamento social até o controle da pandemia.

Referências

1. World Health Organization. COVID-19 vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Introduction [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Introduction.pdf?ua=1. Acessado em: 24/01/2021.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 [Internet]. 2020. Disponível em: [plano_vacinacao_versao_eletronica.pdf](https://www.gov.br/plano_vacinacao_versao_eletronica/pdf) (www.gov.br) Acessado em: 28/01/2021.
3. Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol*. 2020;11:602256.
4. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:198114.
5. Prüß BM. Current State of the First COVID-19 Vaccines. *Vaccines* (Basel). 2021;9(1):E30.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Vacina adsorvida covid-19 (inativada). Instituto Butantan. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/bulas-saiba-mais-sobre-as-vacinas-autorizadas-para-uso-emergencial/2021-01-18-bula-profissional-da-saude_clean.pdf.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Vacina COVID-19 (Recombinante) Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/bulas-saiba-mais-sobre-as-vacinas-autorizadas-para-uso-emergencial/bula-vacina-covid-19-recombinante_vps_001_21-01-2021.pdf.
8. Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies. *BMJ*. 2021;372:n120.
9. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccines and Allergic Reactions [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>. Acessado em: 30/01/2021.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Relatório - Bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental de vacinas contra a Covid-19 [Internet]. 2021. Disponível em: [relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/bulas-saiba-mais-sobre-as-vacinas-autorizadas-para-uso-emergencial-final-4-1.pdf) (www.gov.br). Acessado em: 24/01/2021.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a Covid-19. 5ª ed. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/23/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19-de-2021>. Acessado em: 25/04/2021.
12. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V; IOS Study Group. Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):383-6.
13. Grumach AS, Goudouris E, Dortas Junior S, Marcelino FC, Alonso MLO, Martins RO, et al. COVID-19 affecting hereditary angioedema patients with and without C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):508-10.
14. Kanani A. A case report of COVID-19 virus infection in a patient with hereditary angioedema [Internet]. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-41261/v1>.

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

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

O direito à educação e saúde mental de crianças e adolescentes em tempos de COVID-19

The right to education and mental health of children and adolescents in times of COVID-19

Ana Maria da Mata Soares¹, Ingrid Ribeiro Soares da-Mata², Gabriela Marina Soares da-Mata³,
Celso Taques Saldanha⁴, Marilucia Rocha de Almeida Picanço⁴

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019 anunciou-se o primeiro relato de caso do SARS-Cov-2, com alta taxa de transmissibilidade, contaminação e, por consequência, infectividade da população. O rápido crescimento da infecção tem afetado nitidamente a saúde mental de crianças e adolescentes em quase todo o mundo, sendo assim, as políticas de enfrentamento da mortalidade infantil e da educação são deveres do Estado para garantir o direito à vida, efetivando políticas públicas voltadas ao atendimento e cuidados das crianças e adolescentes. **Objetivo:** Avaliar as consequências para os infantes da volta às aulas durante a pandemia de COVID-19. **Método:** Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica de caráter descritivo, pela qual executou-se uma revisão sistematizada nos bancos de dados SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), no período de cinco anos entre 2015 a 2020, em artigos de língua portuguesa e inglesa. **Resultado:** Apesar de crianças e adolescentes serem menos propensos a quadros graves em relação à infecção pelo SARS-Cov-2, estes podem ser portadores da doença e disseminações, reforçando o risco de gravidade e morte da população adulta. **Conclusão:** Perante todas as evidências científicas sobre o COVID-19, fica notório que o Brasil não vem apresentando redução dos casos de transmissibilidades e de óbitos, sendo impensável o retorno das crianças e adolescentes às aulas, por colocar em risco a vida dos infantes, que aliado ao fato das arriscadas medidas que se deve impor com suas complexidades de ações no retorno às aulas à população pediátrica, proporcionando intempestivamente um impacto desfavorável.

Descritores: Coronavírus, COVID-19, saúde mental, criança, adolescente, educação infantil, direitos da criança e do adolescente.

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, the first case of SARS-CoV-2 infection was reported, followed by a high rate of transmissibility, contamination, and, consequently, infectivity of the population. The rapid growth of the infection has clearly affected the mental health of children and adolescents in almost the entire world. In view of the policies to deal with infant mortality and education, it is the duty of the State to guarantee the right to life by implementing public policies focused on care for children and adolescents. **Objective:** To assess the possible consequences of returning to class for infants during the COVID-19 pandemic. **Method:** In this descriptive bibliographic review study, a systematic review of articles in English and Portuguese languages was carried out on the SciELO, PubMed, and Virtual Health Library (VHL) databases for the five-year period between 2015 and 2020. **Result:** Although children and adolescents are less likely to have severe manifestations of SARS-CoV-2 infection, they can carry and spread the disease, reinforcing the risk of severity and death in the adult population. **Conclusion:** In view of all the scientific evidence about COVID-19 and the fact that Brazil has not been reducing the rates of transmissibility and mortality, the return of children and adolescents to class is unthinkable, as it puts their lives at risk. Also, risky measures that must be imposed with their complex actions for the pediatric population to return to class provide an untimely and unfavorable impact.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, mental health, child, adolescent, child education, children and adolescents rights.

1. Conselho Tutelar, Pedagogia - Brasília, DF, Brasil.

2. Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina - Brasília, DF, Brasil.

3. Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, Bacharel em direito - Brasília, DF, Brasil.

4. Universidade de Brasília/Hospital Universitário - Faculdade de Medicina da UnB - Brasília, DF, Brasil.

Introdução

Em dezembro de 2019 notificou-se o primeiro relato de caso de COVID-19, em Wuhan, China com fortes indícios de que a transmissibilidade do vírus sobreveio por gotículas de saliva, aerossóis de secreções e pelo ar¹, além de uma alta taxa de transmissibilidade do novo coronavírus. Desde então, a rotina da população tem sido modificada com a intenção de reduzir a taxa de contaminação, transmissibilidade e, conseqüentemente, de infectividade^{2,3}. Dentre as medidas de intervenção de saúde pública, destacam-se principalmente o isolamento e o distanciamento social, para que sejam evitados a disseminação do novo coronavírus e o avanço exponencial dos novos casos da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) COV-2^{2,3}.

Nesse contexto, tem-se debatido os aspectos positivos e os negativos da suspensão das aulas presenciais nas escolas e manutenção das crianças e adolescentes em seus domicílios. As políticas de enfrentamento à mortalidade infantil e à educação primária têm se tornado cada vez mais importantes no mundo atual, afinal a mortalidade infantil é um problema social histórico que vem sendo corrigido desde o final da década de 80 com a Assistência ao Pré-Natal e Programa de Acompanhamento do Crescimento e Desenvolvimento Infantil⁴. Em relação à educação primária, destaca-se também as condições criadas pela Constituição Federal de 88 no final de 1980 para o surgimento da Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional, Lei nº 9.394/96, cujo artigo 22 define o conceito da educação básica: “Art. 22 – A educação básica tem por finalidades desenvolver o educando, assegurar-lhe a formação comum indispensável para o exercício da cidadania e fornecer-lhe meios para progredir no trabalho e em estudos posteriores”⁵.

Ressalta-se ainda que a inviolabilidade ao direito à vida é constitucionalmente assegurada no *caput* do artigo 5º da Constituição Federal, o qual é considerado um direito universal, vejamos: “Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a **inviolabilidade do direito à vida**, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade”⁶. Em relação às crianças, a garantia desse direito é reforçada na forma infraconstitucional pelo Estatuto da Criança e do Adolescente, com o objetivo de se assegurar o sadio crescimento e desenvolvimento das crianças e dos adolescentes, sendo dever do Estado efetivar políticas públicas voltadas ao atendimento e

ao cuidado destes. Neste contexto, vejamos o artigo 7º do ECA: “Art. 7º – A criança e o adolescente têm direito a proteção à vida e à saúde, mediante a efetivação de políticas sociais públicas que permitam o nascimento e o desenvolvimento sadio e harmonioso, em condições dignas de existência”⁶.

Diante disso, é possível afirmar que a educação é uma sequência de atos praticados dentro de um processo, que constitui o meio para se alcançar as finalidades, prescritas na Lei Maior, que é o pleno desenvolvimento da pessoa, cidadania, qualificação para o trabalho.

Nesse cenário do acesso e da permanência dos estudantes na escola, merece destaque ao Art. 212, § 3º da Constituição Federal que menciona que a distribuição dos recursos públicos assegurará prioridade ao atendimento das necessidades do ensino obrigatório, no que se refere a universalização, garantia de padrão de qualidade e equidade, nos termos do Plano Nacional de Educação. Outra alteração constitucional significativa para o processo de construção do Plano Decenal de Educação diz respeito ao art. 214, transcrito no tópico anterior, que vincula percentual do PIB para ser investido na educação e elenca os principais objetivos do Plano Nacional de Educação, aos quais se somam as diretrizes previstas no art. 2º do Plano Distrital de Educação (PDE)⁵.

Destaca-se que o momento de pandemia em que a sociedade está inserida tem afetado claramente a saúde mental de crianças e adolescentes em quase todo o mundo. Nessa conjuntura, uma metanálise recente demonstrou que 15,9% de crianças e adolescentes que são expostos a situações traumáticas acabam desenvolvendo Síndrome do Estresse Pós-Traumático (SEPT), e que em 89% destes casos a relação de traumas é intensificada pela morte de familiares mais próximos^{7,8}. Dessa forma, questiona-se: como lidar com crianças e adolescentes que estão perdendo até mais de um familiar durante essa pandemia? Quais estratégias pedagógicas e psicoemocionais (estruturas) em âmbito da educação e da saúde poderão ser oferecidas para essas crianças e esses adolescentes em relação à saúde mental para culminar com a retomada das aulas presenciais?^{7,8}

De acordo com a Nota Técnica de “Todos pela Educação”⁸, os efeitos esperados para a época de crises como pandemia e ou desastres naturais e férias são uma redução na taxa de matrícula em até 20% e uma redução significativa da frequência escolar por consequência do aumento nas taxas de evasão escolar. Essas implicações levam também aos

prejuízos sociais que são causados pelas crises em geral, em especial, o aumento do número de crianças e adolescentes trabalhando, violência doméstica e gravidez na adolescência⁸.

Portanto, esta revisão busca demonstrar que as crianças têm direito à manutenção da educação e da preservação da saúde mental ainda que em tempos de pandemia, incluindo dessa forma, um esforço conjunto para o enfrentamento dessa crise.

Método

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica de caráter descritivo, pela qual se executou uma revisão sistematizada nos bancos de dados: SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) no período de cinco anos entre 2015 a 2020 em línguas portuguesa e inglesa. Para tanto utilizou-se os seguintes descritores em português, saúde mental, criança, isolamento social e covid; psicologia da criança; angústia infantil e covid, comportamento infantil; quarentena e covid. Em inglês, utilizou-se: *mental health, child, social isolation and covid; child psychology; infantile and covid distress, infantile behavior; child behaviour, quarantine and covid; Adolescent; Adult; Child; Faculty; Female; Humans; Male; Middle Aged; Netherlands; Social Support; Surveys and Questionnaires; Wounds and Injuries/psychology; Young Adult*.

Para os critérios de inserções dos artigos, notadamente os originais, foram incorporados os temas do estudo como saúde mental da criança, comportamento infantil e isolamento social, quarentena e desenvolvimento infantil e as normas de órgãos oficiais, como o Ministério da Mulher, Família e Direitos Humanos, além de estudos relacionados à educação e psicopedagogia. Foram excluídas as publicações repetidas nas bases de dados.

Categorizou-se os artigos pelas palavras-chaves e descritores, sendo a leitura, exploração de cada artigo, análise e interpretação, configurados como método utilizado para a leitura dos artigos. Para a idade das crianças foi considerado o Estatuto da Criança e do Adolescente do Brasil (ECA), segundo o qual a criança é a pessoa até doze anos de idade incompletos⁶.

No estudo foram selecionados 109 artigos, dos quais 102 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão propostos, de modo que somente sete estudos receberam respectivas análises. Além disso, buscou-se pesquisas nas legislações brasileiras e

a nota técnica de Todos para o Brasil, intitulado: “O retorno às aulas presenciais no contexto da pandemia da COVID-19”, avistado no *site* do Ministério Público do Paraná, e recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria. Assim, ao final, foram analisadas 11 referências bibliográficas.

Resultado

Dados do artigo

Diante do contexto da pandemia da COVID-19, é de suma importância o olhar atento às crianças no que concerne a volta às aulas, pois trata-se de questão de ordem pública; à saúde mental de crianças e adolescentes; risco iminentes à saúde e à vida. Os dados principais dos estudos revisados são apresentados na Tabela 1.

Isolamento social na pandemia

Durante períodos de pandemia, o índice ideal para o isolamento social é acima de 75%. Enquanto em diversos países da Europa essa porcentagem se manteve em torno de 80%, no Brasil, durante cinco meses (março a julho/2020) de pandemia, este índice, mormente, não foi atingido e, em observância aos últimos três meses, ficamos abaixo de 50%. Desse modo, demonstra-se assim que as atividades não essenciais muito certamente contribuíram para o aumento de casos da doença e de óbitos^{9,10}.

Em relação à taxa de contágio, esta deve estar abaixo de 1,0, mas o ideal para a volta às aulas é de 0,5, pois a curva de contágio estará decrescente, o que é necessário para reduzir o progresso da pandemia. É importante evidenciar que o Brasil tem uma taxa de contágio de 2,8%^{9,10}.

De acordo com Da Mata e cols., como as crianças habitualmente não demandam um cuidado especial em sua saúde mental, fica notório que diante do cenário da pandemia essa parcela da população brasileira certamente sofrerá mais prejuízo, acentuando sua vulnerabilidade, possibilitando, inclusive, que os profissionais de saúde furem de avaliar seus comportamentos mentais. Outrossim, importante ressaltar que a maioria dos transtornos mentais são iniciados na infância, e que de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), até 20% das crianças e adolescentes padecem de transtornos mentais, as quais necessitam de cuidados e planejamentos eficientes. Assim, com a pandemia COVID-19 as

taxas de transtorno na infância serão amplamente difundidas, afinal além dos medos e inseguranças típicos da infância, os pré-púberes estão em frente de novas situações de convivências familiares e de contorno de um ambiente social de nova acomodação, gerando incertezas em suas vivências, podendo reforçar comportamentos inadequados ao se depararem com as novas mudanças que lhes foram impostas e cheias de adversidades¹¹.

Crianças e COVID-19

A forma clínica em que o vírus se apresenta na criança é variável, pois além da síndrome gripal ainda podem estar presentes alterações gastrointestinais, entre outras manifestações clínicas, conforme relato em vários trabalhos científicos, como aponta a nota técnica da Fiocruz, que usou como base o estudo realizado por Dong e cols., pois apresenta a maior coorte em pacientes pediátricos. Nesta análise foram incluídas 2.134 crianças, destas 4,4% eram assinto-

máticas; 50,9% apresentavam quadro leve; 38,8% quadro moderado; 5,2% quadros graves; e por fim, somente 0,6% apresentavam quadros críticos, nos quais a criança necessitou de cuidados intensivos. Esta pesquisa ainda aponta que a gravidade é maior nas faixas etárias menores, nas quais a situação se assemelha com viroses respiratórias infantis. Trazendo para o contexto do Brasil, o grupo de crianças e adolescente acometidos pela doença é de 2,5%, como aponta a Fiocruz¹⁰.

É importante ainda destacar a Nota de Alerta da SBP (Sociedade Brasileira de Pediatria) divulgada em maio de 2020, a qual apresenta uma nova entidade clínica da COVID-19 na população pediátrica, denominada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica, reconhecida como uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Os pacientes apresentam manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki,

Tabela 1

Características dos artigos incluídos no estudo

Estudo	Ano	Tema	Descritores
Golberstein E, Wen H, Miller BF ¹²	2020	“Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Mental Health for Children and Adolescents”	Saúde mental; Criança; Infecções por Coronavírus
Ministério da Saúde (BR), Fundação Oswaldo Cruz, Saúde Mental e Atenção Psicossocial na Pandemia COVID-19 ²	2020	“Crianças na pandemia COVID-19”	Crianças na pandemia COVID-19; Fiocruz Brasília; Agência Fiocruz de Notícias; Criança; Infecções por Coronavírus
Núcleo Ciência pela Infância [Internet] ³	2020	“Repercussões da Pandemia de COVID-19 no Desenvolvimento Infantil”	Desenvolvimento infantil; Infecções por Coronavírus
Alisic E, Bus M, Dulack W, Pennings L, Splinter J ⁷	2020	“Teachers’ experiences supporting children after traumatic exposure”	Adolescent; Adult; Child; Faculty; Female; Humans; Male; Middle aged; Netherlands; Social support; Surveys and questionnaires; Wounds and Injuries/psychology; Young adult
Ministério da Saúde (BR), Fundação Oswaldo Cruz ⁹	2020	“Tendências atuais da pandemia de COVID-19 Interiorização e aceleração da transmissão em alguns estados”	Crianças na pandemia COVID-19; Fiocruz Brasília; Agência Fiocruz de Notícias; Criança; Infecções por Coronavírus
Ministério da Saúde (BR), Fundação Oswaldo Cruz ¹⁰	2020	“Documento sobre retorno às atividades escolares no Brasil em vigência da pandemia COVID-19”	Crianças na pandemia COVID-19; Fiocruz Brasília; Agência Fiocruz de Notícias; Criança; Infecções por Coronavírus

Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico, encontrando-se inclusive vasculite coronariana (coronarite), manifestação clássica da síndrome de Kawasaki, acidente vascular cerebral e arritmia com choque refratário em crianças e adolescentes (entre 1 e 21 anos de idade, sendo mais de 50% deles entre 5 e 14 anos). Esse Alerta da Sociedade Brasileira de Pediatria sugere que esta síndrome inflamatória pode ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção pela COVID-19¹³.

Atividades escolares

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) estabeleceram alguns critérios para planejar a volta às aulas, onde alertam que a diminuição de casos e de óbitos não é o único indicador a ser levado em conta¹⁰.

Foi pensado em três momentos distintos¹⁰:

- contemplar toda a preparação para a abertura das escolas¹⁰;
- início das atividades com o monitoramento por algumas semanas e ajustes finos, junto com toda a comunidade escolar¹⁰;
- acompanhar, com possibilidades de fechar turmas, turnos e/ou escolas, caso apareça algum caso de COVID-19¹⁰.

Salienta-se que 1 caso significa o encerramento de atividades em torno das turmas, e 2 casos pode significar encerrar as atividades escolares¹⁰. Observando os países que já conseguiram controlar a epidemia (Itália, Espanha, entre outros) e reduzir os casos e óbitos após a oitava semana, tem se tornado um grande desafio voltar às aulas, mesmo seguindo todas as recomendações da OMS, pois surgiram novos casos nas escolas e, consequentemente, tiveram que interromper as atividades escolares¹⁰.

Vale a pena ressaltar que já há critérios definidos pela ENSP/Fiocruz para o retorno às aulas, que devem serem considerados pelos gestores e pela comunidade escolar, que são descritos a seguir¹⁰.

- A transmissão da doença deve estar controlada. O município deve ter disponibilidade de pelo menos 30% de leitos hospitalares disponíveis. Diminuição constante do número de hospitalizações e internações em UTI de casos confirmados e prováveis de COVID-19 pelo menos nas últimas duas semanas. Diminuição do número de mortes

entre casos confirmados e prováveis pelo menos nas últimas três semanas. O sistema de saúde deve estar pronto para detectar, testar, isolar e tratar pacientes e rastrear contatos¹⁰.

- Medidas preventivas devem ser adotadas nas escolas – apresentar um plano detalhado de medidas sanitárias, higienização e garantia de distanciamento entre as pessoas, de 2 metros, no ambiente escolar e nas salas de aula. Adotar medidas individuais com uso de máscaras para todos os alunos, trabalhadores e profissionais da educação, não sendo indicado para crianças abaixo de 2 anos e observando o aprendizado para o uso nas crianças entre 2 e 10 anos¹⁰.
- Controle dos transportes públicos e escolares para garantir o distanciamento social¹⁰.
- Controle do risco de importação de doença, vinda de outros lugares¹⁰.
- Comunidades escolares devem ser capacitadas, engajadas e empoderadas para se adaptar às novas regras. Os pais, sempre que possível, através de suas organizações, trabalhadores da educação e professores devem estar participando no planejamento do retorno¹⁰.
- Atenção para estudantes especiais¹⁰.
- Atenção para o bem-estar psicológico e socioemocional para toda a comunidade. Ao reabrir as escolas, os professores precisam lidar com os riscos à saúde e com o aumento da carga de trabalho para ensinar de maneiras novas e desafiadoras. As autoridades precisam garantir que os professores e toda a equipe recebam apoio psicossocial contínuo para alcançar seu bem-estar socioemocional. Isso será especialmente crítico para os professores encarregados de fornecer o mesmo apoio aos alunos e famílias¹⁰.
- Inclusão de professores e suas organizações representativas nas discussões sobre o retorno à escola. As organizações devem estar envolvidas para identificar os principais objetivos da educação, reorganizar os currículos e alinhar a avaliação com base no calendário escolar revisado. Devem ainda ser consultados sobre questões relacionadas à reorganização da sala de aula¹⁰.
- Trabalhadores da educação e professores acima de 60 anos ou com comorbidades devem permanecer no isolamento social¹⁰.
- Garantir melhores condições de trabalho para toda a comunidade escolar. O retorno às atividades

escolares pode revelar lacunas nos recursos humanos e criar horários e rotinas de trabalho difíceis. Os professores e suas organizações representativas devem ser incluídos no diálogo sobre o desenvolvimento de estratégias de recrutamento rápido, respeitando as qualificações profissionais mínimas e protegendo os direitos e as condições de trabalho dos professores¹⁰.

- Ampliar e manter recursos financeiros. Para garantir a continuidade da aprendizagem, as autoridades educacionais precisarão investir em professores e trabalhadores de apoio à educação, não apenas para manter os salários, mas também para fornecer capacitação essencial e apoio psicossocial. É importante que os governos resistam às práticas que possam prejudicar a atividade didática e a qualidade da educação, como aumentar as horas de ensino ou recrutar professores não capacitados¹⁰.

Discussão

A maior parte das pessoas infectadas, em torno de 80%, são assintomáticas ou apresentam a forma leve, sendo 5% com sintomatologias mais graves, necessitando de leitos em Unidades Intensivas. Apesar de crianças e adolescentes serem menos propensos ainda a desenvolverem gravidade da doença, ressalte-se, no entanto, da possibilidade em serem portadores da doença e, isto posto, disseminadores, acentuando-se o risco de gravidade e morte da população adulta, notadamente os idosos e portadores de comorbidades^{2,3,8}.

Salienta-se, por outro lado, que para o retorno às aulas das crianças e adolescentes, a taxa de infectividade fique pelo menos abaixo de 1,0, sendo o ideal a 0,5, aliada ao fato de que antes da reabertura das escolas seja imprescindível que cada instituição da rede pública ou privada exponha seus planos específicos de volta às aulas, seguindo recomendações da OMS e normas técnicas representativas de entidades científicas brasileiras. É indiscutível, ainda, que se tenha uma política pública permanente, abordando o aspecto psicossocial e saúde mental dessas crianças e adolescentes^{2,3,8}.

Conclusão

Perante todas as evidências científicas sobre o COVID-19, fica notório que o Brasil não vem apresentando redução dos casos de transmissibilidades e de

óbitos, cuja taxa de contágio, por exemplo, é acima de 1,0 e que aliado ao fato das arriscadas medidas que se devem impor com suas complexidades de ações no retorno às aulas à população pediátrica, parcela de extrema vulnerabilidade, pois se encontra em formação biopsicossocial e educacional, é muito provável que tais medidas educativas que se busca impor irão proporcionar intempestivamente um impacto desfavorável.

Referências

- McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/126981>. Acessado em: 07/06/2020.
- Ministério da Saúde (BR), Fundação Oswaldo Cruz. Saúde Mental e Atenção Psicossocial na Pandemia COVID-19. Crianças na pandemia COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
- Núcleo Ciência pela Infância. Working Paper - Repercussões da Pandemia de COVID-19 no Desenvolvimento Infantil [Internet]. Disponível em: <https://ncpi.org.br/publicacoes/wp-pandemia/>. Acessado em: 08/06/2020.
- Priore MD. Histórias das crianças no Brasil. São Paulo: Contexto; 2016. p. 444.
- Brasil. Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996. Estabelece as Diretrizes e Bases da Educação Nacional. Diário Oficial da União 23/12/1996.
- Brasil. Lei nº 8069, de 13 de julho de 1990. Estatuto da Criança e Adolescente. Diário Oficial da União 16/07/1990.
- Alisic E, Bus M, Dulack W, Pennings L, Splinter J. Teachers' experiences supporting children after traumatic exposure. J Trauma Stress. 2012;25(1):98-101. doi: 10.1002/jts.20709.
- Todos pela Educação. Nota técnica: O retorno às aulas presenciais no contexto da pandemia da COVID-19. Ministério Público do Paraná [Internet]. Disponível em: https://www.todospelaeducacao.org.br/_uploads/_posts/433.pdf. Acessado em: 26/07/2020.
- Ministério da Saúde (BR), Fundação Oswaldo Cruz, Tendências atuais da pandemia de Covid-19: interiorização e aceleração da transmissão em alguns estados. Nota Técnica 28/04/2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
- Ministério da Saúde (BR), Fundação Oswaldo Cruz, Documento sobre retorno às atividades escolares no Brasil em vigência da pandemia Covid-19. Nota Técnica 20/07/2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
- da-Mata IRS, Dias LSC, Saldanha CT, Picanço MRA. As implicações da pandemia da COVID-19 na saúde mental e no comportamento das crianças. Resid Pediatr. 2020;10(3):1-5. doi: 10.25060/residpediatr-2020.v10n3-377.
- Golberstein E, Wen H, Miller BF. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Mental Health for Children and Adolescents. JAMA Pediatr. 2020 Sep 1;174(9):819-820. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1456. PMID: 32286618.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Nota de Alerta: COVID-19 e a Volta às Aulas [Internet]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22516b-NA_-_COVID-19_e_a_Volta_as_Aulas.pdf. Acessado em: 14/07/2020.

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

Correspondência:
Ingrid Ribeiro Soares da-Mata
E-mail: ingriddamata@gmail.com

Posicionamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia sobre o manejo da imunoterapia específica com alérgenos (ITA) em pacientes vacinados contra COVID-19

Position statement of the Brazilian Association of Allergy and Immunology on the management of allergen-specific immunotherapy (AIT) in patients vaccinated against COVID-19

Fernando Monteiro Aarestrup¹, Anna Caroline Nóbrega Machado Arruda¹, Clóvis Eduardo Santos Galvão¹, Gil Bardini Alves¹, Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira¹, Ernesto Akio Taketomi¹, Marcos Reis Gonçalves¹, Mariana Graça Couto Miziara¹, Sidney Souteban Maranhão Casado¹, Simone Valladão Curi¹, Veridiana Aun Rufino Pereira¹, Elaine Gagate¹

RESUMO

A pandemia de COVID-19 representa um grande desafio para todas as especialidades médicas. A imunoterapia com alérgenos (ITA) é considerada o único procedimento terapêutico capaz de modificar a história natural das doenças alérgicas, e caracteriza o estado da arte na área de Alergia e Imunologia. Esta estratégia terapêutica de imunomodulação é capaz de promover a remissão e controle das doenças alérgicas por períodos prolongados, mesmo após o seu término. Existem poucos dados em relação ao emprego da ITA em pacientes vacinados contra COVID-19, e até o momento não há um posicionamento oficial das sociedades internacionais da área de Alergia e Imunologia Clínica. Este documento tem como objetivo estabelecer recomendações práticas para o manejo da ITA em pacientes que receberam a vacina contra COVID-19. Os fenômenos imunológicos envolvidos na imunoprofilaxia vacinal e no mecanismo de ação da ITA foram comparados, proporcionando o estabelecimento de recomendações precisas.

Descritores: Imunoterapia com alérgenos, dessensibilização imunológica, COVID-19.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic represents a serious challenge for all medical specialties. Allergen-specific immunotherapy (AIT) is considered the only therapeutic procedure capable of modifying the natural history of allergic diseases and characterizes the state of the art in the field of allergy and immunology. This therapeutic strategy of immunomodulation is able to promote remission and control of allergic diseases for prolonged periods, even after cessation. There are few data regarding use of AIT in patients vaccinated against COVID-19 and, to date, there is no official position statement published by international allergy and clinical immunology societies. This document aims to establish practical recommendations for the management of AIT in patients who have received the COVID-19 vaccine. The immunological mechanisms involved in immunoprophylaxis with vaccines and the mechanism of action of AIT have been compared to provide a solid basis for establishing precise recommendations.

Keywords: Allergen immunotherapy, immunologic desensitization, COVID-19.

Introdução

Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a existência de uma pandemia causada por um novo tipo de coronavírus humano, o SARS-CoV-2. Desde então, profissionais

de saúde e cientistas buscam maneiras de controlar a disseminação desta nova doença, denominada COVID-19, via desenvolvimento de novos fármacos e estratégias de imunoprofilaxia vacinal¹⁻³.

1. Departamento Científico de Imunoterapia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI.

Submetido em: 23/02/2021, aceito em: 05/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):25-9.

Segundo a OMS, os dados epidemiológicos atuais da doença são alarmantes, com mais de 100 milhões de casos confirmados e aproximadamente 2 milhões de mortes em todo mundo. Até o momento, não existem terapêuticas específicas eficazes no combate a infecção pelo SARS-CoV2. Felizmente, de maneira inédita na história da medicina, estratégias terapêuticas vacinais contra uma doença foram desenvolvidas em menos de um ano, possibilitando o início da imunização da população⁴⁻⁵.

Este documento tem como objetivo estabelecer recomendações práticas sobre como proceder o manejo da imunoterapia específica com alérgenos (ITA) em pacientes que receberam a vacina contra COVID-19.

Vacinas contra COVID-19

Várias metodologias foram utilizadas para o desenvolvimento de imunizantes contra a COVID-19⁴⁻⁵. A seguir descreveremos resumidamente os tipos de plataformas tecnológicas empregadas.

Inativação viral

Esta tecnologia clássica consiste na replicação viral em cultura de células e posterior inativação dos vírus por agentes químicos ou físicos. Adjuvantes podem ser acrescentados a estas vacinas conferindo aumento da imunogenicidade. São exemplos de imunoprophilaxia vacinal específica com vírus inativados as vacinas da gripe – causada por vírus influenza, da hepatite A e contra a poliomielite.

Vetores virais não replicantes

Esta nova tecnologia utiliza vírus geneticamente modificados, com total ausência de potencial patogênico. Nesta técnica, os vírus transportam o gene que codifica a proteína *spyke* (proteína S) do SARS-CoV-2. Portanto, esse vírus carreador do código genético apenas leva a mensagem para a produção da proteína S, funcionando como um vetor vacinal na célula humana. A partir desse momento o sistema imunológico inicia o desenvolvimento de uma resposta específica contra o SARS-CoV-2.

Vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA)

Esta inovadora plataforma de produção é estudada há muito tempo, entretanto, é a primeira que é utilizada na prática médica. Consiste na administração de mRNA sintético que codifica a proteína S do SARS-CoV-2, induzindo a produção desta proteína pelas próprias células humanas. Esta molécula de mRNA contém exclusivamente informação genética espe-

cífica, não tendo potencial para modificar o genoma humano ou causar COVID-19. O processo acontece exclusivamente no citoplasma e, em momento algum, há interação entre o mRNA viral e o DNA da célula humana. Esta plataforma de desenvolvimento de vacinas baseadas em mRNA possibilita a produção de imunizantes em alta escala, em curto espaço de tempo, além de permitir futuras alterações caso ocorram mutações virais que venham a gerar novas variantes do SARS-CoV-2.

Na Tabela 1 encontram-se as características gerais das principais vacinas que estão sendo utilizadas em todo o mundo.

Fundamentos do mecanismo imunológico da imunoprophilaxia vacinal e ITA

O desenvolvimento de vacinas com finalidade de estimular resposta protetora contra agentes infecciosos revolucionou a história da humanidade. O mecanismo básico da imunoprophilaxia vacinal atua, principalmente, por meio do desenvolvimento de memória imunológica antígeno específica. Tanto a resposta imune celular mediada por células T, quanto a resposta imune humoral coordenada pelas células B, participam deste processo. A utilização de diversas estratégias utilizando de micro-organismos inteiros inativados ou atenuados, moléculas específicas de agentes infecciosos e, recentemente, as vacinas que empregam a tecnologia de RNA-m, representam a medida mais importante de prevenção de doenças infecciosas em termos de saúde pública^{4,5}.

As diferentes plataformas de produção de vacina contra COVID-19 induzem resposta imunológica celular com o desenvolvimento de clones específicos de células T capazes de reconhecer o SARS-CoV-2 desenvolvendo resposta efetora via produção de citocinas, cujo objetivo principal é impedir a replicação viral. O estímulo vacinal também atua promovendo a proliferação clonal de células B específicas, levando à produção de imunoglobulinas da classe IgG, que têm como finalidade o combate ao SARS-CoV-2. As vacinas de vírus inativados estimulam o sistema imune através de várias moléculas concomitantemente. Entretanto, as novas tecnologias e produção de vacinas utilizando vetores virais promovem a indução da resposta imune via a proteína da espícula do vírus (proteína S). Embora estejamos falando de plataformas tecnológicas diferentes, o mecanismo básico da resposta imune protetora é o mesmo, independente do tipo de vacina administrado^{4,5,7}.

Fundamentalmente, a imunoprofilaxia se caracteriza por memória imunológica que proporciona rápida e efetiva resposta à antígenos específicos. Mecanismos diversos de reconhecimento antígeno e de resposta imune efetora são utilizados com o intuito de conter a proliferação dos agentes infecciosos.

A ITA vem sendo utilizada há mais de um século como estratégia terapêutica para modificar a resposta imunológica específica para determinados alérgenos. Atualmente, muito é conhecido a respeito das células e das citocinas envolvidas no mecanismo de ação da ITA, que tem como base a imunomodulação, induzindo tolerância imunológica periférica específica. Diversos tipos celulares participam deste processo, envolvendo tanto a resposta imune inata, quanto a adaptativa. As células linfoides inatas (CLI), células T e células B coordenam este processo por meio de uma rede de citocinas que orquestra a resposta por células efetoras, tais como mastócitos, eosinófilos e basófilos. O mecanismo de imunomodulação na ITA tem como personagens principais as células T

reguladoras (Treg), células B reguladoras (Breg) e as citocinas imunossupressoras fator de crescimento de células transformadas beta (TGF- β) e interleucina 10 (IL-10). A imunomodulação na ITA atua sobre a resposta inflamatória do tipo 2, reduzindo células T CD4+ TH2 alérgeno-específicas na circulação, além de diminuir a atividade de células linfoides inatas tipo 2 (CLI-2). As células Treg e Breg, principalmente através da síntese de TGF- e IL-10, induzem tolerância periférica aos alérgenos. Adicionalmente, a ITA modifica o perfil de produção de citocinas Th2 para Th1. Deste modo, ocorre diminuição da produção de IL-4, IL-5 e IL-13 em resposta à presença de alérgenos específicos, reduzindo a resposta inflamatória do tipo 2, que, classicamente ocorre em indivíduos atópicos. Como resultado deste processo de imunomodulação, a ITA diminui a produção de IgE e aumenta a produção de IgG4 específicas para o alérgeno. Todos estes fenômenos imunológicos acima descritos caracterizam a dessensibilização, promovendo tolerância ao alérgeno^{6-8,12-15}.

Tabela 1

Principais tipos de imunizantes utilizados contra a COVID-19

Vacina	Fabricante	Tecnologia/ Plataforma	Administração
Coronavac	Sinovac Research and Development Co., Ltd ⁵	Vírus inativado	1ª dose: dia 0 2ª dose: 28 dias após
AD26. COV2S	Janssen Pharmaceutical	Vetor viral (não replicante)	Dose única ou 1ª dose: dia 0 2ª dose: 56 dias após
Covaxin	Bharat Biotech International Limited	Vírus inativado	1ª dose: dia 0 2ª dose: 14 dias após
Covishield	AstraZeneca + University of Oxford ⁵	Vetor viral (não replicante)	1ª dose: dia 0 2ª dose: 3 meses após
Sputnik V	Instituto de Pesquisa Epidemiologia e Microbiologia da Rússia, Gamaleya ^{4,5}	Vetor viral (não replicante)	1ª dose: dia 0 2ª dose: 21 dias após
BNT1 62	Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma ^{4,5}	RNA mensageiro (mRNA)	1ª dose: dia 0 2ª dose: 21 dias após
mRNA-1273	Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	RNA mensageiro (mRNA)	1ª dose: dia 0 2ª dose: 28 dias após

Concluindo em linhas gerais, a ITA é uma estratégia de imunomodulação da resposta alérgeno-específica, não apresentando similaridades diretas com a imunoprofilaxia vacinal utilizada na prevenção de doenças infecciosas.

Imunização contra COVID-19 e administração de ITA

A Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI), a Academia Europeia de Alergia, Asma e Imunologia Clínica (EAACI) e a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) recomendam a não interrupção da ITA durante a pandemia de COVID-19, possibilitando o controle adequado de doenças alérgicas respiratórias, como rinite e asma. Adaptações de esquemas terapêuticos e medidas de biossegurança durante a aplicação foram sugeridas para reduzir a possibilidade de transmissão do SARS-CoV-2 nos pacientes em uso de ITA específica para aeroalérgenos ou veneno de himenópteros⁶⁻¹².

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou, recentemente, dois imunizantes contra a COVID-19 para utilização em nosso país, via Plano Nacional de Imunização (PNI). Este novo cenário faz com que seja necessário posicionamento sobre o manejo da ITA em pacientes submetidos à imunização contra COVID-19. O processo contínuo de avaliação de novos imunizantes pela ANVISA irá, certamente, em um curto espaço de tempo, oferecer à população brasileira diversos tipos de vacinas.

Classicamente, órgãos governamentais de saúde e Sociedades Médicas que abordam o tema imunoprofilaxia vacinal recomendam intervalo de duas semanas entre a aplicação de algumas vacinas^{6,13}. Tal recomendação está relacionada com a possibilidade de dois imunizantes diferentes, aplicados com pequeno intervalo de tempo, levar à diminuição da resposta imunológica vacinal. Existem poucos dados em relação ao emprego da ITA em pacientes vacinados contra COVID-19 e, até o momento, não há um posicionamento oficial das sociedades internacionais da área de Alergia e Imunologia Clínica. Deve-se levar em consideração que a dessensibilização alérgica que caracteriza a ITA não tem como finalidade induzir resposta contra um novo antígeno; sendo o mecanismo de ação da ITA baseado na regulação da resposta imunológica alérgeno-específica já existente, induzindo a tolerância imunológica. A administração da ITA, seja por via subcutânea (ITSC) ou por via sublingual (ITSL), conceitualmente, não interfere na indução da resposta vacinal, visto que atuam por mecanismos de ação diferentes dos que ocorrem na imunoprofilaxia para doenças infecciosas^{6-8,12-15} (Tabela 2). Entretanto, estudos são necessários para melhor avaliar esta questão.

A aplicação de ITSC, embora apresente alto padrão de segurança, pode causar reações no local da aplicação e efeitos adversos sistêmicos, tais como coriza, prurido nasal, dentre outros, que podem ser confundidos com sintomas reacionais dos imunizantes contra COVID-19 e com sinais e sintomas da própria

Tabela 2

Características dos fundamentos do mecanismo imunológico de ação das vacinas contra COVID-19 e ITA

Mecanismo imunológico	Vacina contra COVID-19	ITA
Imunidade celular	Proliferação de linfócitos T antígeno-específicos	Supressão de células Th2, indução de Treg e Th1 alérgeno-específicas
Imunidade humoral	Produção de IgG específica e proliferação de linfócitos B antígeno-específicos	Diminuição da IgE alérgeno-específica, aumento da IgG4 específica e indução de células Breg
Memória e tolerância imunológicas	Desenvolvimento de memória imunológica antígeno-específica e imunidade protetora	Dessensibilização com indução de tolerância alérgeno-específica

COVID-19. A exemplo do que ocorre com a aplicação de outros imunizantes, recomenda-se intervalo de no mínimo duas semanas entre as aplicações da ITSC e vacina contra COVID-19. Este posicionamento é válido tanto para o emprego da ITA específica para aeroalérgenos quanto para veneno de himenópteros. Com relação à ITSL, devido à pequena ocorrência de efeitos adversos, orienta-se não suspender ou postergar o tratamento em virtude da administração da vacina contra COVID-19.

Situações especiais

- Em casos específicos, as aplicações de ITA por via subcutânea (ITSC) poderão ser realizadas com o intervalo de no mínimo 48 horas antes e após a aplicação da vacina contra COVID-19. Esta sugestão leva em consideração os riscos sobre a perda de controle da doença alérgica devido aos prejuízos decorrentes sobre o processo de dessensibilização; entretanto, os riscos e benefícios devem ser avaliados.
- Em pacientes com história prévia de reações com ITSL, pode ser recomendado um período de intervalo de 48 horas antes e após a aplicação da vacina contra COVID-19. Esta sugestão leva em consideração a possibilidade, mesmo que pouco frequente, da ocorrência de efeitos adversos da ITSL, que possam ser confundidos com os da aplicação das vacinas contra COVID-19.

Referências

1. World Health Organization. WHO's COVID-19 response [site na internet]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#>.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [site na internet]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
3. Aarestrup FM. Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(2):172-80.
4. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Trigg CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;14,11:585354.
5. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol*. 2021;222:108634.
6. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology [site na internet]. Disponível em: <https://www.aaaai.org/ask-the-expert/scit>. Acessado em: 08/02/2021.
7. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, et al. ARIA-MASK Study Group: Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020;75(7):1546-54.
8. Dell'Edera A, Borghesan F, Favero E, Rattazzi M, Scarpa R, Tartaglia L, et al. Venom immunotherapy during COVID-19 pandemic: Experience from a University Allergy Center in Northern Italy. *World Allergy Organ J*. 2020;13(12):100489.
9. Compalati E, Erlewyn-Lajeunesse M, Runa Ali F, Ojeda Fernández P, García Nuñez I, Frati F, et al. Allergen Immunotherapy in the Era of SARS-CoV-2. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(6):459-61.
10. Machado AS, Falcão ACAM, Serpa FS, Sano F, Rizzo JA, Elabras Filho J, et al. Recomendações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para pacientes com Asma durante a COVID-19. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(1):133-4.
11. Rosario Filho NA, Magalhães Rios JL, Morandi JLB, Tebyricá JN, Lira GVGA, Antila MA, et al. Imunoterapia específica em época de pandemia de COVID-19. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(2):238.
12. Klimek L, Pfaar O, Worm M, Bergmann KC, Bieber T, Buhl R, et al. Allergen immunotherapy in the current COVID-19 pandemic: A position paper of AeDA, ARIA, EAACI, DGAKI and GPA: Position paper of the German ARIA Group in cooperation with the Austrian ARIA Group, the Swiss ARIA Group, German Society for Applied Allergology (AEDA), German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society for Pediatric Allergology (GPA) in cooperation with AG Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the DGHNO-KHC and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergol Select*. 2020 May 28;4:44-52.
13. Sociedade Brasileira de Imunizações [site na internet]. Disponível em: <https://sbim.org.br>. Acessado em: 08/02/2021.
14. Kleine-Tebbe J, Klimek L, Hamelmann E, Pfaar O, Taube C, Wagenmann, et al. Severe allergic reactions to the COVID-19 vaccine – statement and practical consequences. *Allergol Select*. 2021;5:26-8.
15. Taketomi EA, Miranda JS, Cunha-Júnior JC, Silva DAO. Allergen-specific immunotherapy follow-up by measuring allergen-specific IgG as an objective parameter. In: Metodiev K (ed.). *Immunotherapy*. Rijeka: InTech, 2017. p.381-401. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/66711>.

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

Correspondência:
Fernando Monteiro Aarestrup
E-mail: fmaarestrup@hotmail.com

Alergias e vacinas contra a COVID-19

Allergies and vaccines against COVID-19

Lorena de Castro Diniz^{1,2}, Pedro Giavina-Bianchi^{1,3}, Ekaterini Simões Goudouris^{1,4},
Carolina Cardoso de Mello Prando¹, Dewton de Moraes Vasconcelos^{1,5},
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho^{1,3}

RESUMO

As vacinas são reconhecidas como uma das conquistas do século passado de maior impacto em Saúde Pública, reduzindo de modo significativo a morbidade e mortalidade associadas a grande número de doenças infecciosas. No entanto, em casos raros, as vacinas podem causar doença ou eventos adversos pós-vacinação (EAPV). Os imunologistas clínicos e alergistas possuem um papel muito importante nesse momento em que mundialmente buscamos imunizar a população contra a COVID-19. Eles devem fornecer apoio aos indivíduos orientando sobre o diagnóstico e tratamento de EAPV, incluindo anafilaxia, e, ainda, apoiar e encorajar os pacientes a se vacinarem, mesmo após eventos adversos, desde que leves ou moderados.

Descritores: SARS-CoV-2, COVID-19, imunização, vacina, alergia, anafilaxia.

ABSTRACT

Vaccines are known as one of the achievements of the last century with greatest impact on public health, significantly reducing morbidity and mortality associated with a large number of infectious diseases. However, in rare cases, vaccines may cause disease or adverse events following immunization. Clinical immunologists and allergists have a very important role in the worldwide vaccination against COVID-19. They should provide support to individuals by advising on the diagnosis and treatment of adverse events following immunization, including anaphylaxis, and also support and encourage patients to be vaccinated, even after adverse events, as long as they are mild or moderate.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, immunization, vaccine, allergy, anaphylaxis.

As doenças alérgicas atingem cerca de 30% da população mundial, afetando principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens. Formam um grupo complexo e heterogêneo de doenças cuja evolução quase sempre é crônica, o que obriga o constante cuidado e atenção, além de acompanhamento clínico prolongado.

As infecções estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade, inclusive em pacientes alérgicos, visto que tais condições induzem a disfunções do sistema imunológico, de graus variados

para cada caso, sendo o tratamento baseado no uso de drogas potencialmente imunossupressoras. Além disso, a presença de comorbidades e as frequentes hospitalizações também contribuem para o aumento da suscetibilidade às infecções.

As vacinas são reconhecidas como uma das conquistas do século passado de maior impacto em Saúde Pública, reduzindo de modo significativo a morbidade e mortalidade associadas a grande número de doenças infecciosas. No entanto, em casos raros, as vacinas podem causar doença ou eventos adversos

1. Comissão COVID-19 da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.
2. Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais - Goiânia, GO, Brasil.
3. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
4. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Imunologista do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 02/03/2021, aceito em: 12/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):30-2.

pós-vacinação (EAPV). Em um estudo nacional publicado em 2005, de 157 casos de eventos adversos a vacinas, as reações de hipersensibilidade corresponderam a 13,4% dos casos de reações sistêmicas.

Orienta-se que o alergista/imunologista avalie a situação vacinal de seus pacientes e recomende as vacinas indicadas nos calendários de imunizações para as diferentes faixas etárias – sempre respeitando as contraindicações ou possíveis precauções e cuidados especiais. Além de contribuir para a indicação da imunização necessária, o alergista/imunologista também deve estar preparado para lidar com os eventos adversos relacionados às vacinas, de tal modo que possa estabelecer o diagnóstico com precisão e orientar adequadamente os pacientes.

Apesar do principal componente de uma vacina ser o antígeno do agente infeccioso responsável por induzir a produção de anticorpos protetores, existem constituintes adicionais, chamados excipientes, que variam conforme o fabricante e o processo de fabricação do imunizante, havendo potencial para ocasionar eventos adversos. Esses componentes são adicionados à formulação da vacina, com o objetivo de desencadear uma resposta imunológica robusta, prevenir contaminação por bactérias ou ainda estabilizar a vacina para transporte/armazenamento. Dentre eles podemos citar: adjuvantes (ex.: hidróxido de alumínio); estabilizadores (ex.: gelatina); conservantes (ex.: timerosal); antibióticos (ex.: neomicina). Além disso, o meio de cultivo biológico (ex.: proteína do ovo) do patógeno durante o processo de produção da vacina também pode contribuir para reações alérgicas pós-vacinais.

Desse modo, a grande diversidade de possíveis alérgenos, aliada à variedade das técnicas de produção, de fabricantes e componentes, torna difícil a comparação dos estudos sobre alergia às vacinas e a determinação exata dos riscos de reações alérgicas. Fatores regionais também contribuem para isso, uma vez que os calendários de vacinação e a composição das vacinas variam nos diferentes países. Somado a isso, devemos levar em consideração as características genéticas populacionais, que podem predispor e influenciar na frequência dos eventos adversos.

A maioria dos pacientes tem indicação de receber as vacinas contra COVID-19, mas para isso é importante sabermos avaliar o risco da vacinação, de acordo com os constituintes de cada vacina já autorizada para uso. As vacinas contra o SARS-CoV-2 disponíveis até o momento, não contêm látex, gelatina, proteína do leite ou do ovo. Por essa razão,

os pacientes com diagnóstico de alergia alimentar não apresentam contraindicação para receber este imunizante.

Pacientes com história de reação anafilática a vacinas anteriores ou a medicamentos injetáveis, devem ser individualmente avaliados, com orientação de contraindicação, substituição ou vacinação em ambiente preparado para uma possível reação anafilática. Essa avaliação deve levar em conta a composição da vacina disponível para aplicação, uma vez que há várias sendo disponibilizadas mundialmente para a população.

Os excipientes são os principais agentes desencadeadores de respostas alérgicas mediadas por IgE e reações imediatas pós-vacinais. Nos últimos anos houve um esforço da indústria farmacêutica em reduzir o conteúdo de proteína do ovo e de gelatina na formulação de vacinas, e foi observada redução de reações alérgicas a esses componentes.

Para aumentar a solubilidade de medicamentos e vacinas à água, são comumente utilizados os componentes polissorbato e polietilenoglicol (PEG). O polissorbato já foi identificado como causa rara de reação alérgica pós-vacinal (1ª dose), e pode ter ocorrido devido a sensibilização prévia do paciente com polissorbato 80. Já o PEG não foi utilizado anteriormente na formulação de vacinas.

As vacinas de mRNA para COVID-19, tanto da farmacêutica Pfizer-BioNTech como Moderna, contêm PEG para estabilização da nanopartícula lipídica contendo o material genético viral. Porém, essa molécula difere em peso e estrutura molecular do PEG utilizado em medicamentos, cremes, lubrificantes e alimentos.

Por outro lado, as vacinas contra COVID-19 das farmacêuticas AstraZeneca e Johnson & Johnson, possuem polissorbato 80 em sua formulação. Essa molécula possui estrutura semelhante ao PEG, sendo um excipiente amplamente utilizado em vários produtos médicos, entre eles vitaminas, vacinas e medicamentos para o tratamento de câncer. Além disso, 70% dos agentes biológicos injetáveis e anticorpos monoclonais usados para tratamento possuem polissorbato (a maioria polissorbato 80) em sua composição.

Há vários relatos de anafilaxia em pacientes que receberam produtos biológicos contendo polissorbato, embora haja limitação *in vivo* e *in vitro* para apoiar isso, e a sensibilização isolada por meio de polissorbatos parece rara e menos comum do que por meio de PEG, que possui peso molecular mais alto. Com

base nessas informações, alergistas têm levantado a hipótese de que as reações alérgicas imediatas à vacinação contra a COVID-19, com as vacinas acima descritas, ocorrem devido a sensibilização prévia com PEG ou polissorbato, podendo haver ainda, resposta de reação cruzada entre essas moléculas. PEG 3350 (ex.: Miralax), polissorbato 80 (ex.: colírios lubrificantes, vacina Prevnar®) ou polissorbato 20 (vacina contra Hepatite A ou Twinrix®) podem, em teoria, ser testados usando técnicas como o *prick test* ou teste intradérmico. Dessa forma, o teste cutâneo pode contribuir na tomada de decisão sobre a vacinação contra a COVID-19 em pacientes com história de reação alérgica imediata grave a vacinas ou constituintes.

Até o momento, no Brasil, além da vacina da AstraZeneca, há também a Coronavac® (Sinovac-Instituto Butantan) liberada para uso emergencial. A Coronavac® é baseada no vírus SARS-CoV-2 inativado e tem como excipientes: hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis e hidróxido de sódio para ajuste de pH. Não há a adição de conservantes em sua composição. O hidróxido de alumínio atua como adjuvante, ou seja, contribui para potencializar o efeito da vacina, fazendo com que esta gere uma resposta imune mais forte, rápida e duradoura. Atualmente, várias vacinas disponíveis (ex.: tétano, difteria, coqueluche, hepatites A e B, meningite B, HPV, *Streptococcus pneumoniae*) utilizam sais de alumínio como adjuvantes em sua formulação.

Durante os ensaios clínicos, a hipersensibilidade alérgica ou imediata aos componentes da formulação foi relatada como sendo uma reação adversa incomum ($> 1/1000$ e $\leq 1/100$). De toda forma, segundo orientações do fabricante, a Coronavac® deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de reação alérgica prévia a outras vacinas ou a algum destes componentes. Deve haver disponibilidade de adrenalina na unidade de vacinação, e os pacientes devem permanecer em observação por 30 minutos após a imunização.

Mediante todos os fatores descritos acima, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) propôs um questionário a ser aplicado aos pacientes antes da administração de vacinas contra a COVID-19. São

quatro perguntas que visam responder (1) história de alergia grave a algum medicamento injetável (IV, IM ou SC); (2) história de reação alérgica vacinal grave; (3) história de reação alérgica a algum outro alérgeno (ex.: venenos, alimentos, látex); e (4) história de reação alérgica imediata ou grave a PEG, polissorbatos ou polioxil 35 óleo castor (ex.: paclitaxel), presentes em medicações injetáveis ou vacinas.

Por fim, os alergistas possuem um papel muito importante nesse momento em que mundialmente buscamos imunizar a população contra a COVID-19. Eles devem fornecer apoio aos indivíduos orientando sobre o diagnóstico e tratamento dos EAPV, incluindo anafilaxia, e, ainda, apoiar e encorajar os pacientes a se vacinarem, mesmo após eventos adversos, desde que leves ou moderados.

Referências

1. Andersen DV, Jørgensen IM. MMR vaccination of children with egg allergy is safe. *Dan Med J*. 2013;60(2):A4573. PMID: 23461988.
2. 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.
3. Institute for Vaccine Safety. Excipients in Vaccines per 0.5 mL dose [site na internet]. Disponível em: <https://vaccinesafety.edu/components-excipients.htm>. Acessado em: 21/12/2020.
4. Instituto Butantan. Bulas [site na internet]. Disponível em: <https://vacinacovid.butantan.gov.br/bulas>. Acessado em: 18/02/2021.
5. MD Saúde. Vacinas com alumínio são perigosas? [site na internet]. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/vacinas-aluminio/>. Acessado em: 18/02/2021.
6. Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:591-2. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2000.108433>.
7. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2694-706. doi: 10.1111/bcp.14112.

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

Correspondência:
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho
E-mail: ana.marinho@hc.fm.usp.br

Vacinas contra a COVID-19 e os erros inatos da imunidade (ou imunodeficiências primárias)

COVID-19 vaccines and inborn errors of immunity (or primary immunodeficiencies)

Eli Mansur¹, Anete Sevciovic Grumach¹, Antonio Condino Neto¹, Helena Fleck Velasco¹, Carolina Sanchez Aranda¹, Gesmar Rodrigues Silva Segundo¹, Renan Augusto Pereira¹, Carolina Cardoso de Mello Prando², Pedro Giavina-Bianchi², Dewton de Moraes Vasconcelos², Ana Karolina Barreto Berselli Marinho², Lorena de Castro Diniz², Ekaterini Simões Goudouris²

RESUMO

Desde o início da pandemia de COVID-19 iniciou-se a corrida por uma imunização ativa, eficaz e segura. Todas as vacinas desenvolvidas até o momento vêm demonstrando boa eficácia na prevenção de casos graves de COVID-19, de hospitalizações e mortes. Muitos pacientes com erros inatos da imunidade (EII) não terão capacidade de desenvolver uma resposta imune semelhante ao indivíduo imunocompetente. Esses pacientes foram incluídos nos grupos prioritários definidos pelo Ministério da Saúde, como pessoas entre 18 a 59 anos com uma ou mais das comorbidades, incluindo as imunodeficiências primárias. Eles podem e devem receber as vacinas em uso contra o SARS-CoV-2, mas nem sempre apresentarão uma resposta imunológica satisfatória e protetora, e, portanto, seus contactantes também devem ser vacinados.

Descritores: Erros inatos da imunidade, doenças da imunodeficiência primária, COVID-19.

ABSTRACT

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, the race for an active, effective, and safe immunization has started. All vaccines developed to date have shown good efficacy in preventing serious cases of COVID-19, hospitalization, and death. Many patients with inborn errors of immunity will not be able to develop an immune response similar to that of immunocompetent individuals. These patients were included in the priority groups defined by the Brazilian Ministry of Health, as people between 18 and 59 years of age with one or more comorbidities, including primary immunodeficiencies. They can and should receive the vaccines in use against SARS-CoV-2, but they will not always have a satisfactory and protective immune response, and, therefore, those in direct contact with them should also be vaccinated.

Keywords: Inborn errors of immunity, primary immunodeficiency diseases, COVID-19.

Desde o início da pandemia de COVID-19 iniciou-se a corrida por uma imunização ativa, eficaz e segura. Algumas vacinas que têm sido aprovadas para uso, em caráter emergencial ou em definitivo, foram desenvolvidas utilizando-se três tecnologias diferentes: (1) vacinas de tecnologia mais tradicional, com o vírus SARS-CoV-2 inativado (Sinovac-Butantan); (2) as que utilizam um adenovírus como vetor da glicoproteína da espícula do SARS-CoV-2; e (3) vacinas

com a nova tecnologia de RNA mensageiro (mRNA) (vacinas da Pfizer-BioNTech e vacina da Moderna).

Os dados de estudos realizados até o momento mostram que a vacina composta pelo SARS-CoV-2 inativado (Sinovac-Butantan) é uma vacina segura e estável, produzida com uma tecnologia já conhecida e que demanda uma infraestrutura de manufatura e armazenamento amplamente disponível. Esta tecnologia já foi testada em outro coronavírus do

1. Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID).

2. Grupo de Trabalho de COVID-19 da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.

Submetido em: 26/02/2021, aceito em: 08/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):33-5.

grupo beta (SARS-CoV). As desvantagens incluem a necessidade de uma dose de reforço e de manipular grande quantidade de partículas virais¹⁻³.

As vacinas da AstraZeneca-Oxford-Fiocruz e a da Johnson's & Johnson's utilizam adenovírus de chimpanzés, enquanto a Sputnik V usa adenovírus humano, ambos geneticamente modificados (AAV) para que não tenham a capacidade de se replicar dentro do organismo humano. Estes adenovírus modificados contêm em seu material genético a codificação para produzir a glicoproteína da espícula (*Spike*) do SARS-CoV-2. Deste modo, conseguem introduzir genes dentro das células do receptor, induzir a síntese da proteína do SARS-CoV-2 e gerar resposta imune a ela. Esta técnica também já foi testada em outro coronavírus do grupo beta (MERS-CoV). A perspectiva é que o método também possa ser usado no futuro próximo para produzir vacinas não injetáveis, isto é, para aplicação intranasal ou sublingual¹⁻³.

A tecnologia do RNAm é um método relativamente novo que consiste na aplicação de RNAm sintetizado *in vitro*, protegido por nanopartículas. Este RNAm será transcrito em proteína dentro do retículo endoplasmático das células do hospedeiro. No caso da vacina de RNAm contra o SARS-CoV-2 (Pfizer-BioNTech e Moderna), o RNAm é transcrito em glicoproteína da espícula (*Spike*). Desenvolvida inicialmente para o uso em imunoterapias anticâncer, esta tecnologia é considerada segura, pois a transcrição do RNAm ocorre no citosol e não se integra ao genoma do hospedeiro. A sua principal desvantagem é a instabilidade do produto final que necessita de baixas temperaturas de transporte e armazenamento¹⁻³.

Os eventos adversos (EA) observados durante os estudos destas vacinas foram, na maioria das vezes, leves ou moderados, independentemente da tecnologia empregada. Os EA relatados para as vacinas AAV consistiram em febre, cefaleia, mal-estar e dores pelo corpo, responsivas a analgésicos comuns³. Os EA relatados para as vacinas de RNAm foram dor leve a moderada no local da aplicação, cefaleia e fadiga leve a moderada, com duração de poucos dias³. Raros relatos de anafilaxia com a vacina Pfizer/BioNTech (tecnologia de RNAm) levaram à suspensão temporária desta vacinação em pessoas com história de alergias graves. Após investigação detalhada, porém, esta suspensão foi revista e a vacina foi contraindicada somente em pessoas que apresentaram reação alérgica à primeira dose ou àquelas com história conhecida de reações a algum componente da vacina⁴.

Todas estas vacinas vêm demonstrando, até o momento, boa eficácia na prevenção de casos graves de COVID-19, de hospitalizações e mortes. Ainda não há dados publicados em estudos populacionais sobre sua ação na prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2.

Erros inatos da imunidade ou Imunodeficiências primárias

A abordagem da imunização ativa em pacientes com imunodeficiências primárias ou erros inatos da imunidade (EII) deve avaliar a segurança e eficácia. Um entrave relevante é que os ensaios clínicos com vacinas são realizados em indivíduos saudáveis, excluindo pessoas com diagnóstico de EII. Um estudo foi recém iniciado no Reino Unido para avaliar a resposta às vacinas contra COVID-19 em pessoas com EII (<http://www.piduk.org/whatarepids/management/covid19researchupdate>)⁵.

Considerações sobre eficácia e risco nesse grupo de pacientes costumam ser definidas em bases teóricas e por meio de relatos de eficácia e efeitos adversos às vacinas em uso. De uma maneira geral, vacinas de agentes infecciosos vivos e atenuados, como a BCG, a tríplice viral e a vacina contra varicela, não são seguras nestes pacientes. No entanto, esta afirmação não é válida para todos os EII, pois esse grupo é composto por mais de 400 doenças diferentes, causadas por defeitos em diferentes setores do sistema imunológico. Assim, de um modo geral, pacientes com deficiências leves na produção de anticorpos, desordens com desregulação imune, defeitos de fagócitos, defeitos de imunidade inata e deficiências de complemento podem receber vacinas de vírus vivos/atenuados.

Considerando que as vacinas contra a COVID-19 que vêm sendo aplicadas no mundo não são compostas pelo vírus vivo/atenuado, sua aplicação é segura em pessoas com EII ou imunodeficiências secundárias. Estes pacientes, no entanto, estão sujeitos, assim como todas as pessoas, aos efeitos colaterais das vacinas que, como mencionado previamente, não têm se demonstrado graves.

O outro aspecto a ser considerado é a eficácia. Muitos pacientes com EII não terão capacidade de desenvolver uma resposta imune semelhante ao indivíduo imunocompetente. Pacientes com defeitos prioritariamente de anticorpos como agamaglobulinemia e imunodeficiência comum variável não serão

capazes de produzir os anticorpos específicos, mas podem construir uma boa resposta celular ao SARS-CoV-2. Portanto, vale a pena indicar a aplicação da vacina nestes casos. Pacientes com defeitos leves na produção de anticorpos como deficiência seletiva de IgA ou defeitos de anticorpos específicos provavelmente apresentarão boa resposta às vacinas. Ao contrário, se o EII resulta em defeitos imunológicos mais graves ou no caso de uso atual de alguns medicamentos imunossupressores, recomenda-se cautela na indicação. Por exemplo, pacientes com imunodeficiência combinada ou celular graves, não transplantados, muito provavelmente não apresentarão qualquer tipo de resposta imunológica que justifique a aplicação da vacina. Pacientes após transplante de células-tronco hematopoiéticas que atinjam bom quimerismo, pacientes com desordens de desregulação imune, defeitos de fagócitos, defeitos da imunidade inata, doenças autoinflamatórias e deficiências do complemento devem apresentar boa resposta às vacinas contra a COVID-19.

Considerando as evidências de que pacientes com defeitos em vias da imunidade inata⁶ e presença de anticorpos anti-interferon do grupo I⁷ apresentam maior risco de apresentar COVID-19 grave, tem-se considerado que pacientes com defeito em AIRE (APS1/APECED), em NFκB1 ou NFκB2 e EII com alterações em vias da imunidade inata devam ser priorizados pelo programa de vacinação. Assim como devem ser priorizados os pacientes com diagnóstico de EII idosos e com comorbidades como doença pulmonar crônica, hipertensão arterial, obesidade e *diabetes mellitus*.

Pacientes que fazem uso regular de reposição de imunoglobulina humana devem ser vacinados no intervalo (equidistante) entre uma dose e outra, de modo a tentar minimizar a interferência da medicação na resposta vacinal, independentemente de se tratar de imunoglobulina venosa ou subcutânea.

Para aqueles pacientes nos quais a vacina não estiver indicada pela baixa probabilidade de haver uma boa resposta, ou naqueles nos quais a vacina foi indicada ainda que a resposta não seja garantida, é fundamental que os contactantes sejam vacinados.

Além disso, assim que estiver liberada, a vacinação anti-influenza deve ser realizada, para evitar a coinfeção, com maior risco de gravidade.

Concluindo, os pacientes com EII foram incluídos nos grupos prioritários definidos pelo Ministério da Saúde, tal como pessoas entre 18 a 59 anos com uma ou mais das comorbidades, incluindo as imunodeficiências primárias. Podem e devem receber as vacinas em uso contra o SARS-CoV-2, mas nem sempre apresentarão uma resposta imunológica satisfatória e protetora. Os defeitos imunológicos são diferentes entre si quanto à resposta à imunização ativa, e mesmo pacientes com um mesmo diagnóstico podem ter respostas diferentes, e, portanto, a indicação de vacinar deve ser individualizada⁸⁻¹⁰.

Referências

1. Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol*. 2020;11:602256.
2. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:198114.
3. Prüb BM. Current State of the First COVID-19 Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1):E30.
4. Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies *BMJ*. 2021;372:n120
5. UKPIN. COVID-19 vaccines and PID [site na internet]. Disponível em: <http://www.piduk.org/whatareids/management/covid19vaccinesandpid>
6. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515).
7. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515).
8. British Society for Immunology. British Society for Immunology statement on COVID-19 vaccines for patients who are immunocompromised or immunosuppressed [site na internet]. Disponível em: <https://www.immunology.org/news/bsi-statement-covid-19-vaccines-for-patients-immunocompromised-immunosuppressed>.
9. European Society for immunodeficiencies. ESID COVID-19 Statement [site na internet]. Disponível em: <https://esid.org/COVID-19/ESID-COVID-19-Statement>.
10. Sociedade Brasileira de Imunizações e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Guia de Imunização SBIm/ASBAI 2020/2021 – Asma, Alergia e Imunodeficiências. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/guias/guia-sbim-asbai-miolo-201013b-web.pdf>.

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

Correspondência:
Ekaterini Simões Goudouris
E-mail: egoudouris@gmail.com

Imunizações em pacientes com doenças raras – Posicionamento conjunto da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBI), Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)

*Immunizations in patients with rare diseases – A joint position statement of the
Brazilian Society of Immunizations (SBI), Brazilian Association of Allergy and Immunology
(ASBAI), and Brazilian Society of Pediatrics (SBP)*

Renato de Ávila Kfoury¹, Carolina Sanchez Aranda², Mônica Levi³, Dirceu Solé⁴,
Salmo Raskin⁵, Tânia C.M.B. Petraglia⁶, Solange Dourado⁷, Ekaterini S. Goudouris⁸,
Lorena de Castro Diniz⁹, Norma de Paula Motta Rubini¹⁰, Luciana Rodrigues Silva¹¹,
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹², Ana Maria Martins¹³

RESUMO

Introdução: De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a prevalência de doenças raras (abaixo de 65 casos/100.000 habitantes) é de 6%, e variável na dependência da população em estudo. Há 6.172 doenças raras (DR) catalogadas. Esquemas vacinais específicos para DR não estão disponíveis no Brasil, e esta orientação é limitada na maioria dos países. **Objetivos:** Identificar e propor esquemas específicos de imunização para pacientes com DR, tendo-se em conta segurança e eficácia. **Fonte de dados:** Revisão não sistemática da literatura, com busca de artigos de 2000 a 2020 no PubMed, Google Scholar, SciELO e Orphanet usando os termos “rare diseases” ou “inborn errors of metabolism” ou “cystic fibrosis” ou “inborn errors of immunity” e “vaccines” ou “immunization” ou “vaccination”, nos idiomas inglês, francês, espanhol e português. **Conclusões:** A imunização de pessoas com DR é tema complexo, com poucas recomendações publicadas a este respeito, e na maioria das vezes realizada de modo empírico. É importante que a equipe médica que acompanha esses pacientes tenha um olhar abrangente e proporcione a prevenção mais completa possível.

Descritores: Vacinação, esquema de imunização, doenças raras.

ABSTRACT

Background: According to the World Health Organization, the prevalence of rare diseases (below 65 cases/100 000 population) is 6% and may vary depending on the study population. There are 6172 rare diseases (RD) listed. RD-specific vaccine schemes are not available in Brazil, and guidance is limited in most countries. **Objectives:** To identify and propose specific immunization schemes for RD patients, valuing safety and efficacy. **Data source:** A nonsystematic literature review was conducted, with search for articles from 2000 to 2020 on PubMed, Google Scholar, SciELO, and Orphanet with the terms “rare diseases” or “inborn errors of metabolism” or “cystic fibrosis” or “inborn errors of immunity” and “vaccines” or “immunization” or “vaccination,” in English, French, Spanish, and Portuguese languages. **Conclusions:** Immunization of RD patients is a complex topic with few published recommendations, most often produced empirically. The medical teams following up these patients should have a more comprehensive insight and provide the most complete prevention possible.

Keywords: Vaccination, immunization scheme, rare diseases.

1. Diretor da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBI). Presidente do Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).
2. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP. Membro do Departamento Científico de Imunodeficiências da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).
3. Diretora da SBI. Membro do Departamento de Imunizações da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP).
4. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP. Coordenador dos Departamentos Científicos da SBP e Diretor de Pesquisa da ASBAI.
5. Presidente do Departamento Científico de Genética da SBP. Coordenador do Grupo de Trabalho em Doenças Raras da SBP.
6. Universidade Estácio de Sá. Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, Hospital Municipal Rocha Maia.
7. Universidade Nilton Lins (UNL) – Manaus, AM. Membro do Departamento Científico de Imunizações da SBP.
8. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ. Membro do Departamento Científico de Imunologia Clínica da SBP. Coordenadora do Departamento Científico de Imunodeficiências Primárias da ASBAI.
9. Hospital Materno Infantil de Goiânia, GO. Coordenadora do Departamento Científico de Imunizações da ASBAI.
10. Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Diretoria Científica da ASBAI.
11. Universidade Federal da Bahia. Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria. Vice-presidente da Associação Médica Brasileira.
12. Universidade Federal de Pernambuco. Presidente da ASBAI.
13. Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP. Membro do Departamento Científico de Genética da SBP.

Submetido em: 17/03/2021, aceito em: 24/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):36-50.

Introdução

Até o momento não há uma definição universal para doenças raras (DR). Em estudo de revisão sobre o tema, pesquisou-se a definição em organizações de 32 jurisdições internacionais e encontrou-se extensa heterogeneidade. Foram identificadas 296 definições em 1.109 organizações. Os limiares de prevalência média usados para definir doenças raras variaram de 5 a 76 casos/100.000 pessoas (1:20.000 a 1:1.315). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como “raras” aquelas doenças que têm prevalência menor do que 65 casos por 100.000 habitantes. Na Europa, uma doença é considerada rara se afeta menos do que uma em cada 2.000 pessoas, e nos Estados Unidos da América (EUA) se afeta menos do que 200.000 pessoas no país. Cerca de 80% das doenças raras são de causa genética. No Brasil infelizmente não há dados epidemiológicos confiáveis sobre a prevalência dessas doenças; sendo assim, adota-se aqui a definição da OMS¹. Com base nos índices de países que dispõem desses dados, podemos inferir que ao redor de 15 milhões de brasileiros tenham alguma doença rara¹⁻³.

Em publicação recente alguns autores utilizaram os dados epidemiológicos disponíveis e publicados da base de dados da *Orphanet* para calcular uma estimativa de prevalência das DR. Existem informações sobre 6.172 doenças raras únicas que foram catalogadas. Nesse contexto, ressalta-se que o assunto ainda é muito novo, com números que não são validados e com literatura médica, por vezes, equivocada. Muitas são as dúvidas, assim como a necessidade de pesquisas robustas que envolvam a prevalência cumulativa das DR, a sua mortalidade e o número de medicamentos usados para tratamento, tanto os ainda em estudo, como aqueles já aprovados¹. O futuro exigirá maior compreensão e interpretação das informações disponíveis de várias fontes, incluindo registros eletrônicos de saúde⁴.

A conscientização pública sobre as DR teve início na década de 80 com aumento exponencial nos últimos anos devido aos esforços empreendidos por grupos de apoio aos pacientes. Estabelecida em 1983, a Organização Nacional de Doenças Raras (NORD) nos EUA foi fundamental para a aprovação do *Orphan Drug Act*¹. O papel dos grupos de apoio a pacientes e pais se faz necessário e cresce além das iniciativas destinadas a aumentar a consciência pública e promover cuidados e benefícios sociais^{5,6}. Essas finalidades são muito importantes porque os pacientes com DR, na maioria dos sistemas

de saúde, enfrentam cuidados sociais e de saúde inadequados¹.

Diante da realidade atual, durante a pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), a suscetibilidade às complicações e revolução que as vacinas proporcionam diante de epidemias assumem manchetes diárias. Dessa maneira, a discussão sobre as vacinas para pacientes com DR torna-se um tópico importante e essencial no cenário atual da humanidade. Este estudo teve como objetivos principais apresentar as diferentes facetas das DR, identificar pontos imprescindíveis na sua corporatura clínica e propor uma esquematização lógica para a vacinação desses pacientes.

Fonte de dados e resultados

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sobre o tema Imunização em pacientes com DR. Para isso, foram usados artigos científicos colhidos na biblioteca virtual SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), no PubMed, Google Scholar e Orphanet usando os termos “rare diseases” ou “inborn errors of metabolism” ou “cystic fibrosis” ou “inborn errors of immunity” e “vaccines” ou “immunization” ou “vaccination”.

O acervo científico de diversas áreas foi compilado desde que tratasse do tema imunização em pacientes com doenças raras, em língua portuguesa, inglesa, francesa e espanhola e com publicação no período de 2000 a 2020. O levantamento bibliográfico foi realizado entre os meses de agosto e novembro de 2020. Foram encontrados, a princípio, 85 artigos científicos em todos os bancos de dados. Destas publicações, apenas 15 estavam relacionadas às palavras-chaves de maneira categórica e atendendo os objetivos da revisão. Ademais, foram consultados cinco guias da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e da Sociedade Brasileira de Imunização (SBIm).

Recomendações

Os sinais e sintomas das DR costumam ser peculiares em suas apresentações clínicas e podem variar de crônicas, multissistêmicas, permanentes e/ou progressivas. Frequentemente mal compreendidos pelos médicos, os sinais e sintomas de algumas DR podem estar presentes em doenças mais prevalentes, com consequente viés de confusão pelo “overlap” de manifestações clínicas com algumas doenças¹.

Os erros inatos do metabolismo (EIM), por exemplo, permanecem sub-representados pelo mundo todo na maioria dos programas de ensino das escolas médicas, provavelmente devido à classificação tradicional das doenças baseada em órgãos e sistemas, definidas como “tight box” ou cartesianas, como doenças neurológicas, oftalmológicas, cardiológicas, entre outras. Os EIM podem se apresentar com muitos sintomas e afetar qualquer órgão em qualquer idade e situação, o que não cabe na classificação tradicional das doenças¹.

Diante disso, uma DR que compromete o sistema nervoso central, tem alterações oftalmológicas, auditivas, respiratórias, cardíacas associadas, será vista por qual das antiquadas “tight box” estabelecidas na classificação tradicional das doenças?⁷⁻⁹. A graduação em Medicina e em outras da área da saúde não inclui as DR no seu conteúdo, e diferentemente das doenças frequentes, os estudantes continuam a desconhecer o universo das DR, quais suas características e quando deve-se pensar neste diagnóstico no nosso dia a dia. Do ponto de vista prático, frente a um paciente com manifestações multissistêmicas que não possua um diagnóstico único (Tabela 1) que explique todas suas alterações, deve se pensar na possibilidade de ser uma DR¹⁰.

Algumas das condições clínicas associadas às DR aumentam o risco para infecções que podem ser evitadas ou atenuadas pela imunização, assim como a vacinação poderá prevenir descompensações da doença de base. Para elucidar esses aspectos, o sistema imunológico depende da homeostase bioquímica. Alterações nesse aspecto, cujo metabolismo oxidativo, iônico ou energético possam estar prejudicados, a ativação e o funcionamento das diferentes funções do sistema imunitário serão prejudicadas, com geração de diferentes níveis de imunossupressão¹¹.

O sistema imunológico assume papel fundamental nesse cenário, o que coloca o imunologista como parte da equipe que assiste o paciente com DR, além dos mais de 750 erros inatos da imunidade já presentes na rotina desse especialista, que também compõem o abrangente grupo das DR¹².

Além disso, as doenças imunopreveníveis com as vacinas disponíveis, em muitos casos, podem diminuir complicações da doença de base, que são desencadeadas por diferentes infecções^{11,12}.

Assim sendo, entende-se que a prevenção de infecções deve ser considerada fundamental na abordagem destes pacientes. Entretanto, os estudos

sobre vacinação e DR são escassos e limitados^{1,15}. A indicação de vacinas específicas deve ser norteada pela fisiopatologia da doença e a predisposição para infecções imunopreveníveis. Como as DR representam um grupo vasto de doenças com manifestações clínicas extremamente variáveis¹⁴, muitas vezes com acometimento multissistêmico, deve-se ter um olhar individualizado dos pacientes, procurando identificar suscetibilidades infecciosas para adequação das recomendações específicas¹.

Para mais, entende-se que a vacinação de conviventes minimiza o risco de transmissão de doenças infecciosas, em especial nas situações em que a imunossupressão da doença em voga contraindica ou reduz a eficácia de algumas vacinas nos pacientes¹⁵. Entre os conviventes estão pessoas que vivem no mesmo domicílio, cuidadores, profissionais da educação e da saúde. Todos devem manter o calendário vacinal atualizado, de acordo com as recomendações do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e, se possível, da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Os conviventes, inclusive, podem receber nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) algumas vacinas que não constam no calendário público de vacinação de rotina para sua faixa etária¹⁵.

A orientação sobre os pacientes com DR e as vacinas que devem ser recomendadas são intimamente relacionados àqueles com risco aumentado para aquisição e/ou complicações de doenças imunopreveníveis¹⁵. Para facilitar as orientações quanto às vacinas a recomendar, a Tabela 1 refere-se ao sistema mais afetado pela doença, com ênfase que uma única DR pode afetar diferentes sistemas^{11,15}.

A análise do estado clínico dos indivíduos com condições especiais é fundamental para a indicação de vacinas. Para tanto, é necessário considerar algumas variáveis, como a doença de base e medicação utilizada (dose, tempo e mecanismo de ação) e se o comprometimento imunológico é temporário ou permanente¹⁵.

As informações obtidas norteiam tanto a recomendação de quais vacinas devem ser aplicadas, como as precauções necessárias e eventuais contraindicações, definitivas ou temporárias. A triagem cuidadosa evita oportunidades perdidas com falsas contraindicações, proporciona a máxima proteção possível e permite determinar os esquemas vacinais mais adequados para cada situação. O profissional deve determinar as vacinas essenciais e o melhor momento para utilizá-las^{11,15}.

Tabela 1

Principais doenças consideradas raras e sistemas acometidos (possibilidade de acometimento de múltiplos sistemas)

Sistema que pode estar acometido	Exemplos de doenças raras
Respiratório	Fibrose cística, pneumonite alveolar, sarcoidose, mucopolissacaridose
Digestório/ hepático	Porfirias, hepatite autoimune, doenças intestinais inflamatórias de início precoce, Doença de Gaucher
Comprometimento imunológico primário	Imunodeficiências combinadas graves, doença granulomatosa crônica, doenças intestinais inflamatórias de início precoce
Comprometimento imunológico secundário	Após transplantes de medula óssea e órgãos sólidos, uso de alguns anticorpos monoclonais e imunossupressores
Neurológico	Acidemias orgânicas, aminoacidopatias agudas, doenças de erros no metabolismo de açúcares e lipídeos, doença neurológica incapacitante, mucopolissacaridoses, ELA ^a , AME ^b
Cardiovascular	Cardiopatias complexas congênitas, Doença de Fabry
Renal	Hemoglobinúria paroxística noturna, Doença de Fabry
Depósito lisossômico	Mucopolissacaridoses, Doença de Gaucher, Doença de Fabry, Mucopolipidose, Pompe, Niemann-Pick
Hematológicas	Hemoglobinopatias, neutropenias congênitas
Dermatológicas	Epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave, ictiose

^a ELA = esclerose lateral amiotrófica, ^b AME = atrofia muscular espinhal.

De modo geral, as pessoas com o sistema imunológico comprometido por doenças ou medicamentos, temporária ou definitivamente, têm as vacinas vivas atenuadas contraindicadas durante o período de imunodepressão¹⁶. A depender da doença de base, do *status* imunológico e metabólico no momento da vacinação e do risco de adoecimento, a aplicação pode ser permitida. Quanto às vacinas inativadas, não há contraindicação, mesmo que a resposta vacinal possa estar prejudicada, a depender do grau de imunossupressão. Deve-se sempre avaliar o melhor momento para indicar a vacinação, esperando obter-se melhor resposta imunológica e, conseqüentemente, maior proteção do paciente¹⁶. É importante frizar que em algumas situações o esquema utilizado sofre algumas alterações quanto ao número de doses e no volume de vacina aplicada¹⁷.

Algumas precauções devem ser sempre consideradas, como o adiamento da vacina diante de doença febril moderada a grave. Essa medida evita

que uma eventual piora do quadro seja confundida com um evento adverso pós-vacinal¹⁴. Ainda nesse contexto, pessoas com distúrbios de coagulação ou em uso de anticoagulantes demandam cuidados adicionais na aplicação das vacinas intramusculares, para evitar sangramentos e hematomas.

Reações alérgicas tardias, que ocorrem após 48 a 96 horas da vacinação, não representam risco de vida e não contraindicam o uso das vacinas¹⁸. Eventos adversos graves após doses anteriores devem ser examinados caso a caso, antes da indicação de doses subsequentes. A necessidade de doses de reforço após período de imunossupressão medicamentosa precisa ser analisada de forma individualizada¹⁸ com realização de exames sorológicos se adequados.

Simplificadamente a fundamentação de cada indicação e as orientações conforme a doença e a presença de outras condições especiais (apresentadas nas Tabelas 2 a 5) estarão descritas nessa revisão

para auxiliar nas recomendações de pacientes com DR, assim como informar a disponibilidade ou não pelo PNI, em unidade básica de saúde (UBS) e ainda, nos Centros de Referências em Imunobiológicos Especiais (CRIE), e também no setor privado.

Informações complementares e detalhadas podem ser consultadas nas fontes relacionada abaixo.

- **Calendários de Vacinação da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)** (<https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>).
- **Calendários de Vacinação da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) - Pacientes Especiais** (<https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais-v2.pdf>).
- **Calendário de Vacinação da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)** - (https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22268g-DocCient-Calendario_Vacinacao_2020.pdf).
- **Portal Família SBIm - Pacientes Especiais** (<https://familia.sbim.org.br/seu-calendario/pacientes-especiais>).

- **Manual do CRIE 2019** (https://sbim.org.br/images/calendarios/manual-centros-referencia_imunobiologicos-especiais-5ed-web.pdf).

Conclusões

Em conclusão, a imunização de pessoas com DR é assunto de grande complexidade, com poucas recomendações publicadas a este respeito. Nota-se que muitas das DR apresentam comprometimento de diversos órgãos e sistemas, e que a equipe médica que acompanha esse paciente necessita ter um olhar abrangente e proporcionar a prevenção mais completa possível.

Para o nosso conhecimento, este é o primeiro documento que visa uniformizar as orientações de vacinação nessa população. É importante ressaltar que devido à escassez de publicações sobre este tema, estas muitas vezes estão sendo feitas com base na opinião de especialistas, e requerem atualização e incorporação constante de novos conhecimentos. Nessa mesma linha, ressalta-se a necessidade urgente de estudos de vacinas contra o SARS-CoV-2 em populações vulneráveis, em especial, pacientes com doenças raras.

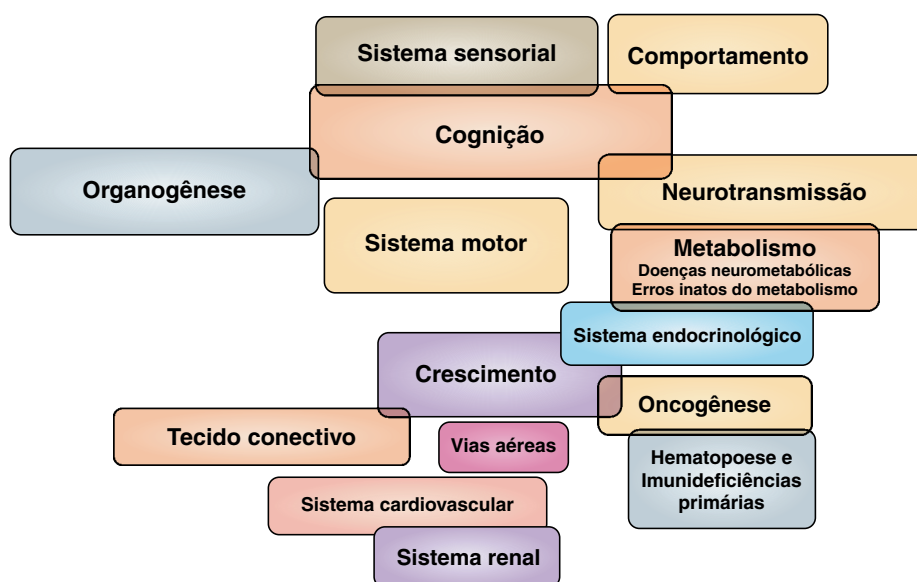


Figura 1

Organograma dos grupos das principais doenças raras

Adaptado de Wrigh et al. Nature, 2018¹⁹

Tabela 2

Doenças ou situações com possibilidade de acometimento neurológico e vacinas especialmente recomendadas

Sistema neurológico não metabólico	Vacinas a acrescentar/substituir no esquema de rotina	Esquemas e comentários	Disponibilidade CRIE e UBS	Clínicas privadas
Fístula líquórica	Pneumocócicas – VPC10, VPC13 e VPP23, Hib, Meningocócicas C, ACWY e B	Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos). Hib – Para maiores de 1 ano: dose única. Menores de 1 ano: ver calendário SBIm criança. Meningocócicas: ver calendário SBIm correspondente à faixa etária.	VPC10 – Sim, no CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPP23 – Sim, no CRIE para > 2 anos. VPC13 – Não. Men C – Sim, no CRIE (a partir de 2 meses de idade com reforço a cada 5 anos) e na UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim, nos CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não. Hib – Sim, no CRIE.	Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenC, MenACWY Sim – MenB
Derivação Ventricular Peritoneal (DVP)	Pneumocócicas: VPC10, VPC13 e VPP23, Hib, Meningocócicas C, ACWY e B	Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos). Hib – Para maiores de 1 ano: dose única. Menores de 1 ano: ver calendário SBIm criança. Meningocócicas: ver calendário SBIm correspondente à faixa etária.	VPC10 – Sim, nos CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 – Sim, no CRIE (> 2 anos). MenC – Sim, CRIE (a partir de 2 meses de idade com reforço a cada 5 anos), e UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim, nos CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não. Hib – Sim, no CRIE.	Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenC, MenACWY Sim – MenB
Doença neurológica crônica incapacitante	DTPa < 7 anos, INF, VPC10/VPC13/VPP23, Meningocócicas C, ACWY, B, Hib	DTPa, Meningocócicas C, ACWY, B e Hib. Número de doses depende da idade de início: ver calendário SBIm de acordo com faixa etária. INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para 9 anos ou mais – dose única anual. Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos).	INF – Sim, nas UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, nos CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. MenC – Sim, no CRIE (a partir de 2 meses de idade) e UBS (para < 5 anos). MenACWY – Sim, nos CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não. Hib – Sim, no CRIE. DTPa – Sim, no CRIE para < 7 anos.	Sim – DTPa Sim – Influenza 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenC, MenACWY Sim – MenB

CRIE = Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais; UBS = Unidades Básicas de Saúde; DTPa = Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular infantil); INF = Vacina influenza (inativada); VPC10 = Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); VPC13 = Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VPP23 = Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos); MenACWY = Vacina meningocócica conjugada ACWY; MenC ou Meningo C = Vacina meningocócica C (conjugada); Men B = Vacina meningocócica B; HA = Vacina hepatite A; HB = Vacina hepatite B; Hib = Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b.

Tabela 2 – continuação

Doenças ou situações com possibilidade de acometimento neurológico e vacinas especialmente recomendadas

Sistema neurológico não metabólico	Vacinas a acrescentar/substituir no esquema de rotina	Esquemas e comentários	Disponibilidade CRIE e UBS	Clínicas privadas
Doença convulsiva crônica	DTPa e INF	DTPa – número de doses depende da idade de início: ver calendário SBIm criança. INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para 9 anos ou mais – dose única anual.	DTPa – Sim, no CRIE para < 7 anos. INF – Sim, nas UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade.	Sim – DTPa Sim – INF 3V e 4V
Implante coclear	INF, VPC10/VPC13, VPP23, Meningo C, ACWY, B, Hib	Meningocócicas C, ACWY, B e Hib. Número de doses depende da idade de início: ver calendário SBIm de acordo com faixa etária. INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para 9 anos ou mais – dose única anual. Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos).	INF – Sim, nas UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, nos CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. Men C – Sim, CRIE (a partir de 2 meses de idade com reforço a cada 5 anos), e UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim, nos CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não. Hib – Sim, no CRIE.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenB
Sistema neurológico metabólico ^a (exceto doenças de depósitos)	Vacinas vivas devem ser aplicadas quando a doença está metabolicamente compensada			

CRIE = Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais; UBS = Unidades Básicas de Saúde; DTPa = Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular infantil); INF = Vacina influenza (inativada); VPC10 = Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); VPC13 = Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VPP23 = Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos); MenACWY = Vacina meningocócica conjugada ACWY; MenC ou Meningo C = Vacina meningocócica C (conjugada); Men B = Vacina meningocócica B; HA = Vacina hepatite A; HB = Vacina hepatite B; Hib = Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b.

^a Acidemias orgânicas, aminoacidopatias agudas, doenças de erros no metabolismo de açúcares e lipídeos. Vacinas vivas: constituintes de microrganismos atenuados, obtidos pela seleção de cepas naturais (selvagens), e atenuados por passagens em meios de cultura especiais (por exemplo, vacinas caxumba, febre amarela, poliomielite oral, rotavírus, rubéola, sarampo e varicela).

Tabela 2 – continuação

Doenças ou situações com possibilidade de acometimento neurológico e vacinas especialmente recomendadas

Sistema neurológico não metabólico	Vacinas a acrescentar/substituir no esquema de rotina	Esquemas e comentários	Disponibilidade CRIE e UBS	Clínicas privadas
Gaucher, Niemann-Pick, mucopolissacarídeos	INF, Pneumocócicas: VPC10/ VPC13 e VPP23, Hib; Meningocócicas: C/ACWY/B; HA; HB	INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para 9 anos ou maiores – dose única anual. Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos), MenC, ACWY, B e Hib – Número de doses depende da idade de início: ver calendário SBIm de acordo com faixa etária. HB – 3 doses (0-1-6 meses). HA – 2 doses para maiores de 1 ano (0-6 meses).	INF – Sim, nas UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, nos CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 – Sim, no CRIE (> 2 anos). Hib – Sim, no CRIE. HA – Sim, nas UBS e CRIE. MenC – Sim, nos CRIE (a partir de 2 meses de idade) e UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim, nos CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenC e MenACWY Sim – HA Sim – HB

CRIE = Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais; UBS = Unidades Básicas de Saúde; DTPa = Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular infantil); INF = Vacina influenza (inativada); VPC10 = Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); VPC13 = Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VPP23 = Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos); MenACWY = Vacina meningocócica conjugada ACWY; MenC ou Meningo C = Vacina meningocócica C (conjugada); Men B = Vacina meningocócica B; HA = Vacina hepatite B; Hib = Vacina hepatite B; Hib = Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b.

^a Acidemias orgânicas, aminoacidopatias agudas, doenças de erros no metabolismo de açúcares e lipídeos. Vacinas vivas: constituintes de microrganismos atenuados, obtidos pela seleção de cepas naturais (selvagens), e atenuados por passagens em meios de cultura especiais (por exemplo, vacinas caxumba, febre amarela, poliomielite oral, rubéola, sarampo e varicela).

Esquema sequencial para vacinas pneumocócicas

1. Iniciar com uma dose da VPC10 (em menores de 5 anos) ou VPC13 (em qualquer idade) seguidas de uma dose de VPP23 (para maiores de 2 anos) respeitando o intervalo mínimo de 2 meses entre elas, e uma segunda dose de VPP23 cinco anos após a primeira.
2. Para indivíduos que já receberam a VPP23 e não foram anteriormente vacinados com VPC13, recomenda-se um intervalo de 12 meses para a aplicação de VPC13 e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, com intervalo mínimo de dois meses entre as vacinas conjugada e polissacarídica.
3. VPP23 – A partir dos 2 anos de idade: duas doses com intervalo de cinco anos entre elas. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes de 60 anos de idade, uma terceira dose está recomendada após essa idade, com intervalo mínimo de cinco anos da última dose²⁰.

Tabela 3

Doenças ou situações com possibilidade de acometimento pulmonar e vacinas especialmente recomendadas

Pneumopatias	Vacinas particularmente recomendadas	Esquemas e comentários	Disponibilidade CRIE e UBS	Clínicas privadas
Pneumonia alveolar	INF, VPC10/VPC13/ VPP23, Hib	INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para os com 9 anos ou mais – dose única anual. Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos). Hib – Número de doses depende da idade de início: ver calendário SBIm de acordo com faixa etária.	INF – Sim na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. Hib – Sim, no CRIE.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib
Sarcoidose	INF, VPC10/VPC13/ VPP23, Hib	INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para os com 9 anos ou mais – dose única anual. Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos). Hib – Número de doses depende da idade de início: ver calendário SBIm de acordo com faixa etária.	INF – Sim, na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. Hib – Sim, no CRIE.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib
Neurofibromatose de Wegener	INF, VPC10/VPC13/ VPP23, Hib	INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para os com 9 anos ou mais – dose única anual. Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos). Hib – Número de doses depende da idade de início: ver calendário SBIm de acordo com faixa etária.	INF – Sim, na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, no CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. Hib – Sim, no CRIE.	Sim, Influenza 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib
Fibrose cística	INF, VPC10/VPC13/ VPP23, Hib HA, HB	INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para os com 9 anos ou mais – dose única anual. Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos). Hib – Número de doses depende da idade de início: ver calendário SBIm de acordo com faixa etária. HA – Sim, no CRIE, duas doses. HB – 3 doses: (0-1-6 meses) HA – 2 doses para > 1 ano: (0-6 meses)	INF – Sim, na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, no CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. Hib – Sim, na UBS e CRIE.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – HA Sim – HB

CRIE = Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais; UBS = Unidades Básicas de Saúde; INF = Vacina influenza (inativada); VPC10 = Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); VPC13 = Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VPP23 = Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos); HA = Vacina hepatite A; HB = Vacina hepatite B; Hib = Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b.

Tabela 4
Imunodeficiências primárias (ou Erros Inatos da Imunidade) e vacinas recomendadas²¹⁻²⁴

Imunodeficiências primárias	Apenas vacinar conforme esta tabela	Esquemas e comentários	Disponibilidade CRIE e UBS	Clínicas privadas
Deficiências combinadas da imunidade celular e humoral	INF, VPC10/ VPC13/ VPP23, Meningo C, ACWY, B, VIP, HA, HB, HPV	Aplicar as demais vacinas inativadas (não vivas) de acordo com calendário SBIm pacientes especiais Vacinação de pessoas com imunodeficiência primária e avaliar a imunogenicidade sempre que possível. Contraindicadas: BCG, rotavírus, pólio oral (VOP), febre amarela, tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela), varicela e herpes zóster.	INF – Sim, na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, nos CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. MenC – Sim, no CRIE (a partir de 2 meses de idade com reforço a cada 5 anos) e UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim, nos CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não. VIP – SIM, no CRIE. HB – Sim, no CRIE e UBS. HA – Sim, no CRIE 2 doses. HPV – Sim, no CRIE 3 doses.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenC, ACWY Sim – HA Sim – HB Não – VIP Sim – HPV
Deficiências da imunidade humoral grave	INF, VPC10/ VPC13/ VPP23, Meningo C, ACWY, B, Hib, HA, HB, VIP, HPV, VZ	Contraindicadas BCG e VOP Aplicar as demais vacinas não vivas de acordo com calendário SBIm pacientes especiais Vacinação de pessoas com imunodeficiência.	INF – Sim, na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, no CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. MenC – Sim, no CRIE (a partir de 2 meses de idade, com reforço a cada 5 anos), e na UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim, no CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não. Hib – Sim, no CRIE. VIP – Sim, no CRIE. HeB – Sim, no CRIE e UBS. HA – Sim, no CRIE 2 doses. VZ – Sim, na UBS até 6 anos.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenC, ACWY Sim – HA Sim – HB Não – VIP Sim – HPV Sim – VZ

CRIE = Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais; UBS = Unidades Básicas de Saúde; BCG = Bacilo de Calmette-Guérin, usado como vacina contra a tuberculose; HA = Vacina hepatite A; HB = Vacina hepatite B; Hib = Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b; HPV = Vacina contra o papilomavírus humano; IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 = Subclasses da imunoglobulina G; INF = Vacina Influenza (inativada); INF3V e INF4V = Influenza trivalente e tetavalente; MenACWY = Vacina meningocócica conjugada ACWY; MenC ou Meningo C = Vacina meningocócica C (conjugada); MenB = Vacina meningocócica B; VPC10 = Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); VPC13 = Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VPP23 = Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos); VIP = Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável; VOP = Vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral; VZ = Vacina varicela; HZ = Herpes zóster.

Tabela 4 – continuação
Imunodeficiências primárias (ou Erros Inatos da Imunidade) e vacinas recomendadas²¹⁻²⁴

Imunodeficiências primárias	Apenas vacinar conforme esta tabela	Esquemas e comentários	Disponibilidade CRIE e UBS	Clínicas privadas
Deficiência de IgA e de subclasses de imunoglobulinas	VIP, INF, VPC10/VPC13/ VPP23, Meningo C, ACWY, B, HA, HB, HPV, VZ	Vacinar de acordo com calendário SBIm pacientes especiais Vacinação de pessoas com imunodeficiência primária.	INF – Sim, na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, no CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. MenC – Sim, no CRIE (a partir de 2 meses de idade com reforço a cada 5 anos), e na UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim no CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não. VIP – Sim, no CRIE. HB – Sim, no CRIE e UBS. HA – Sim, no CRIE, 2 doses. VZ – Sim, na UBS até 6 anos, e CRIE a partir de 12 meses de idade.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenC, ACWY Sim – HA Sim – HB Não – VIP Sim – HPV Sim – VZ
Deficiências do complemento	INF, VPC10/VPC13/ VPP23, Meningo C/ ACWY/B, Hib, HA, HB, HPV, VZ	Vacinar de acordo com calendário SBIm pacientes especiais Vacinação de pessoas com imunodeficiência primária.	INF – Sim, na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, no CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. MenC – Sim, no CRIE (a partir de 2 meses de idade com reforço a cada 5 anos), e na UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim, no CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não. Hib – Sim, no CRIE. HB – Sim, no CRIE e UBS. HA – Sim, no CRIE, 2 doses. VZ – Sim, na UBS até 6 anos, e CRIE a partir de 12 meses de idade.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenC, ACWY Sim – MenB Sim – HA Sim – HB Não – VIP Sim – HPV Sim – VZ

CRIE = Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais; UBS = Unidades Básicas de Saúde; BCG = Bacilo de Calmette-Guérin, usado como vacina contra a tuberculose; HA = Vacina hepatite A; HB = Vacina hepatite B; Hib = Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b; HPV = Vacina contra o papilomavírus humano; IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 = Subclasses da imunoglobulina G; INF = Vacina Influenza (inativada); INF3V e INF4V = Influenza trivalente e tetavalente; MenACWY = Vacina meningocócica conjugada ACWY; MenC ou Meningo C = Vacina meningocócica C (conjugada); MenB = Vacina meningocócica B; VPC10 = Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); VPC13 = Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VPP23 = Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos); VIP = Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável; VOP = Vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral; VZ = Vacina varicela; HZ = Herpes zóster.

Tabela 4 – continuação
Imunodeficiências primárias (ou Erros Inatos da Imunidade) e vacinas recomendadas²¹⁻²⁴

Imunodeficiências primárias	Apenas vacinar conforme esta tabela	Esquemas e comentários	Disponibilidade CRIE e UBS	Clínicas privadas
Deficiências da fagocitose: doença granulomatosa crônica	INF, VPC10/VPC13 / VPP23, Meningo C/ ACWY/B, HA, HB, HPV	Vacinar de acordo com calendário SBIm pacientes especiais Vacinação de pessoas com imunodeficiência primária.	INF – Sim, nas UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, nos CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. MenC – Sim, nos CRIE (a partir de 2 meses de idade com reforço a cada 5 anos), e UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim, nos CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não. HB – Sim, nos CRIE e UBS. HA – Sim, no CRIE 2 doses. HPV – Sim no CRIE 3 doses.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib Sim – MenC, ACWY Sim – MenB Sim – HA Sim – HB Sim – HPV

CRIE = Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais; UBS = Unidades Básicas de Saúde; BCG = Bacilo de Calmette-Guérin, usado como vacina contra a tuberculose; HA = Vacina hepatite A; HB = Vacina hepatite B; Hib = Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b; HPV = Vacina contra o papilomavírus humano; IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 = Subclasses da imunoglobulina G; INF = Vacina influenza (inativada); INF3V e INF4V = Influenza trivalente e tetravalente; MenACWY = Vacina meningocócica conjugada ACWY; MenC ou Meningo C = Vacina meningocócica C (conjugada); MenB = Vacina meningocócica B; VPC10 = Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); VPC13 = Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VPP23 = Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos); VIP = Vacina poliomeélite 1, 2, 3 inativada, injetável; VOP = Vacina poliomeélite 1, 3 atenuada, oral; VZ = Vacina varicela; HZ = Herpes zóster.

Tabela 5
Outras doenças raras e vacinas especialmente recomendadas

Miscelânea	Vacinas particularmente recomendadas	Esquemas e comentários	Disponibilidade CRIE e UBS	Clínicas privadas
Cardiopatas crônicas	INF, Pneumocócicas; VPC10/VPC13/VPP23, Hib, DTPa/ dTpa	INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para os com 9 anos ou mais – dose única anual. Três doses de VPC10 ou 13. Esquema sequencial VPC10 ou 13 VPP23 (> 2 anos). Hib – Número de doses depende da idade de início: ver calendários SBIm de acordo com faixa etária. DTPa/dTpa - Recomendar de acordo com os calendários SBIm para cada faixa. É preferível o uso da vacina triplice bacteriana acelular (e suas combinações), visto ser menos reatogênica que a vacina de células inteiras.	INF – Sim, na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, no CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 (> 2 anos) – Sim, no CRIE. Hib – Sim, no CRIE. DTPa – Sim, no CRIE: DTPa para menores de 2 anos e menores de 7 anos com risco de descompensação em vigência de febre. dTpa – Sim, na UBS para gestantes e puérperas.	Sim – DTPa, dTpa Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – Hib
Asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatias	INF, Pneumocócicas; VPC10/VPC13/VPP23, Meningo C/ ACWY/B, Hib, HA	INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para os com 9 anos ou mais – dose única anual. Três doses de VPC 10 ou 13. Esquema sequencial VPC10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos). Hib – Número de doses depende da idade de início: ver calendários SBIm de acordo com faixa etária. HA – 2 doses para maiores de 1 ano (0-6 meses). Meningocócicas C, ACWY, B e Hib. Número de doses depende da idade de início: ver calendários SBIm de acordo com faixa etária.	INF – Sim, na UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, no CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Não. VPP23 – Sim, no CRIE duas doses. Hep. A – Sim, no CRIE: duas doses; Sim – na UBS: dose única para < 5 anos. Hib – Sim, no CRIE. MenC – Sim, no CRIE (a partir de 2 meses de idade com reforço a cada 5 anos), na UBS (para menores de 5 anos). MenACWY – Sim, no CRIE e UBS para pessoas de 11 e 12 anos. MenB – Não.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – MenC, ACWY Sim – Hib Sim – HA

CRIE = Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais; DT = Vacina adsorvida difteria e tétano infantil; dT = Vacina adsorvida difteria e tétano adulto; DTP = Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis; DTPa = Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular infantil); dTpa = Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular adulto); DVP = Derivação ventrículo-peritoneal; HA = Vacina hepatite A; HB = Vacina hepatite B; Hib = Vacina Haemophilus influenzae tipo b; INF = Vacina influenza (inativada); INF3V e INF4V = Influência trivalente e tetavalente; MenACWY = Vacina meningocócica conjugada ACWY; MenC ou Meningo C = Vacina meningocócica C (conjugada); Men B = Vacina meningocócica B; UBS = Unidades Básicas de Saúde; VPC10 = Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); VPC13 = Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VPP23 = Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos); VIP = Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável; VOP = Vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral; VZ = Vacina varicela; HZ = Herpes zóster.

Tabela 5 – continuação
Outras doenças raras e vacinas especialmente recomendadas

Miscelânea	Vacinas particularmente recomendadas	Esquemas e comentários	Disponibilidade CRIE e UBS	Clínicas privadas
Nefropatia crônica/ Síndrome nefrótica	INF Pneumocócicas: VPC10/VPC13/VPP23, Hepatite A/B Varicela	INF – 2 doses com intervalo de 1 mês na primovacinação de crianças entre 6 meses e 8 anos de idade. Dose única a seguir. Para os com 9 anos ou mais – dose única anual. Três doses de VPC 10 ou 13. Esquema sequencial VPC 10 ou 13 e VPP23 (> 2 anos). HA – 2 doses para maiores de 1 ano (0–6 meses). HB – Quatro doses: 0 - 1 - 2 - 6 meses, com o dobro do volume recomendado para a faixa etária. Necessário solicitar a sorologia para hepatite B um a dois meses após a última dose do esquema. Considera-se imunizado se Anti HBs = ou >10 UI/mL.	INF – Sim, UBS e CRIE a partir de 6 meses de idade. VPC10 – Sim, CRIE e UBS para menores de 5 anos. VPC13 – Sim, no CRIE para pessoas a partir de 5 anos de idade submetidas a transplante de rim, se não vacinadas com a VPC10 anteriormente. VPP23 – Sim, no CRIE duas doses. MenC – Sim, no CRIE (a partir de 2 meses de idade com reforço a cada 5 anos para transplantados renais) e UBS (para menores de 5 anos). HA – Sim, no CRIE: duas doses. Sim – na UBS: dose única para menores de 5 anos, como rotina. HB – Sim, no CRIE e UBS. VZ: Sim, no CRIE (a partir de 12 meses de idade) e UBS até 6 anos.	Sim – INF 3V e 4V Sim – VPC10, VPC13, VPP23 Sim – HA Sim – HB Sim – VZ
Se sorologia para hepatite B negativa, repetir o esquema vacinal de quatro doses, uma única vez. Em caso de hemodíalise: repetir sorologia anualmente.				
Hemoglobulinúria paroxística noturna	Meningo C /ACWY/ B	Fazer vacinação contra meningococo 15 dias antes do início da terapia com eculizumabe.	A partir de 14 anos: MenACWY: Sim, no CRIE (com reforço a cada 5 anos) a partir de 11 anos. Sim, na UBS para adolescentes de 11 a 12 anos. MenC – Sim, na UBS para menores de 5 anos. Sim, no CRIE com reforço a cada 5 anos. MenB – Não.	Sim – MenC, ACWY Sim – MenB
Epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave, ictiose	VZ ^b , Herpes-zóster	Varicela e Herpes Zóster: Vacinar de acordo com calendário SBIm para faixa etária.	VZ – Sim, no CRIE (a partir de 12 meses de idade) e UBS até 6 anos. HZr – Não, no CRIE e UBS.	Sim – VZ Sim – HZ

CRIE = Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais; DT = Vacina adsorvida difteria e tétano infantil; dT = Vacina adsorvida difteria e tétano adulto; DTP = Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis; DTPa = Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular infantil); dTpa = Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular adulto); DVP = Derivação ventrículo-peritoneal; HA = Vacina hepatite A; HB = Vacina hepatite B; Hib = Vacina Haemophilus influenzae tipo b; INF = Vacina influenza (inativada); INF3V e INF4V = Influenza trivalente e tetavalente; MenACWY = Vacina meningocócica conjugada ACWY; MenC ou Meningo C = Vacina meningocócica C (conjugada); Men B = Vacina meningocócica B; UBS = Unidades Básicas de Saúde; VPC10 = Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); VPC13 = Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada); VPP23 = Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos); VIP = Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável; VOP = Vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral; VZ = Vacina varicela; HZ = Herpes zóster.

Abreviaturas

BCG – Bacilo de Calmette-Guérin, usado como vacina contra a tuberculose.

CRIE – Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.

DT – Vacina adsorvida difteria e tétano infantil.

dT – Vacina adsorvida difteria e tétano adulto.

DTP – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis.

DTPa – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acellular infantil).

dTpa – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acellular adulto).

DVP – Derivação ventrículo-peritoneal.

HA – Vacina hepatite A.

HB – Vacina hepatite B.

Hib – Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b.

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 – Subclasses da imunoglobulina G.

INF – Vacina influenza (inativada).

INF3V e INF4V – Influenza trivalente e tetravalente.

MenACWY – Vacina meningocócica conjugada ACWY.

MenC ou Meningo C – Vacina meningocócica C (conjugada).

Men B – Vacina meningocócica B.

Pnc23 – Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos).

PCV10 – Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

PCV13 – Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada).

PNI – Programa Nacional de Imunizações.

UBS – Unidades Básicas de Saúde.

VIP – Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável.

VOP – Vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral.

VZ – Vacina varicela.

HZ – Herpes zóster

Referências

1. Biblioteca Virtual de Saúde – Ministério de Saúde [site na internet]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014. Acessado em: 8/12/2020.
2. Ferreira C. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet.* 2019;179A:885-92.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria Nº 199/GM/MS, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/MatizesConsolidacao/comum/13149.html>. Acessado em: 20/10/2020.
4. Wakap SN, Lambert DM, Olry A, Charlotte Rodwell, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020; 28(2):165-73.
5. Shi X, Liu H, Zhan S, Wang Z, Wang L, Dong C, et al. Rare diseases in China: analysis of 2014-2015 hospitalization summary reports for 281 rare diseases from 96 tertiary hospitals. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):160.
6. United States of America. Public Law 97-414, de 04 de janeiro de 1983. To amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes. Disponível em: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-96/pdf/STATUTE-96-Pg2049.pdf>. Acessado em: 10/12/2020.
7. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet.* 2008;371(9629):2039-41.
8. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy.* 2015;119(7):964-79.
9. Martins AM, Kyosen SO. Exp Op Orphan Drugs. 2013;1(10):769-72.
10. Barberi I, Tiralongo V, Marseglia L. Vaccination risks in children with rare diseases. *Ital J Pediatrics.* 2015;41(Suppl 2):A5.
11. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immuno metabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640):177-85.
12. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* 2014;35(6):262-9.
13. Committee for Orphan Medicinal Products. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Disc.* 2011;10:341-9.
14. Saudubray JM, Garcia-Cazorla. Inborn Errors of Metabolism Overview. *Ped Clin N Am.* 2018;65:179-208.
15. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44-e100.
16. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 31ª ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 13-64.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. p. 174.
18. Kroger AT, Atkinson WL, Pickering LK. General immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines.* 7ª ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
19. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018;19(5):253-68.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccines and preventable diseases: Pneumococcal vaccination: Summary of who and when to vaccinate. Novembro 21, 2019 [site na internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>. Acessado em 14/11/2020.
21. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):474-81.
22. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Apr;133(4):961-6.
23. Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET) [published correction appears in *Vaccine.* 2018;36(50):7753]. *Vaccine.* 2018;36(24):3541-54.
24. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(6):1066-75.

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

Correspondência:
Carolina S. Aranda
E-mail: aranda@unifesp.br

Atualizando e expandindo o universo de: “Uma nova classe de doenças – doenças autoinflamatórias”

Updating and expanding the universe of: “A new class of diseases – autoinflammatory disorders”

Leonardo Oliveira Mendonça^{1,2}, Alex Isidório Prado^{1,2}, Jorge Kalil¹, Luiz Augusto Marcondes Fonseca¹, Fábio Fernandes Morato Castro¹, Myrthes Anna Maragna Toledo Barros¹

RESUMO

As síndromes autoinflamatórias são doenças raras, genéticas de envolvimento prioritário da imunidade inata. Avanços nas técnicas de sequenciamento genético permitiram dissecar os genes envolvidos nestas doenças, continuamente organizando o quebra-cabeça genético e fisiopatológico de tais desordens. Este artigo revisa os últimos achados genéticos com seus respectivos fenótipos, código OMIM e ORPHA. Além disso, sugere cautela na triagem clínica e na indicação de métodos restritivos de sequenciamentos genéticos.

Descritores: Síndromes de imunodeficiência, doenças genéticas inatas, dados de sequência molecular, doenças hereditárias autoinflamatórias.

ABSTRACT

Autoinflammatory diseases comprise a group of rare, genetic disorders with priority involvement of innate immunity. Advances in genetic sequencing techniques allowed genetic dissection of genes involved in these diseases, with continuous organization of the genetic and pathophysiologic puzzle of these disorders. This article reviews the most recent genetic findings linked to respective phenotypes and OMIM and ORPHA codes. Moreover, it suggests caution in clinical screening and genetic sequencing indication with restrictive genetic panels.

Keywords: Immunologic deficiency syndromes, inborn genetic diseases, molecular sequence data, hereditary autoinflammatory diseases.

Introdução

Em julho de 2017, o artigo com título “Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias” foi publicado relatando um novo grupo de desordens imunológicas, enquadradas nos Erros Inatos da Imunidade, as doenças autoinflamatórias. Este grupo de doenças redefine as doenças inflamatórias sistêmicas, divididas, semanticamente, em dois grupos: autoimunes (relacionadas à imunidade adaptativa), e autoinflamatórias (relacionadas à imunidade inata).

A ferramenta que permitiu tal diferenciação, o sequenciamento genético, ganhou, nos últimos anos,

grande disseminação e modernização, o que trouxe rapidez em realização e garante mais facilidade e confiabilidade nos resultados. Tal evolução facilitou não só o diagnóstico clínico e genético destas doenças, mas também, possibilitou e continua a garantir organização do quebra-cabeça genético e fisiopatológicos das doenças autoinflamatórias e diversas síndromes imunodesregulatórias.

Até então, as doenças autoinflamatórias eram classificadas em três grandes grupos, conforme a base genética e as consequentes ativações de vias

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

2. Centro de Doenças Raras e da Imunidade, Hospital 9 de Julho - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 28/05/2020, aceito em: 27/06/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):51-5.

intracelulares: as inflamossomopatias (doenças associadas ao inflamossoma); as proteossomopatias (doenças associadas ao proteossoma) e as relopatias (doenças associadas ao sistema NFκB).

No ano de 2020, o grupo italiano resumiu os 100 primeiros genes associados às doenças autoinflamatórias. Com base nesta revisão e dos recentes avanços do conhecimento dos processos imunológicos celulares decorrentes de mutações genéticas, uma nova classificação foi proposta.

Este artigo tem como função, além de atualizar tais achados, relatar a nova classificação das síndromes autoinflamatórias e as principais doenças dentro de cada grupo, com seus respectivos códigos OMIM e ORPHA.

Materiais e métodos

Foi utilizada a lista de genes envolvidas em síndromes autoinflamatórias conforme publicada por Pappa e cols., em 2020, como base para coleta de dados genéticos¹. Foi realizada busca por todos os códigos OMIM e ORPHA conforme disponível *on-line* em <https://www.omim.org/entry> e <https://www.orpha.net/consor>, respectivamente. A lista de todos os genes foi agrupada em fenótipos semelhantes, quanto cabível. Os respectivos códigos, quando presentes, foram descritos de forma tabular.

Resultados

O total de 100 genes foi reportado, contudo, quando agrupados em síndromes clínicas (fenótipos) semelhantes, 75 síndromes puderam ser classificadas. Do total, 10 genes não tinham fenótipo clínico associado na base de dados OMIM. Não respectivamente, outros 12 genes também não tinham fenótipos registrados na base de dados ORPHA. Somente 7 genes não tinham nem código OMIM e nem código ORPHA para correlação genotípica e fenotípica. Todos os genes, fenótipos e seus respectivos códigos estão resumidos na Tabela 1.

Discussão

Com base nos resultados, um grande número de outras síndromes com fenótipos e genes anteriormente associadas a imunodeficiência primária ou a doenças autoimunes clássicas, apresentam, também, fenótipos autoinflamatórios, como por exemplo o gene

WASP1 (síndrome de Wiskott-Aldrich) e C1qA (lupus eritematoso sistêmico). Estes achados ressaltam a necessidade de alerta para sinais precoces de manifestações inflamatórias como sinais iniciais de síndromes autoinflamatórias.

Outro fato é que o uso comercial de painéis genéticos restritos a poucos genes podem não englobar boa parte das síndromes já descritas, levando ao subdiagnóstico ou diagnósticos inconclusivos. Este fato resalta a necessidade de extratificação clínica, laboratorial e imunológica cautelosa para guiar corretamente a solicitação e a interpretação de resultados genéticos.

As inflamossomopatias ocorrem da desregulação de complexos multiproteicos, chamados de inflamossomas, que culminam com secreção exagerada de interleucinas, IL1β e IL18. O acúmulo de proteínas mal formadas, que levam ao *stress* do retículo endoplasmático, como ocorre com o gene TNFRSF1A, leva ao grupo das imuno-proteinopatias. Quando defeitos genéticos desregam a polimerização da actina, e consequentemente defeitos no citoesqueleto celular, reconhece-se as imunoactinopatias. Defeitos de sinalização celular, via sistema NFκB, como ocorre nas desordens clínicas associadas ao gene NOD2, ou através de defeitos na ubiquitinação do proteossoma, são reconhecidas como relopatias. Por fim, um grupo de doenças cursa com defeitos na regulação do proteossoma, as interferonopatias.

Portanto, os últimos achados genéticos, além de permitir reorganizar tal grupo de síndromes, aprofundou os achados imunofisiopatológicos de diversas outras doenças, reagrupando, agora, em cinco grandes grupos, a saber: (1) Inflamossomopatias, (2) Proteossomopatias, (3) Imuno-proteinopatias, (4) Imuno-actinopatias, e (5) Relopatias (Figura 1).

Por último, vale ressaltar que aproximadamente 50% dos pacientes com síndromes clínicas compatíveis com doenças autoinflamatórias não possuem base genética identificada, o que não descarta uma doença autoinflamatória. Aproximadamente metade dos pacientes caracteriza-se ou por síndromes multifatoriais, ou por síndromes sem base genética.

Conclusão

As doenças autoinflamatórias, ou fenômenos autoinflamatórios, compõem número crescente de síndromes genéticas cujo diagnóstico clínico e genético ainda constitui grande desafio na prática

Tabela 1

Resumo de genes agrupados com fenótipos clínicos semelhantes, tipo de herança genética e seus respectivos códigos OMIM e ORPHA

Gene	Tipo de herança	Fenótipos clínicos	OMIM	ORPHA
NLRP3	AD	Síndrome autoinflamatória associada ao frio	120100	4745
	AD	Síndrome de Muckle-Wells	191900	575
	AD	Síndrome CINCA	607115	1451
LPIN2	AR	Síndrome de Majeed	609628	77297
MEFV	AR/AD	Febre familiar do Mediterrâneo	249100	342
	AD	Dermatose neutrofílica associada a pirina	249100	342
PSTPIP1	AD	PAPA (Artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne)	60446	69126
	AD	PAMI (Proteinemia associada a células mieloides)	–	251523
MVK	AR	Hiper IgD	260920	343
	AR	Deficiência de mevalonato-quinase	610377	29
NLRC4	AD	AIFEC (Enterocolite infantil com autoinflamação)	616115	436166
	AD	Síndrome autoinflamatória associada ao frio	616050	576349
NLRP1	AD/AR	Autoinflamação com artrite e disqueratose (NAIAD)	617388	352662
CEBPE	AD	Doença autoinflamatória – imunodeficiência associada ao gene CEBPE	245480	566067
TNFRSF1A	AD	TRAPS (Síndrome periódica associada ao receptor TNF)	142680	32960
TRNT1	AR	Síndrome de anemia sideroblástica congênita, Deficiência de células B, Febre periódica e atraso mental (SFID)	616084	369861
COL1A1	AD	Hiperostosis Infatti Cortical (ICH) ou Doença de Caffey	114000	1310
WDR1	AR	Síndrome febril autoinflamatória periódica com imunodeficiência e plaquetopenia (PFIT)	–	–
ARPC1B	AR	Síndrome com anormalidades nas plaquetas com eosinofilia e imunomediada autoinflamatória (PLTEID)	617718	–
CDC42	AD	Síndrome com dismorfismo facial, linfedema, macrotrombocitopenia e camptodactilia (NOCARCH)	616737	487796
CARD14	AD	Psoríase mediada pelo gene CARD14 (CAMPS)	173200	2897
IL36RN	AR	Deficiência do receptor antagonista da interleucina 36 (DITRA)	614204	404546
IL1RN	AR	Deficiência do antagonista natural do receptor de IL1 (DIRA)	612852	210115
NOD2	AD	Síndrome de Blau	186580	90340
PLCG2	AD	Síndrome com autoinflamação, deficiência de anticorpos e desregulação imune (PLAID/APLAID)	614878	324530
LACC1	AR	Deficiência de LACC1	604302	85414
RBCK1/ RNF31/				
SHARPIN	AR	Deficiência de LUBAC	615895	329173
OTULIN	AR	Síndrome febril periódica com dermatose do tipo paniculate de início na infância (ORAS)	617099	500062
TNFAIP3	AD	Haploinsuficiência de A20	616744	476102
PSMG2/ A3B4/8/ 9/10	AD/AR	Síndrome CANDLE	256040	324977
POMP	AD	Síndrome POMP	601952	281201
USP43	AR	Doença autoinflamatória associada USP-43	–	–
TMEM173	AD	Vasculite de início na infância associada ao gene STING (SAVI)	615934	425120
COPA	AD	Síndrome COPA	616414	444092
CERC1	AR	Deficiência de ADA2 (DADA2)	615688	–
PSEN1/ PSENEN/ NCSTN	AD	Hidradenite supurativa	–	–
NLRP7	AD	Doença inflamatória intestinal de início precoce	–	–
NLRP12	AD	FCAS	611762	247868

AD = autossômica dominante, AR = autossômico recessivo.

Tabela 1 – *continuação*

Resumo de genes agrupados com fenótipos clínicos semelhantes, tipo de herança genética e seus respectivos códigos OMIM e ORPHA

Gene	Tipo de herança	Fenótipos clínicos	OMIM	ORPHA
Fator XII	AD	FCAS	–	–
ADGRE2	AD	Urticária vibratória	125630	493342
WAS1	Recessiva ligada ao X	Síndrome de Wiskott-Aldrich	311000	906
FHL1/ PFRF1/ UNC13D/ STX11/ STXBP2	AR	Síndrome hemofagocítica familiar	267700	540
HAVCR2	AR	SPTCL	–	–
RAG1/2	AD	Imunodeficiência primária grave com granulomas	233650	157949
STAT1	AD	Imunodeficiência comum variável (ICV)	614162	391487
STAT3	AD	ICV/ADMIO1	615952	438159
CTLA4	AD	ICV/CHAI	616100	436159
LRBA	AR	ICV	614700	445018
TNFRSF11A	AD	TRAPS-like	–	–
FBLN1	AR	Osteomielite multifocal recorrente monogênica	–	–
SH3BP2	AD	Querubismo	118400	184
GALNT3	AR	HFTC1	211900	306661
TGFB1	AD	Doença de Camurati-Engelman	131300	1328
ALPL	AD/AR	Hipofosfatasia	146300 e 241500	436
SLC29A3	AR	PHID	602782	168569
FATP1	AD	MRS	155900	2483
AP1S3	AD	Deficiência de AP1	614204 e 616106	247353
IL10/RA e RB	AR	Doença inflamatória intestinal de início precoce	612567 e 613148	238569
TRIM22	AR	Doença inflamatória intestinal de início precoce	606559	–
XIAP	Ligada ao X	Doença inflamatória intestinal de início precoce	300635	538934
NFIL3	AR	Deficiência de NFIL3	605327	–
LYN	AD	LAID	165120	–
SKIV2L	AR	THES	222470 e 614602	84064
PDGFRB	AD	Síndrome de Penttinen	601812	363665
JAK1	AD	Síndrome hipereosinofílica	–	168940
TREX1/ RNASEH2A, B,C/SAMHD1/ ADAR1/IFIH1	AR/AD	Síndrome de Aicardi-Goutierres	114100 ; 225750 610181 ; 610329 610333 ; 612952 615010 ; 615846	51
C1qA,B,C/ C1r,s/C2, 3,4a	AR	Lupus monogênico	216950 ; 217000 613652 ; 613783 614379 ; 614380	169147
DNASE1, 2,1L3	AD/AR	Lupus monogênico	614420	300345
ACP5	AR	SPENCDI	271550	1855
ISG15	AR	MSMD	616126	319563
USP18	AR	PTORCH2	617397	481665
POLA1	Recessiva ligada ao X	XLPDR	301030	163976
PNPT1	AR	Doença mitocondrial	614932	319514
NGLY1	AR	Doença mitocondrial	615273	404454

AD = autossômica dominante, AR = autossômico recessivo.

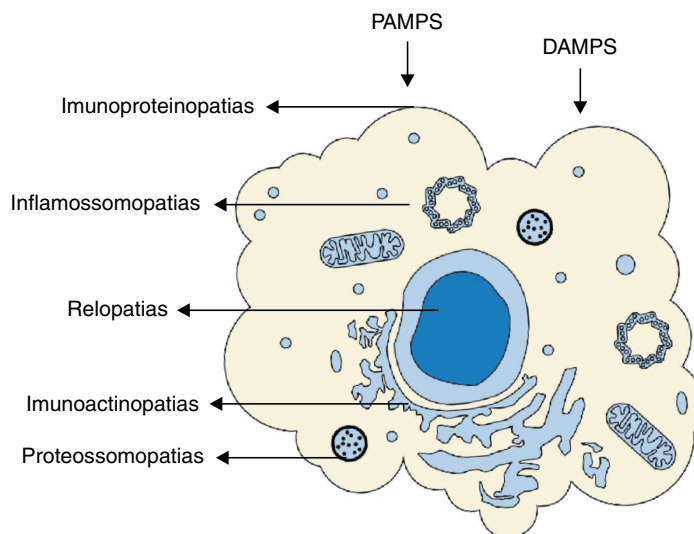


Figura 1

Figura ilustrativa do neutrófilo e componentes intracelulares. Os estímulos da imunidade inata através de DAMPs (Padrões Moleculares Associados a Perigo) e PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos) com as respectivas síndromes autoinflamatórias a depender do caminho imunológico hiperativado

clínica. Sugere-se ampla triagem clínica, laboratorial, imunológica e cautela na correlação genotípica e fenotípica, especialmente quando resultados duvidosos em painéis genéticos. O baixo número de relatos de casos na população brasileira reflete a necessidade de ampla divulgação e sinais de alerta para tais síndromes. Ressalta-se que parte considerável das síndromes inflamatórias sistêmicas não possui base genética.

Agradecimentos

A Douglas Amorim, pelo desenho da Figura 1.

Referências

1. Papa R, Picco P, Gattorno M. The expanding pathways of autoinflammation: a lesson from the first 100 genes related to autoinflammatory manifestations. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;120:1-44. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.11.001.
2. <https://www.omim.org/entry> [site na Internet]. Acessado em 26/04/2021.
3. <https://www.orpha.net/consor> [site na Internet]. Acessado em 26/04/2021.

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

Correspondência:

Leonardo Oliveira Mendonça

Email: leonardo.oliveira.mendonca@gmail.com

Repercussão da COVID-19 em crianças e adolescentes: nova inflamação multissistêmica ou desencadeamento da doença de Kawasaki?

*COVID-19 repercussion in children and adolescents:
a new multisystem inflammation or a Kawasaki disease trigger?*

Andréia Pepe Carneiro¹, Ana Carolina Macedo Gaiatto¹, Ana Luiza Moraes Ferraz¹,
Bruno Soubiê de Gáspari¹, Raphael Badessa Jacomini¹, Thaciane Alkmim Bibo¹,
Neusa Falbo Wandalsen²

RESUMO

A doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) teve início em dezembro de 2019 na China e rapidamente adquiriu grande importância epidemiológica, com um crescente número de casos e mortes no Brasil e no mundo. Entre os diversos estudos sobre a doença causada pelo SARS-CoV-2, foram relatados casos de crianças infectadas que apresentaram inflamação multissistêmica, mimetizando a doença de Kawasaki, o que instigou a possibilidade de uma associação entre esta e a COVID-19. O presente artigo de revisão visa destacar esta nova possibilidade diagnóstica, discutindo principalmente os sintomas, exames laboratoriais e a epidemiologia que podem diferenciar a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) como decorrente da COVID-19 ou desencadeante da doença de Kawasaki. O banco de dados eletrônico PubMed foi utilizado para a pesquisa de artigos originais e de revisão de 2020 e 2021, selecionados de acordo com critérios de atualidade e menção a descritores científicos como infecções por coronavírus, síndrome de linfonodos mucocutâneos e inflamação. A revisão dos sintomas da MIS-C e achados de exames laboratoriais relacionados à COVID-19 foi feita por meio de artigos com estudos realizados com mais de 10 pacientes. Entre os principais resultados obtidos tem-se a diferença entre a faixa etária e etnia acometidas, presença de sintomas gastrointestinais, mecanismos de lesão cardíaca envolvidos e alterações de exames laboratoriais na doença de Kawasaki e na MIS-C. Assim, a conclusão é que a MIS-C está relacionada à infecção prévia pelo SARS-CoV-2, compartilhando dos sintomas da doença de Kawasaki, sem atuar como um desencadeante desta doença.

Descritores: Infecções por coronavírus, síndrome de linfonodos mucocutâneos, inflamação, pediatria.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) arose in December 2019 in China and quickly assumed great epidemiological importance, with an increasing number of cases and deaths in Brazil and worldwide. Among the several studies on this disease, cases of children infected with SARS-CoV-2 who had multisystem inflammation, mimicking Kawasaki disease, were reported, which raised the possibility of an association between Kawasaki disease and COVID-19. This review article aims to highlight this new diagnostic possibility and mainly discusses the symptoms, laboratory tests, and epidemiology that may differentiate multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) as a result of COVID-19 or as a Kawasaki disease trigger. Original and review articles from 2020 and 2021 that were current and mentioned keywords such as coronavirus infections, mucocutaneous lymph node syndrome, and inflammation were selected from the electronic database PubMed. The review of MIS-C symptoms and laboratory findings related to COVID-19 was based on articles of studies that included more than 10 patients. The main results obtained were differences between the affected age group and ethnicity, presence of gastrointestinal tract symptoms, different mechanisms of cardiac injury involved, and changes in laboratory tests in Kawasaki disease and MIS-C. In conclusion, MIS-C is related to previous SARS-CoV-2 infection and leads to the same symptoms of Kawasaki disease, without acting as a trigger for this disease.

Keywords: Coronavirus infections, mucocutaneous lymph node syndrome, inflammation, pediatrics.

1. Centro Universitário FMABC, Medicina - Santo André, SP, Brasil.

2. Centro Universitário FMABC, Disciplina de Pediatria - Santo André, SP, Brasil.

Submetido em: 24/02/2021, aceito em: 25/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):56-65.

Introdução

A epidemia de uma síndrome respiratória aguda grave teve início em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Esta doença, responsável por pneumonias graves, tinha até então uma etiologia desconhecida, que mais tarde foi descoberta como resultado da infecção por um novo coronavírus (SARS-CoV-2), sendo nomeada doença de coronavírus 2019 (COVID-19). Ela disseminou-se rapidamente por toda a China, provavelmente a partir de um mercado de frutos do mar, e também por outros países e, por isso, eventualmente recebeu atenção mundial. O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus envelopado, de fita simples de RNA de sentido positivo não segmentado pertencente à família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales*¹.

As características clínicas da doença são muito variadas, desde uma apresentação assintomática, um resfriado comum, até uma pneumonia grave. Os sintomas mais frequentes são febre, tosse, dificuldade para respirar, cefaleia e mialgia². Nos neonatos, bebês e crianças, casos assintomáticos ou doença leve são mais comuns, sendo a febre e a tosse os sintomas mais recorrentes³.

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre de diversas formas. A mais comum acontece pela via aérea durante um contato próximo entre pessoas em que há eliminação de gotículas respiratórias contaminadas por meio de tosse, espirros ou até durante uma conversa, mas também há a forma por via indireta, por meio de fômites contaminados com o vírus⁴. Essas formas contribuíram para que, rapidamente, essa doença se espalhasse pelo mundo, fazendo com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse pandemia no dia 11 de março de 2020⁵. A quantidade de indivíduos confirmados com a COVID-19 tem aumentado exponencialmente, somando até o dia 11 de fevereiro de 2021 um total de 106.991.090 casos confirmados no mundo e um total de 2.347.015 mortes. Dentre esses, o Brasil é o terceiro país no mundo com a maior quantidade de casos, apresentando 9.599.565 casos confirmados e 223.520 mortes, atrás apenas dos Estados Unidos e da Índia⁶.

A grande quantidade de pessoas contaminadas com essa doença fez com que fossem observados diversos tipos de manifestações sistêmicas no organismo humano, chamando atenção, em especial, na faixa pediátrica, em que surgiram relatos de inflamação multissistêmica em crianças associada a infecção por SARS-CoV-2, imitando a doença de Kawasaki em alguns aspectos da apresentação clínica e do curso clínico⁷.

Os primeiros casos de doença de Kawasaki foram descritos como “síndrome mucocutânea febril aguda com envolvimento linfonodal e com descamação específica dos dedos das mãos e dos pés de crianças”, pelo Dr. Tomisaku Kawasaki, em 1967, no Japão⁸. A doença de Kawasaki é uma doença inflamatória aguda, de etiologia desconhecida e autolimitada. Apresenta-se como uma panvasculite, perdurando em torno de 12 dias, se não tratada. É mais incidente em crianças menores de 5 anos e acomete mais meninos⁹. A condição compromete os pequenos e médios vasos e os principais sintomas são febre, *rash* cutâneo, alterações de cavidade oral, edema de mãos e pés e linfadenopatia cervical. Se não for tratada, podem surgir complicações, como os aneurismas de artéria coronária e miocardites, condições mais severas em crianças menores¹⁰. O diagnóstico precoce da doença de Kawasaki é essencial para evitar complicações, mas é difícil de ser feito porque muitos pacientes apresentam sintomas atípicos ou formas incompletas da doença, e não há testes específicos para a doença, havendo, portanto, grande atraso na aplicação da abordagem terapêutica adequada^{10,11}. Embora a maioria das crianças recupere-se completamente, o isolamento social e o receio que os pais sentem em levar os filhos ao hospital contribuem para que o tratamento não seja realizado em tempo hábil, predispondo a complicações e levando à subnotificação dos casos¹¹.

A infecção por SARS-Cov-2 e a hiperinflamação subsequente acometem predominantemente crianças mais velhas e adolescentes de etnia afro-americana ou afro-caribenha, praticamente poupando a população infantil coreana e japonesa. Também comprometem o miocárdio, e apresentam leucopenia e níveis muito altos de peptídeo natriurético ventricular, características que divergem das encontradas em casos clássicos da doença de Kawasaki^{12,13}. Assim, apesar de muitos sintomas serem semelhantes, são necessários mais estudos para determinar se essa síndrome inflamatória multissistêmica relacionada com a COVID-19 é uma nova doença¹², ou se age como um gatilho inicial para o desenvolvimento da doença de Kawasaki¹¹, uma vez que muitas doenças que acometem a população pediátrica apresentam sintomas como febre, dilatação de vasos sanguíneos, erupção cutânea e vermelhidão da orofaringe, não guiando, isoladamente, a um diagnóstico específico¹³.

Diante do exposto, a importância epidemiológica da COVID-19, associada aos números significativos de casos e mortes no Brasil e no mundo, faz neces-

sário o aprofundamento dos estudos sobre esta doença para o melhor entendimento das repercussões clínicas geradas. Assim, o objetivo principal deste artigo é realizar uma revisão da literatura disponível, investigando a possível relação entre a síndrome inflamatória multissistêmica da infância e a COVID-19, devido ao surgimento de relatos de manifestações da doença de Kawasaki em crianças infectadas por SARS-CoV-2.

Revisão e discussão

A COVID-19 é capaz de provocar reações inflamatórias em vários órgãos, além de poder causar erupções cutâneas nas extremidades dos membros, que é semelhante à clínica da doença de Kawasaki¹⁴. Além disso, também leva a febre alta (38-40 °C), conjuntivite, edema periférico e dor generalizada nas extremidades, com sintomas gastrointestinais significativos e complicações mais graves, como choque vasoplégico e necessidade de ventilação mecânica para estabilização cardíaca, que também podem estar presentes na doença de Kawasaki¹⁵. Um relato de caso sobre esse assunto publicado no Reino Unido mostrou 8 crianças com choque, altos índices inflamatórios e diferentes tipos de comprometimento cardiológico, características semelhantes à doença atípica de Kawasaki. Dessas, 4 crianças tiveram exposição familiar à doença coronavírus 2019¹⁵. Já na Itália, um estudo de coorte observacional mostrou que de 10 crianças analisadas, 8 testaram positivo para SARS-CoV-2 e todas apresentaram acometimento miocárdico e características da síndrome de ativação macrofágica. Embora os pacientes preenchessem os critérios para doença de Kawasaki típica e atípica, suas características clínicas e bioquímicas diferiam da coorte de pacientes com doença de Kawasaki observados entre o período de janeiro de 2015 a fevereiro de 2020¹⁶.

Seguindo a ideia de diferenças clínicas e bioquímicas notadas entre a doença de Kawasaki e a reação inflamatória provocada pela COVID-19, um estudo discutiu a hipótese de uma nova doença inflamatória sistêmica pós-infecção por SARS-CoV-2 relacionada a uma excessiva resposta imune adaptativa, ao invés de uma forma da doença de Kawasaki causada por SARS-CoV-2, colocando em cheque a relação entre as duas doenças e os nomes que se tem usado, como *Kawasaki-like syndrome*, *Kawasaki-like disease* e *Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome*. Neste estudo, foi argumentado que, em contraste com

a doença de Kawasaki clássica, a inflamação sistêmica após a infecção por SARS-CoV-2 afeta crianças mais velhas e adolescentes e, entre os achados interessantes, observa-se que os pacientes com formas graves são menos comumente caucasianos do que a frequência esperada em sua população em geral (muitos deles de etnia afro-americana ou afro-caribenha). O comprometimento miocárdico é uma marca registrada do estado hiperinflamatório causado pela SARS-CoV-2, enquanto os aneurismas coronários são a marca registrada da doença de Kawasaki¹².

O serviço de saúde do Reino Unido fez uma publicação em que foram descritas algumas características para possibilitar a definição de um caso como possível situação de síndrome inflamatória multissistêmica, podendo ou não ter critérios parciais ou completos para a doença de Kawasaki. Dentre essas características, tem-se crianças que apresentam febre persistente e sinais de inflamação, inclusive laboratorialmente com linfopenia, neutrofilia e PCR elevado, além de evidências de acometimento de um ou mais órgãos, provocando disfunções cardíacas, renais, respiratórias, gastrointestinais e choque. Essas alterações, excluindo-se evidência de infecções bacterianas recentes, a exemplo de choque tóxico estafilocócico ou estreptocócico, e somadas ao fato de que a maioria das crianças estudadas apresentaram teste de anticorpos positivos para SARS-CoV-2, são fortemente sugestivas de associação entre esta síndrome multissistêmica e a infecção recente pelo SARS-CoV-2¹⁷.

Um estudo observacional na França analisou 21 pacientes pediátricos, sendo que 11 destes preencheram completamente os critérios da doença de Kawasaki, segundo o critério da *American Heart Association*, enquanto 10 preencheram de forma incompleta. Todos apresentaram sintomas gastrointestinais. A idade média foi de 7,9 anos (3,7-16,6 anos). Destes, 12 (57%) pacientes têm etnia sub-Saariana ou afro-caribenha. A miocardite foi diagnosticada em 16 (76%) dos pacientes. De acordo com o próprio estudo, as características dos pacientes reportados diferem daqueles com a doença clássica de Kawasaki e a comparação é feita por meio de uma tabela. Os pacientes com a doença clássica de Kawasaki costumam ter entre 6 meses e 5 anos, enquanto os que têm a síndrome inflamatória multissistêmica da criança (MIS-C) relacionada ao COVID-19 têm entre 4-17 anos e, nesse estudo em questão, a média de idade foi de 7,9 anos; sintomas gastrointestinais são incomuns na forma clássica, enquanto na MIS-C é

comum, sendo que 100% dos pacientes em questão apresentaram sintomas gastrointestinais; a incidência de miocardite com disfunção ventricular é menos de 1% na Kawasaki clássica, enquanto na MIS-C é mais comum e o estudo apresentou uma taxa de acometimento de 76%; para finalizar, a doença clássica tem como população de risco asiáticos e caucasianos, enquanto a MIS-C acomete mais afrodescendentes¹⁸. Esse estudo em questão reforça o que foi dito anteriormente sobre a hipótese de uma nova doença inflamatória sistêmica pós-infecção por SARS-CoV-2 ao invés de uma forma da doença de Kawasaki causada por SARS-CoV-2.

É importante ressaltar que esta não é a primeira vez que um vírus da família coronavírus foi implicado como possível desencadeador da fisiopatologia da doença de Kawasaki. No ano de 2005, um novo coronavírus, denominado New Haven (HCoV-NH), foi identificado por um grupo de estudiosos de New Haven (CT, EUA), e o patógeno estava presente nas secreções respiratórias de 8 das 11 crianças com a doença de Kawasaki. Todavia, assim como atualmente, essa hipótese nunca se confirmou¹⁹. Portanto, a discussão atual é de que há uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica relacionada a COVID-19 e que apresenta alguns sintomas da doença de Kawasaki, mas que não deve ser considerada uma doença similar, já que diferem em critérios laboratoriais, faixa etária prevalente, etnia acometida e mecanismos de injúria ao coração.

A carência de estudos ainda faz com que não se tenha clareza quanto à fisiopatologia da MIS-C. Acredita-se que seja a consequência de uma resposta imunológica exacerbada ou mal adaptada do hospedeiro infectado, na qual a primeira linha de defesa contra a infecção, ao invés de desencadear uma resposta imune rápida e bem coordenada, gera um mecanismo desregulado e excessivo, promovendo a hiperinflamação²⁰. Estudos que investigaram esta resposta inflamatória exacerbada como a principal causa de mortalidade pelo SARS-CoV-2 encontraram uma associação com uma síndrome clínica conhecida como tempestade de citocinas²¹. Nesta síndrome, após a infecção viral há indução da produção de baixos níveis de citocinas antivirais e elevada produção de citocinas inflamatórias (TNF, IL-1, IL-6, IL-10 e interferon- γ) que, além de estarem associadas à ativação das cascatas de coagulação, do complemento e da liberação de quinonas inflamatórias²², também estão relacionadas com a redução do número total de linfócitos, afetando a imunidade inata e a adquirida²³.

Uma reação imunossupressora também é observada como consequência da liberação de ferritina pelos macrófagos, intimamente relacionada à tempestade de citocinas. Isso porque a ferritina inibe a proliferação de células mieloides e linfócitos T e B²⁴, comprometendo ainda mais os mecanismos de defesa do organismo e agravando a inflamação. Dessa forma, dada a provável fisiopatologia, os critérios para o diagnóstico clínico de MIS-C são compartilhados com uma série de outras doenças inflamatórias, entre elas, a doença de Kawasaki, a sepse, a síndrome de ativação macrófaga e HLH secundária.

Os sinais e sintomas desencadeados pela síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica relacionada à COVID-19 foram objeto de investigação de uma série de estudos (Tabela 1).

Em relação a estes, nota-se amplo e variável espectro de possibilidades sintomáticas, dentre elas o estado febril persistente com exames laboratoriais pró-inflamatórios elevados, sendo este um dos importantes padrões clínicos presentes nos casos por todo o mundo⁴⁴. Apesar de importante, o padrão febril, assim como outras características sintomáticas que serão discutidas a seguir, não é exclusivo da MIS-C relacionada à COVID-19, já que a doença de Kawasaki também pode expressar manifestações cardiovasculares, cutâneas, respiratórias e sistêmicas, tornando o diagnóstico, tanto de uma quanto de outra, complicado.

Nos casos de MIS-C relacionada à COVID-19, descritos na Tabela 1, os acometimentos cardiovasculares são muito importantes tanto por serem extremamente frequentes, quanto pelo quadro clínico em si, que envolve miocardite aguda frequentemente acompanhada de choque e disfunção miocárdica, a qual pode levar à falência tanto renal quanto respiratória⁴⁴. Os aneurismas de coronárias constituem importante fator para suspeita de diagnóstico diferencial entre MIS-C e a doença de Kawasaki, uma vez que são muito mais frequentes e muito mais característicos na doença de Kawasaki. Esse quadro configura uma complicação da doença de Kawasaki, quando não tratada adequadamente, podendo haver ruptura da artéria, provocando infarto agudo do miocárdio e trombose¹¹.

Outro padrão importante de sintomas presentes nos casos de MIS-C são os gastrointestinais, a exemplo de vômitos, diarreias e dor abdominal. Vários estudos estabeleceram correlações entre os sintomas e a idade dos pacientes acometidos, sendo possível notar que, assim como a febre, os sintomas relacio-

Tabela 1
Principais características demográficas e manifestações clínicas de MIS-C associada à COVID-19

Autores	País	Período	n	Mediana de idade (intervalo)	Sexo masculino	Detecção do SARS-CoV-2		Sintomas						Con-junti-vite
						RT-PCR	Soro-gias	Febre	Res-pira-tórios	Gastro-intes-tinais	Cardio-vascu-lares	Neu-roló-gicos	Rash cutâneo	
Webb K, et al. ²⁵	África do Sul	04/06/20–24/07/20	23	6.59 (4.75-8.43)	17 (73)	4 (17)	NA	23 (100)	10 (43)	15 (65)	21 (91)	5 (22)	20 (87)	15 (65)
Moraleda C, et al. ²⁶	Espanha	01/03/20–01/06/20	31	7.6 (4.5-11.5)	18 (58)	17 (55)	19 (91)	30 (97)	11 (36)	27 (87)	15 (48)	6 (21)	21 (67)	21 (67)
Godfred-Cato S, et al. ³⁹	Estados Unidos	02/03/20–18/07/20	570	8 (4-12)	316 (55.4)	302 (53)	263 (46)	570 (100)	359 (63)	518 (91)	493 (86)	218 (38)	315 (55)	276 (48)
Feldstein LR, et al. ³⁵	Estados Unidos	15/03/20–20/05/20	186	8.3 (3.3-12.5)	115 (62)	73 (39)	58 (31)	186 (100)	NA	171 (92)	149 (80)	22 (12)	110 (59)	103(55)
Dufort EM, et al. ³⁶	Estados Unidos	01/03/20–10/05/20	99	0-5 anos: 31 (31) 6-12 anos: 42 (42) 13-20 anos: 26 (26)	53 (54)	50/98 (51)	76/77 (99)	99 (100)	40 (40)	79 (80)	11 (11)	30 (30)	59 (60)	55 (56)
Miller J, et al. ⁴²	Estados Unidos	18/04/20–22/05/20	44	7.3 (0.58-20)	20 (45)	15 (34)	31/32 (97)	44 (100)	11 (25)	37 (84)	22 (50)	13 (29)	31 (70)	23 (52)
Capone CA, et al. ³⁷	Estados Unidos	17/04/20–13/05/20	33	8.6 (2.2-17)	20 (61)	33 (100)	30(91)	33 (100)	17 (52)	32 (97)	25 (76)	19 (58)	21 (64)	NA
Kaushik S, et al. ⁴⁰	Estados Unidos	23/04/20–23/05/20	33	10 (6-13)	20 (61)	11 (33)	27 (81)	31 (93)	11 (33)	21 (63)	21 (63)	4 (12)	14 (42)	12 (36)
Lee PY, et al. ⁴³	Estados Unidos	17/03/20–06/06/20	28	9 (0.1-17)	16 (57)	17 (61)	18/19 (95)	28 (100)	14 (50)	15 (54)	15 (54)	NA	10 (36)	16 (57)
Cheung EW, et al. ³⁸	Estados Unidos	18/04/20–05/05/20	17	8 (1.8-16)	8 (47)	8 (47)	9 (52)	17 (100)	7 (41)	15 (88)	13 (76)	8 (47)	12 (71)	11 (65)

MIS-C = Síndrome inflamatória multisistêmica da criança, NA = não avaliado.

Tabela 1 – *continuação*

Principais características demográficas e manifestações clínicas de MIS-C associada à COVID-19

Autores	País	Período	n	Mediana de idade (intervalo)	Sexo masculino	Detecção do SARS-CoV-2		Sintomas							N (%)
						RT-PCR	Soro-gias	Febre	Res-pira-tórios	Gastro-intes-tinais	Cardio-vascu-lares	Neu-roló-gicos	Rash cutâneo	Con-junti-vite	
Riollano-Cruz M, et al. ⁴¹	Estados Unidos	24/04/20–15/05/20	15	12 (3-20)	11 (73)	7 (47)	15 (100)	15 (100)	3 (20)	13 (87)	13 (87)	4 (26)	7 (47)	4 (27)	
Belot A, et al. ²⁹	França	01/03/20–17/05/20	108	8 (5-11)	53 (49)	28 (26)	42 (39)	NA	46 (43)	NA	76 (70)	NA	66 (61)	NA	
Toubiana J, et al. ¹⁸	França	27/04/20–11/05/20	21	7.9 (3.7-16.6)	9 (43)	8 (38)	19 (90)	21 (100)	NA	21 (100)	16 (76)	6 (29)	16 (76)	17 (81)	
Grimaud M, et al. ²⁷	França	15/04/20–27/04/20	20	10 (2.9–15)	10 (50)	12 (60)	15 (75)	20 (100)	NA	20 (100)	20 (100)	NA	10 (50)	6 (30)	
Pouletty M, et al. ²⁸	França	07/04/20–30/04/20	16	10 (4.7-12.5)	8 (50)	11 (69)	7/8 (87)	16 (100)	2 (12)	13 (81)	11 (69)	9 (56)	13 (81)	15 (94)	
Belhadjer Z, et al. ³⁰	França e Suíça	22/03/20–30/04/20	35	10 (1-16)	18 (51)	14 (40)	30 (86)	35 (100)	23 (65)	29 (83)	28 (80)	11 (31)	20 (57)	NA	
Verdoni L, et al. ¹⁶	Itália	01/01/20–20/04/20	10	7.25 (2.9-16)	7 (70)	2 (20)	8 (80)	10 (100)	NA	6 (60)	2 (20)	4 (40)	5 (50)	NA	
Davies P, et al. ³²	Reino Unido	01/04/20–10/05/20	78	11 (8-14)	52 (67)	17 (22)	9/10 (90)	78 (100)	NA	70 (90)	68 (87)	NA	35 (45)	23 (29)	
Whittaker E, et al. ³¹	Reino Unido	23/03/20–16/05/20	58	9 (5.7-14)	25 (43)	15 (26)	40/46 (87)	58 (100)	12 (21)	31 (53)	29 (50)	15 (26)	30 (52)	26 (45)	
Hameed S, et al. ³⁴	Reino Unido	14/04/20–09/05/20	35	11 (6-14)	27 (77)	NA	27/30 (90)	33 (94)	NA	30 (86)	21 (60)	NA	13 (37)	9 (26)	
Ramcharan T, et al. ³³	Reino Unido	10/04/20–09/05/20	15	8.8 (6.4-11.2)	11 (73)	2 (13)	12 (80)	15 (100)	8 (53)	13 (87)	9 (60)	4 (27)	NA	NA	

MIS-C = Síndrome inflamatória multissistêmica da criança, NA = não avaliado.

nados ao sistema gastrointestinal são extremamente prevalentes em todas as faixas etárias estudadas. O mesmo já não ocorre para os sintomas cardiovasculares, em que a miocardite, por exemplo, acomete, sobretudo, crianças com 10 ou mais anos de idade⁴⁴. Já na doença de Kawasaki, sintomas gastrointestinais tendem a manifestar-se quando se trata da forma atípica da doença, em que, dentre outras características clínicas, nota-se abdome agudo, pancreatite aguda e icterícia colestática⁸.

Os sintomas dermatológicos, como o *rash* cutâneo citado na Tabela 1, mas que também podem vir acompanhados de conjuntivite e de acometimento das membranas mucosas, diferentemente da febre e das manifestações gastrointestinais, afetam, principalmente, crianças menores, com menos de 5 anos de idade, ocorrendo em mais da metade dos casos de MIS-C relacionada à COVID-19, segundo alguns estudos⁴⁴. Quando há *rash* cutâneo em casos de doença de Kawasaki, este configura um dos critérios clínicos da forma típica da doença, juntamente com outras manifestações como eritema de lábios e de mucosa oral, alterações de extremidades e conjuntivite bilateral não exsudativa⁸.

Quando se trata dos sintomas respiratórios e neurológicos, a frequência de ocorrência é mais variável, não havendo um padrão pré-estabelecido a respeito de suas formas de apresentação. De maneira contrária à maioria dos demais sintomas presentes na Tabela 1, as manifestações respiratórias, quando presentes nos casos de MIS-C relacionada à COVID-19, tendem a ser mais leves ou moderadas. A própria infecção pelo SARS-CoV-2 na esfera pediátrica, quando comparada à infecção em adultos, é, de maneira geral, clinicamente menos exuberante, inclusive no acometimento do trato respiratório, já que as crianças podem apresentar tosse, dor de garganta, febre e diarreia, entretanto são sintomas leves na maioria dos casos^{44,45}.

Quanto aos exames laboratoriais, a maioria dos pacientes com MIS-C apresenta alterações sanguíneas, elevação de marcadores inflamatórios e de lesão cardíaca e alterações nos testes de função hepática. Em relação às alterações sanguíneas, observa-se que os pacientes apresentam, com maior frequência, linfocitopenia, neutrofilia, trombocitopenia, leucopenia, baixa contagem de hemácias, hipoalbuminemia, hiponatremia, aumento moderado de transaminases, redução de linfócitos *natural killers* e hipertrigliceridemia. Quanto aos marcadores de inflamação e lesão cardíaca, os pacientes exibiram aumento de prote-

ína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, D-dímero, fibrinogênio, ferritina, procalcitonina, interleucina 6, troponinas cardíacas, NT-Pro-BNP, BNP e peptídeo natriurético cerebral^{22,44-50}, sendo que deve haver aumento de, pelo menos, quatro marcadores inflamatórios⁴⁶. Além disso, alguns estudos sugerem aumento também de CPK, desidrogenase láctica e interleucina 10 e presença de proteinúria²², enquanto outros relacionam, ainda, aumento de interleucina 1 e 8⁴⁷ e de creatinina⁵⁰. O aumento de D-dímero em bebês é mais frequente do que em outras faixas etárias, e relaciona-se com maior gravidade do quadro nos recém-nascidos após COVID-19⁵⁰. O nível de marcadores inflamatórios, que tende a diminuir por volta do quarto ou quinto dia após a admissão hospitalar, correlaciona-se com a gravidade do quadro⁴⁴. Quanto às alterações hepáticas, observa-se uma elevação dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e de alanina aminotransferase (ALT), especialmente em lactentes⁵⁰. É possível observar que pacientes com MIS-C apresentam contagem de células brancas, número de neutrófilos e níveis de proteína C-reativa e troponina maiores do que os pacientes com a doença de Kawasaki. Além disso, diferente dos pacientes com doença de Kawasaki, os pacientes com MIS-C apresentam linfocitopenia, níveis normais ou reduzidos de plaquetas e aumento de ferritina sérica^{45,46}.

Conclusão

A doença denominada COVID-19, que teve início em dezembro de 2019, foi declarada como pandemia pela OMS em março de 2020 devido a sua rápida propagação pelo mundo, seja por contato direto ou indireto. A enorme quantidade de indivíduos contaminados e as diversas manifestações clínicas alertaram especialmente os pediatras que observaram crianças infectadas por SARS-CoV-2 com apresentação similar à doença de Kawasaki. Esta associação deve-se a reações inflamatórias que ocorrem em vários órgãos nas duas doenças citadas anteriormente, além do aparecimento de erupções cutâneas nas extremidades dos membros, febre alta, conjuntivite e complicações graves como choque vasoplégico. Contudo, estudos mais recentes mostram que existe uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica relacionada a posterior infecção por COVID-19, provavelmente devido a uma resposta exacerbada de origem imunológica mediada por anticorpos, com apenas alguns dos sintomas da doença de

Kawasaki, não indicando uma forma desta doença, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Algumas diferenças entre estas síndromes são: a MIS-C costuma atingir crianças mais velhas e adolescentes, além de apresentar comprometimento miocárdico devido ao estado hiperinflamatório, enquanto na doença de Kawasaki há aneurismas coronarianos como resposta às acentuadas reações inflamatórias. Além disso, um outro estudo comparativo entre a doença de Kawasaki clássica e a MIS-C revelou algumas particularidades na apresentação da doença inflamatória multissistêmica, como: presença de sintomas gastrointestinais, miocardite com disfunção ventricular e maior acometimento da população afrodescendente. Outros estudos, ainda, discorrem acerca das discrepâncias que ocorrem nestas duas síndromes com relação a parâmetros sanguíneos, bioquímicos e marcadores cardíacos e inflamatórios.

Independentemente da associação da doença de Kawasaki com a infecção pelo COVID-19, é fundamental o reconhecimento, principalmente por parte dos pediatras, de sintomas como febre persistente, exantema, linfadenopatia, hiperemia conjuntival, diarreia e dores abdominais, como sendo, possivelmente, pertencentes a um quadro de vasculite pediátrica aguda rara, no intuito de realizar o encaminhamento especializado desses pacientes para que recebam cuidados intensivos. Para tanto, busca-se, neste artigo de revisão, enfatizar a importância desta doença em crianças e adolescentes com relação ao diagnóstico precoce para prevenir sua progressão, além de levar ao conhecimento das mães e dos médicos sobre suas repercussões clínicas, já que se trata de uma síndrome até então recente.

Agradecimentos

Agradecemos à Disciplina de Pediatria do Centro Universitário FMABC, pelos valiosos ensinamentos e pela oportunidade oferecida.

Referências

- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667-3. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32340833; PMCID: PMC7142680.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
- Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32166607; PMCID: PMC7090728.
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? [Internet]. Who.int. 2020. Acessado em: 26/12/2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-how-is-covid-19-transmitted>.
- UNA-SUS. Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus [Internet]. Gov.br. 2020. Acessado em: 26/12/2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>.
- WHO. WHO Coronavirus Disease Dashboard [Internet]. Acessado em: 22/01/2021. Disponível em: <http://<https://covid19.who.int/>>
- Simpson JM, Newburger JW. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children in Association with COVID-19. *Circulation*. 2020 Jun 11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048726. Epub ahead of print. PMID: 32525700.
- Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):102. doi: 10.1186/s13052-018-0536-3. PMID: 30157897; PMCID: PMC6116535.
- Doença de Kawasaki [Internet]. Hospital Sabará. Acessado em: 22/01/2021. Disponível em: <https://www.hospitalinfantisabara.org.br/sintomas-doencas-tratamentos/doenca-de-kawasaki/>.
- Jindal AK, Paliana RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Oct;15(10):1089-104. doi: 10.1080/1744666X.2019.1659726. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31456443.
- Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacol Res*. 2020 Sep;159:104951. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951. Epub 2020 May 25. PMID: 32464327; PMCID: PMC7247462.
- Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020 Jun;6(2):e001333. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001333. PMID: 32611651; PMCID: PMC7425186.
- Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):453-4. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5. PMID: 32546853; PMCID: PMC7296515.
- Jiao FY. Kawasaki disease - a new manifestation of COVID-19 in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020 Jul;22(7):677-8. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2005117. PMID: 32669159; PMCID: PMC7389629.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Epub 2020 May 7. PMID: 32386565; PMCID: PMC7204765.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
- Berezin E. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (síndrome associada temporalmente ao covid-19) [Internet]. Sociedade de Pediatria de São Paulo. 2020. Acessado em: 22/01/2021. Disponível em: <http://<https://www.spsp.org.br/2020/05/19/sindrome-inflamatoria-multissistemica-pediatria/>
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020 Jun 3;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094. PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.

19. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005 Feb 15;191(4):499-502. doi: 10.1086/428291. Epub 2005 Jan 14. PMID: 15655771; PMCID: PMC7199489.
20. Alunno A, Carubbi F, Rodríguez-Carrio J. Storm, typhoon, cyclone or hurricane in patients with COVID-19? Beware of the same storm that has a different origin. *RMD Open*. 2020 May;6(1):e001295. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001295. PMID: 32423970; PMCID: PMC7299508.
21. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):529-39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x. Epub 2017 May 2. PMID: 28466096; PMCID: PMC7079893.
22. Junior HS, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisenkraft AP, Carvalho VELD, Schwartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Sep 11. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.004. Epub ahead of print. PMCID: PMC7486073.
23. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 May 1;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827. PMID: 32425950; PMCID: PMC7205903.
24. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008;30(1-2):84-9. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003. PMID: 18191543.
25. Webb K, Abraham DR, Faleye A, McCulloch M, Rabie H, Scott C; Cape Town MIS-C-Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in South Africa. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):e38. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30272-8. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835654; PMCID: PMC7442431.
26. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 25;ciaa1042. doi: 10.1093/cid/ciaa1042. Epub ahead of print. PMID: 32710613; PMCID: PMC7454331.
27. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 1;10(1):69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8. PMID: 32488505; PMCID: PMC7266128.
28. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaux N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):999-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32527868; PMCID: PMC7299653.
29. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*. 2020 Jun;25(22):2001010. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010. PMID: 32524957; PMCID: PMC7336112.
30. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):429-436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Epub 2020 May 17. PMID: 32418446.
31. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.
32. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):669-677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. Epub 2020 Jul 9. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul 17;:PMID: 32653054; PMCID: PMC7347350.
33. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020 Oct;41(7):1391-401. doi: 10.1007/s00246-020-02391-2. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32529358; PMCID: PMC7289638.
34. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, Santos RMF, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiology*. 2021 Jan;298(1):E1-E10. doi: 10.1148/radiol.2020202543. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32584166; PMCID: PMC7769068.
35. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-6. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598831; PMCID: PMC7346765.
36. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598830; PMCID: PMC7346766.
37. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatr*. 2020 Sep;224:141-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32553873; PMCID: PMC7293762.
38. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):294-6. doi: 10.1001/jama.2020.10374. PMID: 32511676; PMCID: PMC7281352.
39. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 14;69(32):1074-80. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2. PMID: 32790663; PMCID: PMC7440126.
40. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020 Sep;224:24-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32553861; PMCID: PMC7293760.
41. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Reed J, Posada R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol*. 2020 Jun 25;1002/jmv.26224. doi: 10.1002/jmv.26224. Epub ahead of print. PMID: 32584487; PMCID: PMC7361761.
42. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1571-4.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.079. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32505742; PMCID: PMC7270806.

43. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):5942-50. doi: 10.1172/JCI141113. PMID: 32701511; PMCID: PMC7598077.
44. Malviya A, Mishra A. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome: An Emerging Disease with Prominent Cardiovascular Involvement-A Scoping Review. *SN Compr Clin Med*. 2021 Jan 7:1-12. doi: 10.1007/s42399-020-00650-0. Epub ahead of print. PMID: 33437929; PMCID: PMC7790313.
45. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021 Jan;41(1):19-32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33219837; PMCID: PMC7680080.
46. Feng Z, Bao Y, Yang Y, Zheng Y, Shen K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Investig*. 2020 Dec 28;4(4):257-62. doi: 10.1002/ped4.12225. PMID: 33376953; PMCID: PMC7768297.
47. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov;39(11):e340-e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888. PMID: 32925547.
48. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep;26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262.
49. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Aug 11:S1526-0542(20)30117-2. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001. Epub ahead of print. PMID: 32891582; PMCID: PMC7417920.
50. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct;55(10):2565-75. doi: 10.1002/ppul.24991. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32725955.

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

Correspondência:
Andréia Pepe Carneiro
E-mail: andreia.carneiro@aluno.fmabc.net

Papel do imunometabolismo, receptores *Toll-Like* e ECA 2 na COVID-19

Role of immunometabolism, Toll-Like receptors, and ACE-2 in COVID-19

Simone Cristina Soares Brandão^{1,2}, Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi^{1,2},
Lúcia Helena de Oliveira Cordeiro¹, Débora Nóbrega de Lima³, Camila de Holanda Medeiros³,
João Paulo Vieira e Silva de Albuquerque⁴, Maria Eduarda Lins Arraes Ramos⁴,
Romero Carvalho Coimbra Albêlo³, Maria Fernanda Peixoto Matos⁴,
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho⁵⁻⁶

RESUMO

No combate à infecção pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), o organismo se utiliza de mecanismos da imunidade inata, dentre eles os receptores *Toll-Like* (TLR), responsáveis pela sinalização da inflamação através da liberação de mediadores químicos e recrutamento de células imunitárias. Na patologia causada pela doença do SARS-CoV-2 2019 (COVID-19), ganha especial importância o TLR-4, visto que a sua estimulação exacerbada vem sendo relacionada ao estado hiperinflamatório em fases avançadas da COVID-19. Outro receptor que desempenha um papel primordial na infecção pelo SARS-CoV-2, servindo como porta de entrada para o vírus e progressão da doença, é a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), cuja ligação com a proteína S viral causa desregulação de vários sistemas fundamentais para a homeostase, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Pacientes com doenças cardiometabólicas como obesidade, diabetes, aterosclerose e hipertensão vêm sendo classificados como alto risco para desenvolver as formas graves da COVID-19, visto que o estado inflamatório, já existente nessas doenças, pode ser agravado pelo desequilíbrio metabólico causado pelo SARS-CoV-2. A elucidação desses e de outros mecanismos relacionados à fisiopatologia da COVID-19 é imprescindível para uma melhora na estratificação de risco, nas escolhas terapêuticas e no prognóstico desses pacientes. Desta forma, nesta revisão objetivamos discutir as relações entre TLR-4, ECA 2, doenças cardiometabólicas, infecção pelo SARS-CoV-2 e gravidade da COVID-19.

Descritores: SARS-CoV-2, COVID-19, receptor *Toll-Like* 4, enzima conversora de angiotensina 2, obesidade, aterosclerose, hipertensão.

ABSTRACT

In the fight against the infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the body uses mechanisms from the innate immune system, such as Toll-Like receptors (TLR), responsible for inflammation signaling through release of chemical mediators and recruitment of immune cells. In the disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19), TLR-4 assumes special importance because its exacerbated stimulation has been related to a hyperinflammatory state in advanced stages of COVID-19. Another receptor that plays a major role in SARS-CoV-2 infection, serving as a gateway to the virus and impacting disease progression, is angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2), whose binding to the viral S protein causes dysregulation of several key systems for homeostasis, such as the renin-angiotensin-aldosterone system. The elucidation of these and other mechanisms related to the pathophysiology of COVID-19 is essential for an improvement in risk stratification, therapeutic choices, and prognosis for these patients. Thus, we aimed to discuss in this review the relationships between TLR-4, ACE-2, cardiometabolic diseases, SARS-CoV-2 infection, and severity of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Toll-Like receptor 4, angiotensin-converting enzyme 2, obesity, atherosclerosis, hypertension.

1. Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

2. Pós-Graduação do Programa de Cirurgia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

3. Graduandos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

4. Graduandos da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil

5. Professor Titular da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

6. Pós-Graduação em Saúde Translacional e da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Submetido em: 15/03/2021, aceito em: 25/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):66-78.

Introdução

Os catastróficos efeitos da pandemia causada pela doença do SARS-CoV-2 2019 (COVID-19) concentraram os esforços do campo científico no estudo da fisiopatologia referente à infecção pelo vírus, seus efeitos sobre o organismo, seus fatores de risco e a resposta imune envolvida nesse processo¹.

Nesse contexto, o reconhecimento dos mecanismos de entrada do vírus, como os receptores *Toll-Like* 4 (TLR-4) e enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) tem grande importância para a compreensão da síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Ademais, a interação desses receptores com os fatores de risco tem grande impacto na mortalidade de pacientes que venham a desenvolver a doença^{2,3}.

Desde dezembro de 2019, com o início da descrição dos primeiros casos, a presença de doenças crônicas vasculares e/ou metabólicas, como obesidade, diabetes, aterosclerose, hipertensão, além de idade avançada e sexo masculino, tem sido descrita como fator de risco clássico³.

Mais recentemente, com o surgimento de novas variáveis, uma faixa etária mais jovem associada à obesidade tem se destacado⁴. Além de novas variantes, uma provável suscetibilidade genética tem se revelado como fatores de pior prognóstico nas formas graves da COVID-19^{3,4}.

O surgimento constante de novas evidências leva à construção de diferentes hipóteses e levantam mais questionamentos, dentre eles: (a) quais mecanismos o SARS-CoV-2 utiliza para infectar o organismo; (b) qual a relação entre os receptores TLR-4 e ECA 2 e as manifestações típicas da doença; (c) por que os fatores de risco favorecem um prognóstico mais reservado^{2,3}.

Certamente, a imunometabiologia tem um papel relevante na resposta inflamatória do hospedeiro, e esse artigo se dispõe a discutir os principais mecanismos envolvidos nesse processo.

O papel dos receptores *Toll-Like* e da imunidade inata na COVID-19

Com a finalidade de diferenciar o que é próprio do que não é próprio e manter a homeostasia, o sistema imunológico age através de mecanismos inatos e adaptativos³. Dentre os mecanismos inatos, estão as barreiras físicas, químicas e biológicas, além de células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos, células

dendríticas e células *natural killer* – NK), mastócitos e proteínas sanguíneas (sistema complemento e citocinas)³.

Para efeito didático, pode-se dizer que o sistema imune inato constitui a primeira linha de avaliação do organismo do que pode ou não ser tolerado. Isso se dá por meio do reconhecimento de determinados padrões moleculares e construindo uma resposta imunológica rápida através da produção e liberação de interferons, citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias quando algum agente é identificado como estranho à homeostase^{3,5}.

Nesse contexto, os receptores *Toll-Like* (TLR) – da imunidade inata – constituem uma classe de receptores de reconhecimento de padrões (RRPs). Eles se mostram particularmente importantes na ligação e reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e na subsequente ativação da resposta inflamatória. Estão universalmente presentes na membrana ou interior das células imunitárias, principalmente macrófagos, neutrófilos e células dendríticas⁵.

É importante frisar que os TLR não reconhecem antígenos específicos, mas sim um padrão de moléculas proteicas comumente presentes na superfície de micro-organismos, os PAMPs, e cuja finalidade é tentar deter uma infecção potencial inicial⁵. Atualmente, já foram identificados mais de 10 tipos de TLR, dentre os quais se destaca o receptor TLR-4. Esse receptor atua no início e na progressão de diversas doenças inflamatórias e infecciosas, além de se ligar fortemente com a glicoproteína *Spike* do SARS-CoV-2, quando comparado a outros TLR^{2,6}.

A interação entre um TLR e um PAMP desencadeia uma cascata de mecanismos intracelulares. O resultado dessa ativação pode ser a expressão de genes inflamatórios para combater os agentes infecciosos⁵. Embora cada TLR tenha sua via de sinalização intrínseca e induza uma resposta biológica específica contra determinados patógenos, é importante entender os artifícios comuns relacionados à ativação dos TLR⁶.

De maneira geral, os TLR possuem domínios extra e intracelulares. Os domínios extracelulares são regiões ricas em leucina que interagem com os PAMPs, enquanto os domínios intracelulares ou citoplasmáticos são homólogos aos domínios de sinalização dos receptores de interleucina-1 (IL-1R) recebendo a designação de domínio Toll/ Interleucina-1 (TIR)⁷.

A ativação dos TLR pela associação a um PAMP age no nível do domínio TIR, recrutando proteínas ativadoras como a MyD88. Essa proteína, por sua vez, age liberando Fator Nuclear κ B (NF- κ B), o qual é translocado para o núcleo, onde regula-se a expressão de genes relacionados à resposta imune e inflamatória. Dentre esses, temos genes para citocinas, interferons e interleucinas, genes para contrabalancear os processos de apoptose e morte celular e genes que regulam a proliferação e sobrevivência celular⁷.

Os TLR presentes nas membranas plasmáticas (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 e TLR-6) possuem domínio extracelular e intracelular, enquanto os receptores encontrados nos endossomos (TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9 e TLR-10) possuem domínio intracelular⁶.

Receptor Toll-Like 4 e recepção do SARS-CoV-2 no organismo

O TLR-4 é um dos RRP's mais estudados na atualidade. Além de reconhecer inúmeros PAMPs, identificam-se padrões moleculares associados a danos (DAMPs) resultantes da apoptose, ou morte celular e da injúria tecidual causada, por exemplo, por uma infecção viral^{2,8}.

Outra característica interessante do TLR-4 é que a sua presença não se limita aos macrófagos e aos monócitos do sistema imune, estendendo-se às células de outros tecidos. No pulmão, por exemplo, o TLR-4 pode estar presente nos pneumócitos tipo I e II, nas células do epitélio brônquico e nos macrófagos respiratórios. Já no coração, o TLR-4 se expressa nos cardiomiócitos, nos fibroblastos e nos macrófagos cardíacos².

Como já explicado anteriormente, a ativação do TLR-4 pelo reconhecimento de determinados padrões moleculares gera uma resposta inflamatória exacerbada através da liberação de mediadores químicos². Existem duas vias de sinalização envolvendo o TLR-4. Uma delas é a via regular, que culmina na liberação do NF- κ B e na subsequente transcrição de genes para expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, especialmente Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Interleucina 1 (IL-1 β) e Interleucina 6 (IL-6). A outra é a via alternativa, que utiliza os adaptadores TRIF (do inglês *TIR-domain containing adapter-inducing IFN- β*) e TRAM (*TRIF-related adaptor molecule*) e resulta na liberação de Interferon tipo 1 (IFN-1)².

A via regular também pode ser chamada de via MyD88 dependente e apresenta uma resposta

inflamatória mais intensa, formando a “tempestade de citocinas”. Já a via alternativa seria MyD88 independente, cursando com uma resposta inflamatória moderada².

Estudos demonstraram que o receptor TLR-4 é o TLR que forma a ligação proteína-proteína mais forte com a glicoproteína *Spike* (proteína S) do SARS-CoV-2. Isso pode estar relacionado aos mecanismos de infecção do organismo pelo SARS-CoV-2 e à inflamação generalizada que ocorre nos estágios mais avançados da COVID-19^{2,8}.

É importante lembrar, no entanto, que a proteína S do SARS-CoV-2 liga-se fortemente também à ECA 2. Tal informação vem sendo bem explorada no estudo da fisiopatologia do COVID-19, inclusive na relação entre TLR-4 e ECA 2^{2,8}.

Acoplamento do vírus e relação do receptor Toll-Like 4 com ECA 2

O SARS-CoV-2 liga-se aos receptores humanos de ECA 2 através da proteína viral *Spike*, inserindo seu material genético dentro das células hospedeiras e iniciando o processo de replicação viral³. Ao entrar no corpo, o coronavírus infecta os tecidos ricos em ECA 2 (pulmão, epitélio do intestino delgado e endotélio vascular), precipitando os sintomas virais comuns (febre, tosse seca, fadiga e até sintomas gastrointestinais) decorrentes da dominância da patogenicidade viral³.

Neste momento, a doença pode ter um curso benigno e autolimitado, pela contenção por macrófagos, monócitos, citocinas e linfócitos B e T primários, ou evoluir para a fase pulmonar e inflamatória, quando há uma resposta imunológica e inflamatória disfuncional e exacerbada. Essa última pode guardar uma relação com os TLRs, especialmente o TLR-4^{3,8}.

Aboudounya e Heads mostraram em um artigo de revisão que, em pacientes com COVID-19, a expressão de TLR-4 e de seus mediadores químicos encontrava-se significativamente aumentada em células sanguíneas mononucleares quando comparada a indivíduos saudáveis. Além disso, a maior liberação de DAMPs pela lise e morte celular causada pela infecção viral é descrita como um outro possível mecanismo de ativação dos TLR-4, principalmente nos pulmões e no coração. Isso acaba por influenciar a ocorrência de processos de inflamação e fibrose².

A ativação dos TLR-4, no entanto, não é totalmente maléfica. Ela se mostra importante na liberação,

principalmente, de interferon tipo β (IFN- β), que age reduzindo a inflamação cardíaca e a replicação viral. Todavia, a hiperestimulação deste receptor pode levar a um estado inflamatório grave, como citado anteriormente².

Ainda em sua revisão, Aboudounya e Heads propuseram um modelo em que o SARS-CoV-2 infecta primeiramente o epitélio pulmonar, através da ligação entre a proteína S viral e o receptor ECA 2 presentes nos pneumócitos tipo II. Esse processo leva à apoptose e morte celular, à diminuição da produção de surfactante nos alvéolos pulmonares e ao comprometimento do sistema respiratório, podendo causar, em estágios mais avançados, a SRAG².

Logo em seguida, há a ativação do TLR-4 por dois mecanismos: (a) o acoplamento do vírus ao domínio extracelular do TLR-4; (b) a liberação de DAMPs provenientes da injúria tecidual. O SARS-CoV-2, ao se acoplar ao TLR-4, pode gerar um aumento da expressão de ECA 2, infectar diretamente a célula, ou aumentar a ativação da via de sinalização MyD88 dependente, pró-inflamatória, em detrimento da MyD88 independente, a qual libera IFN- β e possui função antiviral e cardioprotetora².

A estimulação do TLR-4 pelos DAMPs está também relacionada ao aumento do risco de trombose, infarto do miocárdio e embolia e, com o tempo, essa estimulação pode causar fibrose no coração e pulmões².

Podemos concluir, portanto, que a elucidação do papel desses dois importantes receptores no desenvolvimento da patologia causada pelo novo coronavírus é essencial para o avanço na triagem, tratamento e melhora do prognóstico dos pacientes que venham a contrair a doença.

Importância dos receptores ECA 2 no organismo

A ECA 2 é uma metaloprotease composta por 805 aminoácidos que possui certa semelhança com a enzima conversora de angiotensina 1 (ECA 1), porém com funções diferentes⁹. Ela atua como uma carboxipeptidase e está abundantemente disseminada pelo organismo, notadamente em células epiteliais alveolares, cardíacas, endoteliais, renais e pancreáticas⁹.

A ECA 2 tem como função contrarregular o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por agir de

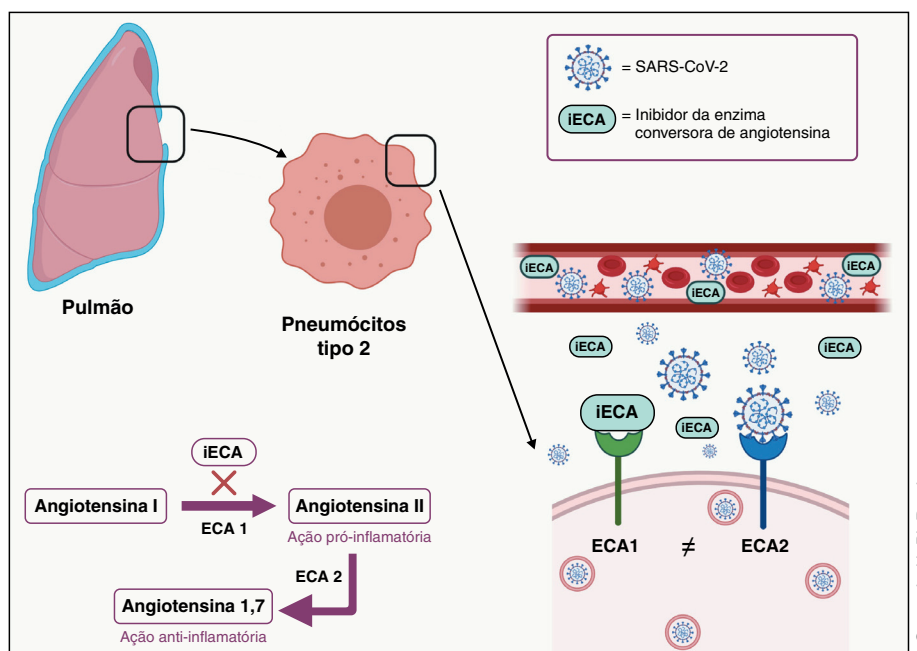
forma antagônica à ECA 1 (Figura 1)^{10,11}. Além disso, possui função protetora contra danos respiratórios, cardíacos, renais, endoteliais e hepáticos⁹.

Sua ação se dá pela transformação da Angiotensina 2 (Ang II), forma ativa da Angiotensina 1 (Ang I), em Angiotensina 1-7 (Ang 1-7)^{9,10}. A Ang II é um importante vasoconstritor que age principalmente nas arteríolas. Com o objetivo de aumentar a pressão arterial, ela ainda atua diretamente no rim, estimulando a troca de sódio por hidrogênio no túbulo proximal renal, e aumenta a reabsorção de sódio e de bicarbonato^{12,13}. Adicionalmente, a Ang II age no hipotálamo aumentando a secreção do hormônio antidiurético para estimular a reabsorção de água nos ductos coletores renais e induzir maior sensação de sede, para maior ingestão de água¹⁴.

Para a Ang II ser capaz de realizar suas funções biológicas, ela precisa, inicialmente, se ligar a seus receptores AT1 ou AT2. Geralmente, a Ang II se liga ao receptor AT1 formando o complexo Ang II/AT1¹³. Esse complexo gerará efeitos como vasoconstrição, inflamação, fibrose tecidual e disfunção do endotélio, ou seja, ações mais pró-oxidativas e pró-inflamatórias que, por sua vez, podem ser maléficas e gerar danos significativos ao organismo se superativadas^{11,15}. Já o complexo Ang II/AT2 age como vasodilatador, por meio da liberação de óxido nítrico e bradicinina, e é mais encontrado em tecidos embrionários, tendo expressão limitada à glândula adrenal, endotélio vascular, cérebro, rim e ovário¹⁶.

Dessa forma, quando a ECA 2 degrada a Ang II (ativa) em Ang 1-7 (inativa) consegue diminuir a ação inflamatória e oxidativa, por meio da formação do complexo Ang 1-7/Receptor Mas (MasR). Esse complexo age de forma a suprimir mecanismos que geram exacerbação da inflamação e fibrose tecidual, por meio da redução da migração de leucócitos, regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias e redução dos fatores de fibrose tecidual¹⁶.

O complexo Ang 1-7/MasR estimula a vasodilatação, por meio da liberação de bradicinina e grelina, e atenua fatores geradores de vasoconstrição. Ele gera a neutralização de processos inflamatórios da Ang II através da inibição da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), oxidase não fagocítica NADPH (Nox) e vias de sinalização pró-inflamatórias¹⁷. Além do mais, a ECA 2 também diminui a ação de algumas citocinas, como o TNF- α e a IL-6, que promovem a inflamação sistêmica ou local e atraem células fagocitárias, principalmente os macrófagos, para os sítios de ativação¹⁰.

**Figura 1**

Ações opostas das enzimas conversoras da Angiotensina (ECA) 1 e 2 (ECA 2), presentes em vários órgãos do corpo, porém, ilustradas nesta imagem nas células pulmonares. O efeito patogênico do novo coronavírus (SARS-CoV-2) é contrário ao das drogas iECA. Através da sua ligação à ECA 2, ele reduz as ações desta enzima e, assim, ativa indiretamente o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A droga iECA, por sua vez, bloqueia a ação da ECA 1 e reduz a formação de angiotensina II

O novo coronavírus e sua relação com os receptores ECA 2

O coronavírus é um vírus da ordem *Nidovirales* e da família *Coronaviridae*, que, normalmente, infecta animais e, por isso, é classificado como zoonótico. Esta é uma família que causa infecções respiratórias e recebe o nome coronavírus por possuir projeções no seu envelope, em forma de espículas, formadas pela proteína S, lembrando um aspecto de coroa¹⁸.

Até hoje, sete tipos de coronavírus foram descobertos: alfa coronavírus HCoV-229E, alfa coronavírus HCoV-NL63, beta coronavírus HCoV-OC43, beta coronavírus HCoV-HKU1, SARS-CoV, do inglês, *severe acute respiratory syndrome – coronavirus*, MERS-CoV, do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome – coronavirus*, e o SARS-CoV-2 (novo coronavírus), do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome – coronavirus-2*^{18,19}.

Os coronavírus 229E, NL63, OC43 e HKU1 estão associados a doenças com sintomatologia leve.

Porém, os coronavírus SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 podem gerar doenças respiratórias graves nos humanos, muitas vezes fatais¹⁹.

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus com material genético composto por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA). Ele possui até 30.000 nucleotídeos em todo o seu genoma que são formados por uma base nitrogenada (guanina, adenina, citosina, uracila), uma ribose (molécula de açúcar) e um ácido fosfórico¹⁹. Esse vírus, por ser RNA+, pode ser lido facilmente pelos componentes celulares. Assim, nas células humanas infectadas, ele age como um RNA mensageiro, conseguindo facilmente se expressar geneticamente¹⁹. Ao entrar em contato com ribossomos intracelularmente, o SARS-CoV-2 induz a produção de proteínas virais. De início, são produzidas algumas enzimas, dentre elas um complexo replicase-transcriptase e uma RNA polimerase, que serão essenciais para a construção de um RNA-, usando como base o RNA+ do vírus¹⁹.

Esse RNA- serve como modelo para a produção de outras moléculas de RNA+, idênticas ao RNA+ original. Todo esse processo ocorre nos endossomos, compartimentos membranosos encontrados no citoplasma celular. No final, estão formados novos vírus e seus componentes proteicos¹⁹. Esses componentes são os fatores que estruturam os vírus: proteína E do envelope, proteína M da membrana, proteína N do nucleocapsídeo e proteína S das espículas que formam a coroa (Figura 2)².

A proteína S está presente como um trímero em vírus maduros e possui dois principais componentes, as proteínas S1 e S2. A proteína S1 do SARS-CoV-2 se liga perfeitamente aos receptores de membrana ECA 2 (Figura 1)¹⁶ após sua ativação pela enzima proteolítica serina 2 transmembrana protease (TMPRSS2). Desta forma, os vírus conseguem adentrar no citoplasma com a fusão entre as membranas viral e celular^{16,19}.

A doença do SARS-CoV-2 se caracteriza por uma menor disponibilidade desses receptores ECA 2 (fenômeno de hiporregulação), uma vez que eles estão sendo ocupados pelos vírus. Isto gera uma maior suscetibilidade do organismo a danos sistêmicos, pela maior formação do complexo Ang II / AT1 devido à diminuição da ECA 2/Ang 1-7 (Figura 1)¹⁰. A falta da ECA 2 pode também aumentar o número de macrófagos e potencializar a ação de citocinas pró-inflamatórias, o que agrava ainda mais o estado hiperinflamatório da COVID-19¹⁰. Esta desregulação

inflamatória pode ser ainda maior em indivíduos com doenças cardiometabólicas de base.

Inflamação subclínica da obesidade e COVID-19

A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT), caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que aumenta o risco para o surgimento de diabetes, hipertensão, aterosclerose e câncer. Vale ressaltar que as possíveis complicações relacionadas à obesidade vão variar de acordo com o grau de excesso de gordura e sua localização corpórea²⁰, sendo importante considerar onde a gordura corporal está depositada, se na tela subcutânea ou intra-abdominal (visceral). Essa distinção é de suma importância, uma vez que há diferenças entre ambas em relação à sua celularidade, atividade, função endócrina e resposta à insulina²¹.

O tecido adiposo visceral é metabolicamente mais ativo que o tecido adiposo subcutâneo²¹. Logo, produz mais adipocinas inflamatórias, como a leptina, e menos adiponectina, que possui propriedades anti-inflamatórias e de melhora na resistência à insulina. As adipocinas são proteínas secretadas pelo tecido adiposo e apresentam funções metabólicas, como adipogênese, homeostase de energia, controle do apetite, imunidade e inflamação, assim como homeostase glicêmica e sensibilidade à insulina, culminando na inflamação subclínica da obesidade²².

A leptina tem um papel importante no imunometabolismo em pacientes obesos, desde que seus

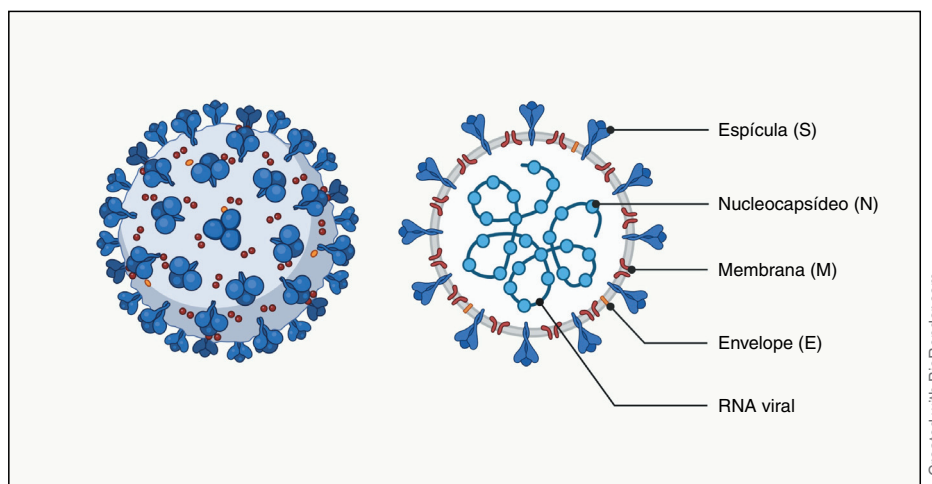


Figura 2

Estrutura do vírus SARS-CoV-2 com seus componentes proteicos

receptores foram descritos nas células da imunidade inata e adquirida. Pacientes com obesidade de predomínio visceral têm maior número de macrófagos com fenótipo inflamatório, além de mobilizarem mais ácidos graxos livres (AGL) pela lipólise^{23,24}.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a prevalência mundial da obesidade aumentou cerca de três vezes desde 1975, sendo os adultos a faixa etária mais acometida^{25,26}. Atualmente, essa comorbidade também vem sendo classificada como um preditor importante para complicações graves da COVID-19. Uma pesquisa realizada por Peng (2020) evidenciou que pacientes com índice de massa corporal (IMC) acima do ideal, ou seja, igual ou superior a 30 kg/m², foram associados a uma maior frequência de casos críticos de COVID-19 quando comparados aos pacientes com IMC normal²⁷⁻²⁹.

Nos Estados Unidos, país onde 40% da população é obesa, estudos avaliaram que cerca de mais de 50% dos adultos confirmados com COVID-19 apresentavam obesidade e, destes, cerca de 11,7% foram a óbito, o que mostrou a relação entre maior IMC e mortalidade, particularmente em pacientes até os 65 anos³⁰.

A COVID-19 não é a primeira infecção viral respiratória agravada pelo excesso de peso. A pandemia do H1N1 de 2009 também foi intensificada por este fator²⁵. Os pacientes obesos apresentam-se com fator de risco à frente de outras doenças, tendo em vista a diminuição na imunidade adaptativa devido à alteração na função das células T e B e também na imunidade inata. O desequilíbrio na produção das adipocinas pró e anti-inflamatórias aumenta a proliferação e responsividade das células Th-1, Th-2, Th-17, e reduz a resposta do Treg. Na imunidade, aumenta o fenótipo de macrófagos M1, células NK e dendríticas. Assim, liberam uma quantidade elevada de citocinas inflamatórias, sendo as principais IFN-gama, TNF α , IL-1 e a IL-6²⁵.

Dessa forma, em pacientes obesos, os níveis elevados de TNF- α evidenciam a importância do seu papel na citotoxicidade da resposta imunológica, além de contribuir na resistência à insulina (RI) e diabetes, por inibir a fosforilação da tirosina presente no substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1). Além disso, por um lado a IL-1 contribui para a formação do fator de transcrição NF- κ B, estimulando a superexpressão da sinalização inflamatória do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Por outro, a IL-6 atua favorecendo os distintos tipos de câncer associados à inflamação^{21,25}.

As principais consequências causadas por esse processo inflamatório crônico são a hipóxia e isquemia. Por sua vez, ambas levam a um estado de estresse oxidativo, estimulando ainda mais a secreção dessas proteínas inflamatórias e radicais reativos de oxigênio, que danificam a funcionalidade mitocondrial e do DNA²⁵.

O aumento primário da resposta inflamatória específica da obesidade é exacerbado após a infecção pelo SARS-CoV-2, quando células mieloides, como os macrófagos e monócitos, são recrutadas por quimiocinas fabricadas por células epiteliais infectadas. Os monócitos comprometidos vão produzir níveis elevados de IFNs, responsáveis por induzir a ECA 2 e citocinas pró-inflamatórias, sendo fator desencadeante para o estado hiperinflamatório evidenciado na COVID-19 grave, caracterizada pela “tempestade de citocinas”³¹. Tal condição leva a um pior prognóstico, propiciando o quadro de insuficiência respiratória e falência múltipla de órgãos¹⁰.

O elo molecular entre a ECA 2 e o SARS-CoV-2 pode representar também um fator essencial na relação entre a gravidade de COVID-19 e RI, caracterizada pela diminuição na capacidade da insulina de realizar a sua função de manter a manutenção da homeostase de glicose. Por conseguinte, esse mecanismo contribui para elevar os níveis glicêmicos, os quais estão associados à capacidade de replicação viral, uma vez que a hiperglicemia está relacionada a menor capacidade de resposta imune³¹.

A RI apresenta vínculo direto com a adiposidade, principalmente nos pacientes com obesidade visceral, devido ao aumento da atividade nervosa simpática, responsável por promover uma ativação do SRAA²⁶. A ECA 2 está presente em maior quantidade no tecido adiposo, que é visto como um reservatório viral²⁶. Nos adipócitos, ela limita a expressão de citocinas pró-inflamatórias, atuando como uma via protetora com muita relevância contra doenças pulmonares, *diabetes mellitus* e hipertensão. Porém, nos casos de COVID-19, a ECA 2 passa a atuar como porta de entrada para o SARS-CoV-2. Neste cenário, teremos uma menor disponibilidade destes receptores celulares e assim uma hiporregulação desta enzima³².

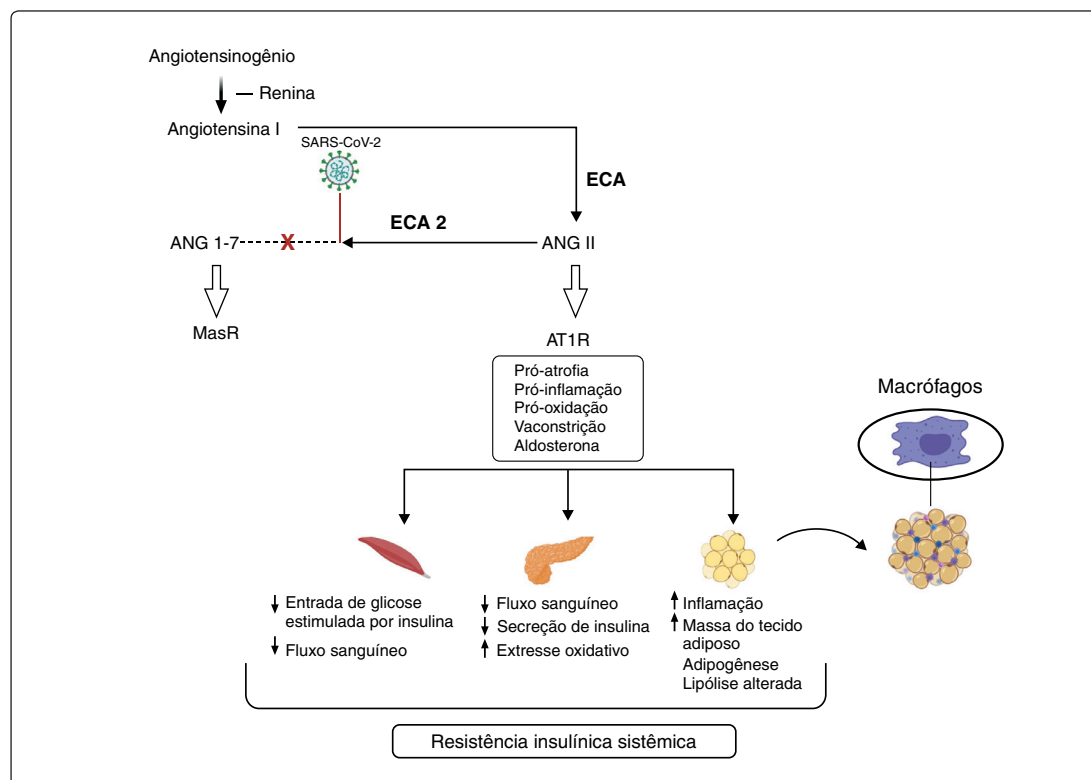
A atenuação funcional da ECA 2 compromete a formação de Ang 1-7, responsável por melhorar o metabolismo da glicose e a RI, uma vez que ela atua minimizando os efeitos inibitórios da Ang II na captação celular de glicose. Além disso, a perda de ECA 2 impede a neutralização do eixo Ang II/AT1, o qual é ativado em condições patológicas. Logo,

com a presença do SARS-CoV-2, esse eixo estará atuante, aumentando a sua atividade na secreção e sinalização da insulina e absorção da glicose, bem como na inflamação que conduz ao desenvolvimento da RI³³, (Figura 3).

A ECA 2 é expressa em vários tecidos, incluindo músculo esquelético, células beta-pancreáticas e tecido adiposo. Logo, sua alteração no SRAA irá provocar repercussões em todos esses locais, contribuindo para a RI. No músculo esquelético, os impactos da Ang II na captação da glicose estão pautados nas alterações no fluxo sanguíneo local, assim como déficit na sinalização de insulina e absorção de glicose estimulada pela redução da GLUT-4 (*GLucose Transporter type-4*), levando ao aumento de glicose plasmática e bloqueio de receptor de insulina. No pâncreas, o Ang II também atua diminuindo o fluxo sanguíneo pancreático e a secreção de insulina produzida pelas células beta-pancreáticas. Além disso, esse aumento na atividade de SRAA contribui para a inflamação e fibrose pancreática³⁴.

No tecido adiposo, os receptores de Ang II foram descritos com capacidade de alterar a adipogênese, ou seja, a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. Essas células encontram-se hipertróficas e, consequentemente, tornam-se mais lipolíticas, aumentando a concentração de AGL no plasma, levando à lipotoxicidade. Os adipócitos maduros apresentam uma maior proteção contra esse efeito lipotóxico devido à sua alta capacidade de detoxificação de ácidos graxos. Em contrapartida, os pré-adipócitos são mais sensíveis e, especialmente neles, os AGL circulantes ativam proteínas TLR-4 estimulando a ativação de vias inflamatórias que também irão interferir na captação de glicose pela sinalização da insulina²².

Aminian Ali e Tu Chao, em sua metanálise, observaram a associação entre cirurgia bariátrica e metabólica como um fator responsável por reverter os impactos mecânicos e fisiológicos negativos da obesidade, assim como a repercussão da RI, funcionando como agente protetor contra a forma grave da infecção pelo SARS-CoV-2. Por isso, pacientes obe-



MasR = Receptor Mas; AT1R = Receptor AT1; Ang 1,7 = Angiotensina 1,7; ECA = Enzima Conversora de Angiotensina.

Figura 3

Ações da angiotensina II. Na COVID-19, há uma redução e inibição da ECA 2, pois ela serve como reservatório do SARS-CoV-2, levando a reações pró-inflamatórias sistêmicas no músculo esquelético, pâncreas e tecido adiposo. Os desequilíbrios provocados pela ação da angiotensina II (Ang II) contribuem para a resistência insulínica sistêmica

soos que realizaram esse procedimento apresentaram três vezes menos chances de ir a óbito, comparado com os pacientes sem cirurgia bariátrica anterior, evidenciando um melhor desfecho na associação entre COVID-19 e obesidade³⁵.

Doença aterosclerótica, COVID-19 e ECA 2

No quadro de COVID-19 existe um maior recrutamento de células imunológicas que, por agressão direta ao endotélio ou por resposta imunomediada, pode ocasionar o agravamento da disfunção endotelial causada pela aterosclerose. Esta promove uma instabilidade da placa e também a formação de trombos³.

O desequilíbrio do SRAA é ocasionado pela ligação do SARS-CoV-2 aos receptores da ECA 2. Como a enzima promove a degradação da Angiotensina II em Angiotensina 1-7, quando o vírus se liga, contribui para o aumento da pressão arterial e do estado pró-inflamatório, já presente na doença aterosclerótica, o que causa uma maior disfunção endotelial no paciente³⁶.

Alguns estudos mostram que a Ang II induz a produção de mediadores importantes para a gênese da disfunção endotelial e, conseqüentemente, a formação das placas ateroscleróticas, como MCP-1 (Proteína 1 quimioatraente de monócitos), VCAM-1 (Proteína 1 de adesão celular vascular), IL-6, TNF- α , MMP-2 (Metaloproteinase matriz do tipo 2) e MMP-9 (Metaloproteinase matriz do tipo 9)^{37,38}. Por isso, o desequilíbrio ocasionado pelo SARS-CoV-2 na biodisponibilidade dos receptores ECA 2 ocasiona uma piora do quadro inflamatório da aterosclerose.

A resposta anti-inflamatória mediada pelo ECA 2 no quadro de aterosclerose está relacionada com a produção de Ang 1-7³⁹. Além disso, o receptor ECA 2 da célula endotelial está relacionado com a diminuição do estresse oxidativo, que apresenta ligação com a patogênese da aterosclerose⁴⁰.

Alguns estudos em camundongos submetidos a nocaute gênico demonstram que a deficiência do receptor ECA 2 aumenta a probabilidade de desenvolvimento de aterosclerose^{41,42}. Em contrapartida, a superexpressão gênica da ECA 2 em camundongos levou a uma diminuição do tamanho da lesão aterosclerótica dentro do seio aórtico, em comparação ao grupo controle⁴³.

A disfunção endotelial é uma parte essencial da patogênese da COVID-19 grave, ocasionando a disfunção de múltiplos órgãos, insuficiência respiratória

e trombose⁴⁴. Por isso, é de se esperar que, em pacientes mais idosos, a lesão endotelial causada pela infecção do SARS-CoV-2 seja exacerbada devido a uma inflamação pré-existente nesses pacientes, pela maior população senescente de adipócitos e pelas mudanças das células T associadas à idade, as quais são responsáveis pela amplificação das respostas inflamatórias subsequentes⁴⁵.

Hipertensão e COVID-19

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem sido associada a um maior risco de COVID-19 grave⁴⁶⁻⁴⁸. Em uma metanálise com seis estudos, totalizando 1527 pacientes com COVID-19, cerca de 17% tinha hipertensão. Quando se comparou a frequência de HAS de acordo com a gravidade da doença, ela foi cerca de duas a três vezes mais frequente nos pacientes em estado grave do que naqueles com COVID-19 leve⁴⁹.

Um outro estudo mostrou uma prevalência de HAS de 58% em pacientes com infecção grave por COVID-19⁴⁷. Essa alta prevalência de HAS em pacientes com COVID-19 grave levanta a questão sobre uma maior susceptibilidade para infecção ou para desfechos mais graves nesses indivíduos hipertensos⁴⁹⁻⁵⁴.

Desde o início da pandemia do SARS-CoV-2, várias publicações e estudos têm relatado maior risco de COVID-19 grave naqueles com doenças cardiovasculares e metabólicas^{8,46,55,47-54}. Chen e cols. compararam dados clínicos de 113 pacientes falecidos por COVID-19 com 161 recuperados da doença. A média de idade dos que faleceram foi de 68 anos *versus* 51 anos dos sobreviventes. Neste estudo, 73% dos que foram à óbito eram do sexo masculino *versus* 55% no grupo de sobreviventes. Outro dado que chamou a atenção foi a maior prevalência de HAS e outras doenças cardiovasculares nos falecidos, 48% *versus* 24%, respectivamente⁵⁵.

Na fisiopatologia da HAS, diversos mecanismos levam à desregulação do SRAA, como aumento da pressão dos capilares glomerulares, disfunção endotelial, elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres. A disfunção endotelial se dá pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), resultado da elevação de Ang II, o que acarreta vasoconstrição e dano vascular^{8,56}. Além disso, estudos em animais hipertensos mostraram uma maior expressão de receptores TLR-4⁵⁷. Todas essas alterações fisiopatológicas da HAS podem

explicar a maior susceptibilidade de indivíduos hipertensos à forma grave da COVID-19.

Outra metanálise ressaltou também esta hipótese, uma vez que a HAS esteve associada a um risco cerca de 2,5 vezes maior de infecção grave ou morte pela COVID-19, especialmente nos mais idosos⁵⁰.

Adicionalmente, considerando a desregulação do SRAA presente tanto na HAS quanto na infecção pelo SARS-CoV-2, o tratamento com drogas hipotensoras das classes dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) tem sido avaliado no contexto da COVID-19. Enquanto o SARS-CoV-2 reduz a disponibilidade da ECA 2, os iECAs agem na ECA 1, enzimas com funções e sítios de ação diferentes (Figura 1).

Há dados limitados quanto a uma possível ação dos iECAs e BRAs em aumentar a expressão da ECA 2 nas membranas celulares, o que poderia acarretar uma maior susceptibilidade para o adoecimento e para casos mais graves da COVID-19^{49,52-54,58}. No entanto, esses resultados são com altas doses destes medicamentos e variam a depender da classe da droga e do órgão analisados⁵⁰⁻⁵². Outra hipótese aventada é que essas drogas sejam na realidade protetoras, uma vez que elas bloqueiam a ação da Ang II, hormônio sabidamente desregulado na COVID-19 grave^{53,58}.

Estudo randomizado brasileiro, o BRACE CORONA, objetivou responder este questionamento, se haveria diferenças nos desfechos de pacientes

hospitalizados com COVID-19 ao se suspender ou manter o uso de iECA ou BRA durante o internamento. O estudo englobou 659 pacientes, 40% mulheres, idade média 55 anos, em uso crônico de iECA ou BRA. Não foram observadas diferenças entre os grupos em termos de mortalidade e dos demais desfechos analisados. A taxa de morte foi de 2,7% no grupo em que se suspendeu as drogas *versus* 2,8% naqueles que continuaram recebendo os medicamentos^{58,59}.

Em conclusão, ainda não há dados suficientes para determinar com mais certeza se o descontrole da pressão arterial é realmente um fator de risco tanto para maior susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, quanto para pior prognóstico da COVID-19. Os estudos publicados apresentam limitações quanto à verificação das comorbidades, tendo em vista que a grande maioria consiste em informações coletadas na admissão hospitalar e não por um acompanhamento médico periódico. Também há vários estudos que possuem um número limitado de pacientes analisados, o que dificulta a obtenção de dados estatisticamente significativos (Tabela 1)⁵².

Desregulação positiva e negativa da ECA 2 na COVID-19

A partir da análise de que pacientes com fatores de risco para SARS-CoV-2, como idade avançada, hipertensão, diabetes, obesidade e doença cardiovascular, apresentaram maior gravidade da COVID-19, a hipótese de que essas condições favoreçam à maior gravidade da COVID-19 devido a uma deficiência

Tabela 1

Argumentos a favor e contra a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e ao uso de drogas como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e aos bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) como fatores de risco ou de proteção à infecção e pior prognóstico da COVID-19

HAS é fator de risco para COVID-19 grave	HAS não é fator de risco para COVID-19 grave
Maior quantidade de receptores <i>Toll-like</i> 4 Estudos mostraram maior prevalência de HAS em pacientes graves ou que foram a óbito por COVID-19 Aumento de ECA 2 devido ao tratamento da HAS com inibidores da ECA e BRA Inibidores da ECA e BRA predis põem à infecção pelo SARS-CoV-2 Inibidores da ECA aumentam a quantidade de ECA 2 no organismo	Estudo que mostra maior quantidade de receptores <i>Toll-like</i> 4 foi realizado em animais e não em humanos Estudos com poucos pacientes e sem significância estatística O ensaio clínico CORONA BRACE mostrou que os inibidores da ECA e BRA não alteraram o desfecho da COVID-19 Inibidores da ECA e BRA protegem contra a COVID-19 Drogas inibidoras da ECA e BRA reduzem os níveis de angiotensina II e aumentam a produção de angiotensina 1-7

basal de ECA 2 foi levantada. Verdecchia e cols. concluíram que a regulação negativa de ECA 2 induzida pelo SARS-CoV-2 pode ser especialmente prejudicial em pessoas com deficiência basal de ECA 2, uma vez que os níveis dessa enzima seriam ainda mais reduzidos na COVID-19, e assim teríamos um maior efeito deletério da Ang II⁶⁰.

Entretanto, outros pesquisadores aventam que condições com aumento de ECA 2 nos tecidos induziriam uma maior gravidade na COVID-19, como nos casos do fumo e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁶¹. Em estudo feito por Russo e cols., os autores concluíram que a nicotina seria um fator de risco para COVID-19, uma vez que seu uso prolongado causaria a regulação positiva da ECA 2, principal receptor utilizado para o SARS-CoV-2 se ligar à célula, através da $\alpha 7$ -nAChRs⁶². Apoiando essa hipótese, foi proposto por Leung e cols., então, a administração de antagonistas de $\alpha 7$ -nAChR para diminuir a expressão de ECA 2 nesses pacientes e evitar a infecção pelo SARS-CoV-2.

Entretanto, pesquisas foram feitas em relação a essa hipótese de aumento de ECA 2 nessa população. A partir de um extenso estudo comparativo entre a proporção estimada de tabagistas e quantidade de pacientes com COVID-19 hospitalizados, concluiu-se que houve uma baixa prevalência de fumantes entre os hospitalizados em comparação com o esperado se houvesse a regulação positiva de ECA 2 e, então, maior gravidade da doença nesses pacientes⁶³. Pelas suas observações, e pela $\alpha 7$ -nAChR estar envolvida na modulação da secreção de citocinas pró-inflamatórias e suprimir a tempestade de citocinas^{64,65}, a administração de seu antagonista pode acarretar maior gravidade nos pacientes com COVID-19⁶³.

Em relação ao SRAA, as suspeitas iniciais de que diferentes componentes do sistema estariam alterados nos pacientes com coronavírus foram descartadas através do estudo de Rojas e cols., em 2020. Ao contrário do que se esperava, a quantidade de ECA 2 solúvel (ECA 2s) nos pacientes infectados não foi alterada em relação aos pacientes saudáveis. Além dos níveis absolutos, a atividade de ECA 2s dos pacientes graves infectados pelo SARS-CoV-2 um mês após recuperação clínica demonstrou-se inalterada⁶⁶.

A ECA 2 é encontrada originalmente nas células do músculo cardíaco, fibroblastos cardíacos, endotélio vascular coronário, rim, fígado, intestino delgado, testículos, cérebro, células epiteliais alveolares do pulmão, linfócitos na mucosa oral, enterócitos, células

endoteliais arteriais e venosas, e células do músculo liso arterial. Apesar disso, pequena quantidade de sua forma solúvel foi detectada no plasma dos pacientes com coronavírus no estudo de Mehrabadi e cols.¹⁶.

Essa forma solúvel da enzima foi proposta como um possível biomarcador para análise de gravidade da COVID-19, por estar relacionada à carga viral do paciente⁶⁶. Essa teoria, porém, não foi corroborada pelos dados obtidos por Rojas e cols. (2020). Assim como a quantidade de ECA 2s não influencia na gravidade da doença, também foi contrário ao uso rotineiro de ECA 2s no acompanhamento de pacientes com coronavírus⁶⁶.

Outro ponto a respeito da ECA 2s é a hipótese de ser utilizada como uma forma de terapia para a COVID-19. Apesar do aumento da ECA 2 ser ainda um ponto discutido pelos cientistas no que se refere a uma maior gravidade de doença, a administração de ECA 2s como uma proteína ECA 2s recombinante poderia ser uma alternativa. Isso porque a ECA 2s recombinante poderia ligar-se ao SARS-CoV-2 e, assim, bloquear a ligação do SARS-CoV-2 nas outras ECA 2 dos tecidos⁶⁷. Uma outra alternativa hipotética seria a administração de ECA 2s modificada que, ao ligar-se ao vírus, neutralizaria a proteína S, inibindo sua entrada. Isso porque a ECA 2s poderia apresentar uma proteína de fusão rhECA 2 de ligação de alta afinidade ao domínio de ligação ao receptor de SARS-CoV-2⁶⁸.

Conclusões

A fisiopatologia da COVID-19 grave está relacionada a diversos fatores, como obesidade, diabetes, hipertensão, aterosclerose, idade avançada, carga viral no momento da infecção e a genética do indivíduo. A infecção pelo SARS-CoV-2 é responsável por uma menor biodisponibilidade de receptores ECA 2 e uma maior ativação de receptores TLR-4, os quais já estão previamente hiperestimulados em situações específicas. Isso culmina por agravar diversas patologias pré-existentes, como discutido anteriormente.

Dessa forma, o controle de condições pré-existentes à infecção se torna um dos principais alvos terapêuticos para a prevenção do agravamento da COVID-19. Contudo, diante da dificuldade do controle da pandemia e das lacunas no conhecimento do novo coronavírus e seu comportamento biológico, faz-se necessária a elaboração de novos estudos. Haja vista a recente observação de que a idade avançada, outrora fator de risco relevante, e a observação de

casos graves em indivíduos adultos jovens, sobretudo associada à obesidade, é necessário o entendimento da interação entre o sistema imune e metabólico. O receptor ECA 2 responde muitos desses questionamentos, mas ainda não se sabe qual a principal via responsável por deflagrar a tempestade de citocinas. O conhecimento permitirá a elaboração de medicamentos que atuem em alvos imunológicos terapêuticos e preventivos da COVID-19, além das vacinas.

Referências

- Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020;551:1-9.
- Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021;2021.
- Brandão SCS, Silva EAGBB, Ramos JOX, Melo LMMP, Sarinho ESC. COVID-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação. Recife; 2020. p. 70.
- SARS-CoV-2 Variants Classifications and Definitions. Centers for Disease Control and Prevention, 2021 [Internet]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>>.
- Cruvinel WM, Júnior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, et al. Sistema Imunitário – Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(4):434-61.
- Ferraz EG, Silveira BBB, Sarmiento VA, Santos JN. Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. *RGO - Revista Gaúcha Odontol*. 2011;59(3):483-90.
- Bártholo RM, Bártholo TP. Imunidade inata e a importância dos receptores Toll-similar. *Pulmão RJ* [Internet]. 2009;Supl 2:S2-S8. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2009/suplemento-pneumonia/imunidade-inata-e-a-importancia-dos-receptores-toll-similar.pdf
- Brandão SCS, Ramos JOX, Dompieri LT, Godoi ETAM, Figueiredo JL, Sarinho ESC, et al. Is Toll-like receptor 4 involved in the severity of COVID-19 pathology in patients with cardiometabolic comorbidities? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021 Apr;58:102-10. doi: 10.1016/j.cytogr.2020.09.002.
- Brandischetti EA, Francischetti A, Abreu VG. A emergência de um novo modulador cardiovascular - A 2a enzima de conversão da Angiotensina 2 (ECA2). *Rev SOCERJ*. 2005;18(1):36-40.
- Brandão S, Godoi E, Cordeiro L, Bezerra C, Ramos J, Arruda G, et al. Obesidade e Risco de COVID-19 Grave [Internet]. Repositório Digital da UFPE. 2020. 112 p. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37572>.
- Silva TF, Vaz TM, Souza MS, Ferreira LP, Limborço Filho M, Fontes MAP, et al. O envolvimento do sistema Renina-Angiotensina nas disfunções cardiovasculares e seus recursos farmacológicos. *Rev Cient Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2019;2(11):181-96. doi: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/renina-angiotensina.
- Cunha RS, Ferreira AVL. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e lesão vascular hipertensiva. *Rev Bras Hipertens*. 2000;3(3):282-92.
- Gonzalez SR, Ferrão FM, Souza AM, Lowe J, Morcillo LSL. Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):170-8.
- Naves LA, Vilar L, Costa ACF, Domingues L, Casulari LA. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(4):467-81.
- Scholz JR, Lopes MACQ, Saraiva JFK, Colombo FC. COVID-19, renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme 2, and nicotine: What is the interrelation? *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):708-11.
- Mehrabadi ME, Hemmati R, Tashakor A, Homaei A, Yousefzadeh M, Hemati K, et al. Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity. *Biomed Pharmacother*. 2021 May;137:111363. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111363.
- Kuriakose J, Montezano AC, Touyz RM. ACE2/Ang-(1-7)/Mas1 axis and the vascular system: vasoprotection to COVID-19-associated vascular disease. *Clin Sci*. 2021;135(2):387-407.
- Lima CMAO. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiol Bras*. 2020;53(2):v-vi. doi: 10.1590/0100-3984.2020.53.2e1.
- Uzunian A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. *J Bras Patol e Med Lab*. 2020;56:1-4.
- Pinheiro ARDO, De Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev Nutr*. 2004;17(4):523-33.
- Sippel C, Bastian RMA, Giovannella J, Faccin C, Contini V, Dal Bosco SM. Processos inflamatórios da obesidade. *Rev Atenção à Saúde*. 2014;12(42):48-56.
- Jensen MD. Visceral fat: culprit or canary? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(2):229-37.
- Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15(5). doi: 10.1590/S1517-86922009000600012.
- Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, fat mass and immune system: Role for leptin. *Front Physiol*. 2018;9:640. doi: 10.3389/fphys.2018.00640.
- Michalakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(4):469-71. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.033>
- Petrakis D, Margin D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9-19.
- Costa TRM, Correia RS, Silva PHS, Lopes Barbosa GS, Oliveira LM, Cruz VT, et al. A obesidade como coeficiente no agravamento de pacientes acometidos por COVID-19. *Res Soc Dev*. 2020;9(9):e395997304.
- Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* [Internet]. 2020;108:154262. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
- Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7):s176-85.
- States U, December M, Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19 – Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death – United States, March – December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:355-61. doi: 10.15585/mmwr.mm7010e4external icon.
- Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab*. 2020;32(3):437-446.e5.
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;1456-74.
- Mori J, Oudit GY, Lopaschuk GD. SARS-CoV-2 perturbs the renin-angiotensin system and energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E43-7.

34. Underwood PC, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(1):59-70.
35. Aminian A, Tu C. Association of Bariatric Surgery with Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis in the Initial Phase of COVID-19 Pandemic. *Obes Surg.* 2021 Jan 8:1-7. doi: 10.1007/s11695-020-05213-9.
36. Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, Melo LMMP, Dompieri LT, Brindeiro Filho DF, et al. The Role of the Endothelium in Severe COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(6):1184-9. doi: 10.36660/abc.20200643.
37. Wang Y, Tikellis C, Thomas MC, Golledge J. Angiotensin converting enzyme 2 and atherosclerosis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013;226(1):3-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.018.
38. Zhang YH, Zhang YH, Dong XF, Hao QQ, Zhou XM, Yu QT, et al. ACE2 and Ang-(1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response. *Inflamm Res.* 2015;64(3-4):253-60. doi: 10.1007/s00011-015-0805-1.
39. Castro-Chaves P, Cerqueira R, Pintahao M, Leite-Moreira AF. New pathways of the renin-angiotensin system: The role of ACE2 in cardiovascular pathophysiology and therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14(5):485-96.
40. Zhang C, Zhao YX, Zhang YH, Zhu L, Deng BP, Zhou ZL, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates atherosclerotic lesions by targeting vascular cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(36):15886-91.
41. Thatcher SE, Zhang X, Howatt DA, Lu H, Gurley SB, Daugherty A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 deficiency in whole body or bone marrow-derived cells increases atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor -/- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(4):758-65.
42. Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, Koitka A, Sheehy K, Bernardi S, et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res.* 2010;107(7):888-97.
43. Lovren F, Pan Y, Quan A, Teoh H, Wang G, Shukla PC, et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2008;295(4):1377-84.
44. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020;7(8):e575-82. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
45. Akbar AN, Gilroy DW. Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science.* 2020;369(6501):256-7. doi: 10.1126/science.abb0762.
46. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
47. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
48. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
49. COVID-19 e MICI. Igibd [site da Internet]. 2020. Disponível em: <https://igibd.it/>.
50. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Arch Intern Med.* 2020;130(4):304-9.
51. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020;33(5):373-4.
52. Tadic M, Cuspidi C, Mancina G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res* [Internet]. 2020;158(May):104906. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104906.
53. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality among Patients with Hypertension Hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671-81.
54. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020;17(5):259-60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
55. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020;368(December 2019):1-14. doi:10.1136/bmj.m1091.
56. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: Unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2014;28(2):74-9. doi: 10.1038/jhh.2013.55.
57. De Batista PR, Palacios R, Martín A, Hernanz R, Médici CT, Silva MASC, et al. Toll-like receptor 4 upregulation by angiotensin II contributes to hypertension and vascular dysfunction through reactive oxygen species production. *PLoS One.* 2014;9(8).
58. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros e Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)—The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J.* 2020;226:49-59.
59. Lopes RD, Macedo AVS, De Barros e Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and out of the Hospital in Patients Admitted with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(3):254-64. doi: 10.1001/jama.2020.25864.
60. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76(April):14-20.
61. Leung JM, Yang CX, Sin DD. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2. *Eur Respir J.* 2020;55(2001261).
62. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, Malavolta M, Tomino C, Maggi F. COVID-19 and smoking: Is nicotine the hidden link? *Eur Respir J.* 2020;55(6):5-9.
63. Farsalinos K, Angelopoulou A, Alexandris N, Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001589. doi: 10.1183/13993003.01589-2020.
64. Andersson J. The inflammatory reflex - Introduction. *J Intern Med.* 2005;257(2):122-5.
65. Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, Fostieri E, Lagoumintzis G, Lazaridis K, et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: Structure, function and pathogenicity. *FEBS J.* 2007;274(15):3799-845.
66. Rojas M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Ramírez-Santana C, Anaya JM. How Important Is the Assessment of Soluble ACE-2 in COVID-19? *Am J Hypertens.* 2021;34(3):296-297. doi: 10.1093/ajh/hpaa178.
67. Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: A potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci.* 2020;134(5):543-5.
68. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e016219.

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

Correspondência:
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
E-mail: emanuel.sarinho@ufpe.br

Evolução da infecção por COVID-19 em um grupo de pacientes com erros inatos da imunidade

Evolution of a Brazilian group of patients with inborn errors of immunity with COVID-19

Katharina Ruth Pagotto-Betzler¹, Alex Isidório Prado², Priscila Rios Macedo²,
Ana Carolina Cerqueira Salzano², Ekaterini Simões Goudoris³, Leonardo Oliveira Mendonça²

RESUMO

Introdução: O novo coronavírus causou uma pandemia e desafio na saúde pública em todo o mundo. Até hoje muitos mecanismos do vírus no hospedeiro foram desvendados, cujo conhecimento é essencial para entender a evolução clínica e desenvolver uma estratégia de terapia adequada para a infecção com COVID-19. Contudo, pouco se sabe da infecção por COVID-19 em pacientes com erros inatos da imunidade (EII), principalmente em pacientes com síndromes autoinflamatórias. **Objetivo:** Descrever a evolução de pacientes com erros inatos da imunidade acometidos por SARS-CoV-2 em um centro de referência em doenças raras e da imunidade no Brasil. **Material e métodos:** Foram analisados retrospectivamente dados clínicos, radiológicos, patológicos e laboratoriais de pacientes com erros inatos da imunidade infectados por SARS-CoV-2 de março a dezembro de 2020. **Resultados:** Ao total, dados de 13 pacientes com diversos EII foram coletados para descrever tanto a evolução da doença quanto para buscar mais conhecimento sobre o tratamento desses pacientes. Em nenhum paciente a síndrome da angústia respiratória aguda foi observada, e também não foi observado nenhum óbito. A grande maioria dos pacientes teve evolução com síndrome gripal. Observou-se, em um paciente com CAPS-NLRP3, rash cutâneo vasculítico responsivo ao uso de anti-IL1. **Conclusão:** Neste pequeno grupo de pacientes com erros inatos da imunidade e com infecção por SARS-CoV-2, o risco de fatalidade foi menor do que observado na literatura. Especialmente, o fato de que a maioria apresenta maior predisposição a inflamação do que infecção deve ser levada em conta na análise dos dados finais. Reportamos pela primeira vez a presença de urticária vasculítica em paciente com CAPS, que habitualmente apresentam-se com urticária neutrofílica. Tal achado ressalta a capacidade de injúria vascular do vírus, mesmo em indivíduos predispostos geneticamente.

Descritores: SARS-CoV-2, COVID-19, erros inatos da imunidade, síndromes autoinflamatórias.

ABSTRACT

Introduction: The pandemic caused by the new coronavirus has become a global public health challenge. To date, many pathophysiological mechanisms of the virus have been explained, which is essential to understand clinical evolution and to develop appropriate therapeutic strategies for patients with COVID-19. However, less is known about COVID-19 in patients with inborn errors of immunity (IEI), especially in those with autoinflammatory disorders. **Objective:** To report the natural evolution of a group of patients with IEI infected with SARS-CoV-2 treated at a center of excellence in rare diseases and immunity in Brazil. **Material and methods:** Clinical, radiological, pathological, and laboratory data of patients treated from March to December 2020 were retrospectively retrieved and analyzed. **Results:** Data of 13 patients with IEI were collected to describe the natural course of the infection with SARS-CoV-2 and to enhance understanding of treatment for these patients. Neither acute respiratory distress syndrome nor death were observed. The vast majority of patients had flu-like symptoms. Urticarial vasculitis was observed in one patient with CAPS-NLRP3 responsive to the use of anti-IL1. **Conclusion:** In this small group of patients with IEI and SARS-CoV-2 infection, fatality risk was lower than that observed in the literature. Importantly, the fact that our group is composed mainly of patients with predisposition to inflammation instead of infection should be taken into account for final data analysis. Furthermore, we observed for the first time the presence of urticarial vasculitis in a patient with CAPS, which is usually characterized by neutrophilic urticaria. Such finding reinforces the virus ability to cause vascular injury, even in individuals with a genetic predisposition.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, inborn errors of immunity, autoinflammatory disorders.

1. Faculdade de Medicina de Graz, Departamento de Medicina Interna - Graz, Styria, Áustria.

2. Hospital 9 de Julho, Departamento de Doenças Raras e da Imunidade - São Paulo, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina da UFRJ, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Introdução

Desde o surgimento do novo coronavírus em dezembro 2019 na cidade Wuhan, na China, cerca de 70 milhões de pessoas já foram infectadas mundialmente e mais de 1,5 milhões de pessoas tiveram evolução fatal¹. O vírus pertence à família *Coronaviridae*, foi denominado de SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) e produz a doença chamada COVID-19, com grave quadro respiratório². Em meados de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou situação de pandemia do novo vírus¹. Atualmente, diversas apresentações clínicas, modalidades terapêuticas e o comportamento do vírus no hospedeiro são conhecidos². Além disso, diversas vacinas para prevenção da disseminação foram desenvolvidas³, contudo, o conhecimento do vírus em pacientes com erros inatos da imunidade (EII) é pouco conhecido, tanto no Brasil, quanto mundialmente⁴⁻⁷.

O status imunológico do hospedeiro e a interação com o SARS-CoV-2 é fundamental para discriminar a evolução tanto clínica quanto imunológica. Enquanto que, de um lado o sistema imune adaptativo é essencial para a eliminação do vírus, o sistema imune inato parece contribuir para a gravidade da evolução clínica⁸. A liberação excessiva de IL-6 (correlação com níveis séricos de proteína C-reativa - PCR) por macrófagos de pacientes infectados parece estar relacionada diretamente com a apresentação de Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), observada em boa parte dos pacientes com a forma grave da COVID-19^{9,10}. A presença de linfócitos com função citotóxica TCD8+ exibe padrões de exaustão celular, o que consequentemente está associada a pobre resposta mediada por células T e, consequentemente, dificuldade de clareamento viral^{8,11}.

Este trabalho propõe-se a descrever a evolução da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com EII em seguimento no Serviços de Doenças Raras e da Imunidade do Hospital 9 de Julho em São Paulo, Brasil.

Pacientes e métodos

Foram extraídos de prontuário médico, retrospectivamente (março de 2020 a dezembro de 2020), dados de pacientes em seguimento no Serviço de Doenças Raras e da Imunidade do Hospital 9 de Julho, em São Paulo, Brasil. Foram coletados os seguintes dados: dados demográficos; diagnóstico etiológico em seguimento; terapias crônicas em uso no momento do diagnóstico; razões para interação hospitalar; forma de apresentação clínica, terapêutica utilizada

e evolução da infecção por COVID-19; positividade do método diagnóstico. Análises estatísticas descritivas foram feitas utilizando o *software* Graphpad Prism Versão 7.0. Resultados são expressos em média, mínima, máxima e desvio padrão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE - 31264220.0.2004.5455) e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Resultados

Ao total, dados de 13 pacientes com EII foram coletados para descrever a evolução da infecção por SARS-CoV-2 (Tabela 1), sendo a maioria (61%) do sexo feminino e adultos (64%) (Figura 1). Observa-se que a maioria dos pacientes com EII apresentava predisposição à inflamação (77%). A maioria (77%) dos pacientes se encontrava em uso de terapias crônicas, sendo a colchicina a droga usada pela maioria deles. Uma pequena parcela (30%) estava em uso de imunoglobulina humana e anti IL-1 (7%). Apenas 30% necessitaram hospitalização pela infecção por SARS-CoV-2, e a maioria (69%) teve evolução com síndrome gripal. De forma global, não se observou evolução para síndrome respiratória grave nem óbito. A grande maioria (85%) recebeu diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 por RT-PCR (*real time polymerase chain reaction*), enquanto que somente 15% (todos crianças) foram diagnosticados por meio de dados clínicos. Nos casos nos quais o RT-PCR foi negativo, todos os familiares apresentaram pesquisa por RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 e apresentaram sintomas e/ou sinais compatíveis com infecção aguda por SARS-CoV-2.

Dentre os pacientes que necessitaram internação hospitalar, metade pertencia ao sexo feminino e metade era menor de 16 anos de idade, sendo a mesma proporção (50%) com predisposição a infecção e inflamação. A maioria (75%) dos pacientes hospitalizados estava recebendo reposição regular de imunoglobulina humana. Apenas dois pacientes apresentaram alterações tomográficas características da COVID-19, ambos com Imunodeficiência Comum Variável (ICV), com bronquiectasias pulmonares, do sexo feminino e sem diagnóstico genético. Uma paciente com ICV já tinha diagnóstico prévio de psoríase cutânea e piora deste quadro cutâneo foi observada após a infecção por SARS-CoV-2. Um paciente com CAPS-NLRP3 apresentou *rash* cutâneo urticariforme, contudo, com histopatologia compatível com urticária vasculítica. Outro paciente, com diagnóstico de síndrome

Tabela 1

Características gerais de todos os pacientes com erros inatos da imunidade (EII) e COVID-19 em acompanhamento no Hospital 9 de Julho, de janeiro a dezembro de 2020

Identificação	Doença de base	Tratamento para doença de base	Atraso diagnóstico da doença de base (em anos)	Idade	Sexo	Comorbidades	Diagnóstico de COVID-19	Manifestações de COVID-19	Casos já publicados
1	ICV	IVIG	21	43	Feminino	Osteoporose, bipolaridade	RT-PCR	Febre, cefaleia, dor orofaringe, dispnéia progressiva	X
2	ICV	IVIG	20	27	Feminino	Psoríase cutânea	RT-PCR	Febre, tosse com secreção, pneumonia	X
3	Doença autoinflamatória indefinida	IVIG e colchicina	2	7	Masculino	–	Diagnóstico por epidemiologia	Febre, cefaleia, vômito, náusea	–
4	TRAPS	Corticoide nas crises	6	8	Feminino	Epilepsia	RT-PCR	Febre, cefaleia, artrite	–
5	FMF	Colchicina	4	32	Feminino	–	RT-PCR	Faringite, anosmia, disgeusia	X
6	FMF	Colchicina	1	18	Feminino	–	RT-PCR	Sinusite, mialgia, vertigem, diarreia	X
7	Agamaglobulinemia	IVIG	0,4	2	Masculino	–	RT-PCR	Febre	–
8	CAPS NLRP12	Colchicina	1,5	37	Feminino	–	RT-PCR	Febre, anosmia	–
9	CAPS NLRP3	Canaquinumab	0,4	2	Masculino	–	Diagnóstico por epidemiologia	Rash urticariforme	–
10	Doença autoinflamatória indefinida	Colchicina e azatioprina	0,5	29	Feminino	–	RT-PCR	Tosse, anosmia, febre	–
11	PFAPA	Colchicina	2	4	Masculino	–	RT-PCR	Coriza, espirros, fadiga dor abdominal	–
12	Doença autoinflamatória indefinida	Corticoide nas crises	5	10	Feminino	–	RT-PCR	Febre	–
13	PFAPA	Colchicina	2	3	Masculino	–	RT-PCR	Febre, sinusite, fadiga	–

ICV = imunodeficiência comum variável, TRAPS = síndrome autoinflamatória associada ao receptor-TNF, FMF = febre familiar do Mediterrâneo, CAPS = síndrome autoinflamatória associada à criopirina, PFAPA = febre periódica, adenomegalia cervical, faringite e úlcera oral, IVIG = imunoglobulina endovenosa, RT-PCR = *real time* PCR.

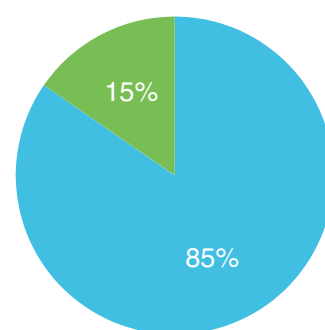
A

Total (n = 13)	Características (n, %)
Sexo feminino	n = 8 (61%)
Idade menor que 16 anos	n = 6 (46%)
Síndromes com predisposição a infecções	n = 3 (23%)
Síndromes com predisposição a inflamações	n = 10 (77%)
Em terapias crônicas	n = 10 (77%)
Uso crônico de colchicina	n = 7 (53%)
Uso crônico de terapia anti-IL1	n = 1 (7%)
Uso crônico de imunoglobulina humana	n = 4 (30%)
Outras terapias imunossupressores e imunomoduladoras	n = 3 (23%)
Necessidade de internação hospitalar	n = 4 (30%)
Apresentação como síndrome gripal	n = 9 (70%)
Evolução com SARS	n = 0
Pacientes recuperados	n = 13 (100%)

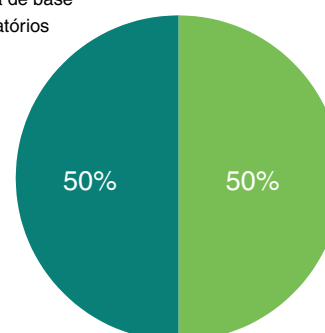
L-1 = interleucina 1, SARS = síndrome da angústia respiratória aguda, RT-PCR = *real time* PCR.

B

RT-PCR
Epidemiologia

**C**

Ativação doença de base
Sintomas respiratórios

**Figura 1**

Características clínicas e demográficas de pacientes com erros inatos da imunidade e infectados por COVID-19. A) Tabela descritiva dos dados clínicos e demográficos dos pacientes infectados. B) Pacientes com diagnóstico por RT-PCR e aqueles cujo diagnóstico foi baseado em epidemiologia. C) Razões da necessidade de internação hospitalar

autoinflamatória indefinida, apresentou leucopenia com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. Ambos os pacientes necessitaram de internação hospitalar para monitorização clínica.

Durante a hospitalização, cloroquina foi utilizada em 50% dos pacientes (n = 2), sendo que uma paciente apresentou evento adverso desta droga (alongamento do intervalo QT), com necessidade de suspensão da mesma. Anticoagulante foi utilizado em 50% dos pacientes (n = 2), ambos com ICV. Nenhum paciente necessitou dose adicional de imunoglobulina humana. As duas pacientes com ICV que necessitaram hospitalização fizeram uso de dose já programada da imunoglobulina humana, divididas em dois dias. Somente um paciente com CAPS-NLRP3 requereu dose extra de anti-IL1 (canaquinumabe) para controle do *rash* vasculítico, com sucesso. A maioria dos pacientes recebeu corticoide oral durante a internação,

com sucesso no controle dos sintomas e sem nenhum evento adverso (Figura 2). Todos os pacientes não hospitalizados tiveram seu quadro clínico controlado apenas com medicamentos sintomáticos.

Discussão

A taxa de hospitalização e de fatalidade em pacientes com EII tem variabilidade na literatura⁴⁻⁷. Ao menos três trabalhos já reportaram diferenças nestes valores. Choen e cols., em 2020, analisando um grupo de 10 pacientes com ICV, observaram 10% de necessidade de hospitalização (n = 1/10) e nenhuma morte pôde ser observada naquele grupo⁵. Por outro lado, Meyets e cols., em 2020, em análise global de pacientes com diversos EII, observaram necessidade de hospitalização de 63% (n = 59/94) e fatalidade de 10% (n = 9/94)⁴. Ainda, Shields e cols., em 2020,

numa coorte de pacientes com EII em todo o Reino Unido, observaram necessidade de hospitalização de 50% ($n = 34/67$) e fatalidade de 17% ($n = 12/67$)⁷. Deve-se ressaltar que todos os pacientes que tiveram necessidade de hospitalização e aqueles que evoluíram com eventos fatais, tanto no grupo descrito por Meyts quanto por Shields, tinham diversas comorbidades já conhecidas, como fatores de risco para desfechos negativos na infecção por SARS-CoV-2^{4,7}. Neste grupo de pacientes observamos menor necessidade hospitalização 30% ($n = 4/13$) e nenhuma fatalidade (Figura 2). A principal razão por tal diferença no nosso grupo deve-se ao fato de a grande maioria (77%) dos pacientes possuírem susceptibilidade a inflamação, serem jovens, e com ausência de comorbidades.

A relação entre COVID-19 e doenças autoinflamatórias ainda foi pouco discutido. Haslak e cols., em 2019, relataram 7 pacientes com síndromes autoinflamatórias e COVID-19, sendo 85% ($n = 6/7$) febre fa-

miliar do Mediterrâneo, e 15% ($n = 1/7$) PFAPA, sendo que somente 15% ($n = 1/7$) requereu hospitalização e nenhum óbito foi observado⁶. Meyets e cols. em 2020, também relataram 11 pacientes com diversas síndromes autoinflamatórias ($n = 7$) e imunodesregulatórias ($n = 4$), sendo que a necessidade de hospitalização global neste grupo foi de 54% ($n = 6/11$) e fatalidade de 9% ($n = 1/11$)⁴. Contudo, no grupo analisado por Meyets e cols., em 2020, de todos os pacientes que requereram internação hospitalar, a maioria (83%; $n = 5/6$) possuía diagnóstico de síndromes imunodesregulatórias, e o único óbito observado também possuía o mesmo diagnóstico sindrômico⁴. Shields e cols., em 2020, no Reino Unido, relataram três pacientes com síndromes autoinflamatórias diversas, sendo que nenhum paciente requereu internação e nenhum evento fatal foi observado⁷. Como observado na nossa casuística, cuja grande maioria dos pacientes era de síndromes com predisposição a inflamação, a neces-

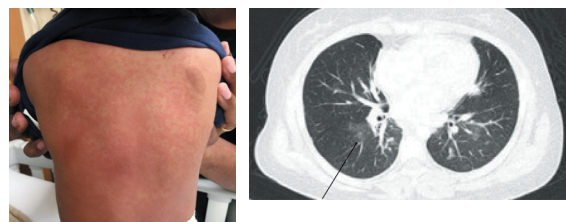
A

Total (n = 4)	Características (n, %)
Sexo feminino	n = 2 (50%)
Idade menor que 16 anos	n = 2 (50%)
Síndromes com predisposição a infecções	n = 2 (23%)
Síndromes com predisposição a inflamações	n = 2 (77%)
Em terapias crônicas	n = 4 (100%)
Uso crônico de colchicina	n = 1 (25%)
Uso crônico de terapia anti-IL1	n = 1 (25%)
Uso crônico de imunoglobulina humana	n = 3 (75%)
Sintomas respiratórios com alteração tomográfica	n = 2 (50%)
Bronquiectasias basais	n = 2 (50%)
Rash urticariforme	n = 1 (25%)
Rash psoríaseforme	n = 1 (25%)
Neutropenia	n = 1 (25%)
Pacientes recuperados	n = 13 (100%)

IL-1 = interleucina 1, IVIG = imunoglobulina humana intravenosa.

B

Total (n = 4)	Características (n, %)
Cloroquina	n = 2 (50%)
Antibióticos	n = 0
Anti-coagulantes	n = 2 (50%)
Dose regular de IVIG	n = 2 (50%)
Dose extra de IVIG	n = 0
Dose regular de anti-IL1	n = 0
Dose extra de anti-IL1	n = 1 (25%)
Corticosteroides	n = 3 (75%)
Eventos adversos medicamentosos	n = 1 (25%)

C**Figura 2**

Características clínicas e demográficas de pacientes com erros inatos da imunidade e infectados por COVID-19 que requereram internação hospitalar. A) Tabela descritiva dos dados clínicos e demográficos dos pacientes infectados. B) Medicamentos utilizados durante a internação. C) *Rash* urticariforme observado em paciente com CAPS-NLRP3. D) Alteração tomográfica observada em paciente com CVID e COVID-19

cidade de internação hospitalar foi de 28% (n = 2/7), e nenhum evento fatal foi observado, o que encontra-se próximo ao das demais casuísticas.

Até o momento, diversas drogas já foram consideradas em pacientes que requerem internação por COVID-19, com resultados variados entre elas, e nenhuma eficaz existe^{12,13}. Somente um trabalho até o momento discorreu sobre o tratamento para SARS-CoV-2 em pacientes com EII, sendo as drogas já relatadas e aqui utilizadas, foram: hidroxiquina, corticoides sistêmicos, anticoagulante e medicamentos biológicos⁴. O uso de biológicos no tratamento de formas graves da SARS-CoV-2 já foi amplamente reportado, sendo os mais considerados anti-IL6 (tocilizumabe), anti-IL1 (anakinra), interferons (α e β) e inibidores de jak-quinase (baracitinibe)¹⁴. O uso de canakinumabe ainda está em fase 3 pelo *clinical trials* (NCT04362813), contudo, neste estudo esta droga será utilizada para tratamento de manifestações pulmonares. Aqui, relatamos pela primeira vez, o uso de canakinumabe para tratamento de *rash* vasculítico com sucesso em um paciente com Síndrome Autoinflamatória Associada à Criopirina (CAPS), já em uso crônico da mesma.

Este trabalho apresenta ao menos duas limitações, que são o baixo número de pacientes analisados e o fato de tratar-se de análise retrospectiva. Vale ressaltar que dois pacientes com febre familiar do Mediterrâneo e dois pacientes com ICDV já foram previamente reportados por Meyets e cols., em 2020.

Conclusão

A principal observação foi que a necessidade de hospitalização e os eventos fatais em pacientes com EII varia nas coortes já descritas. Essa variabilidade parece que não depende exclusivamente da doença de base, mas sim do *status* da *performance* do indivíduo (múltiplas comorbidades ou drogas para tratamento).

Em comparação a pacientes com predisposição a infecções, os pacientes com predisposição a inflamações parecem ter evolução da infecção por SARS-CoV-2 mais leve. Contudo, parece que o comportamento da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças imunodesregulatórias tem evolução mais grave, seja pelo grau de imunossupressão da doença, ou secundário aos medicamentos usados. Por último, os pacientes com CAPS que se apresentem com *rash* vasculítico parecem ter uma boa resposta ao canakinumabe.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde [Internet]. Disponível em: <https://covid19.who.int>.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
3. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:198114. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198114.
4. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep 24:S0091-6749(20)31320-8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010.
5. Cohen B, Rubinstein R, Gans MD, Deng L, Eisenberg R, Rubinstein A. COVID-19 Infection in Ten Common Variable Immunodeficiency Patients in New York City. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;9(1):504-7.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.006.
6. Haslak F, Yildiz M, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Aliyeva A, et al. Management of childhood-onset autoinflammatory diseases during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2020 Sep;40(9):1423-31. doi: 10.1007/s00296-020-04645-x.
7. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: the United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec 15:S0091-6749(20)32406-4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.620.
8. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020 Jul 16;69(3):379-88. doi: 10.33549/physiolres.934492.
9. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
10. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
11. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 May 1;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
12. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, Giannella M; PREDICO Study Group, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):105-111. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.014.
13. Ying W, Qian Y, Kun Z. Drugs supply and pharmaceutical care management practices at a designated hospital during the COVID-19 epidemic. *Res Social Adm Pharm*. 2021 Jan;17(1):1978-83. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.04.001.
14. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmacologic-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020 Sep;80(13):1267-92. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z.

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

Correspondência:
Leonardo Oliveira Mendonça
E-mail: leonardo.mendonca@hc.fm.usp.br

O estresse diante da pandemia de COVID-19 como fator exacerbador da urticária

Stress during the COVID-19 pandemic as an exacerbating factor for urticaria

Paula Natassya Argolo¹, Grazielly Fatima Pereira¹, Antônio Abílio Motta¹,
Jorge Kalil¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

Introdução: Os sintomas gerados pela urticária crônica (UC) afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, e o estresse pode ser um fator de exacerbção. Isso se torna ainda mais importante no atual cenário de pandemia da doença causada pelo coronavírus (COVID-19). Diante da impossibilidade de manter a mesma quantidade de consultas presenciais, surgiu a necessidade de saber como estariam os pacientes com UC: se apresentariam exacerbção da doença de base caso se infectassem com o SARS-CoV-2, se a UC predisporia os pacientes a um quadro mais grave de COVID-19, e se o estresse emocional a que os pacientes estariam sujeitos exacerbaria sua doença de base. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com dados coletados através do registro das informações coletadas de pacientes com UC durante remarcação de suas consultas, através de ligações telefônicas. **Resultados:** Foram incluídos 140 pacientes no estudo, no período de 29/04/2020 a 15/07/2020. O estresse emocional estava presente em 80 pacientes (57,1%), sendo que destes, 30% relataram piora da urticária. A obesidade foi a outra comorbidade mais relatada pelos pacientes com UC (35%). Dos 22 pacientes que procuraram o Pronto-Socorro, 9 (40,9%) foram investigados. Destes, 5 (55,6%) realizaram investigação específica para COVID-19. **Conclusões:** Durante a pandemia da COVID-19, os nossos pacientes com UC se encontraram mais estressados emocionalmente, e isso foi um fator associado à piora da urticária. A obesidade, no nosso grupo de pacientes, foi muito prevalente.

Descritores: Urticária crônica, estresse psicológico, infecções por coronavírus.

ABSTRACT

Introduction: Chronic urticaria (CU) symptoms significantly affect patient quality of life, and stress can be an exacerbating factor. This becomes even more important in the current pandemic setting of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Given the impossibility of maintaining the same schedule of in-person medical appointments, there was a need to know how patients with CU would behave: if they would have an exacerbation of the underlying disease if they became infected with SARS-CoV-2, if CU would predispose patients to a more severe form of COVID-19, and if emotional stress would exacerbate their underlying disease. **Methods:** This is a retrospective observational study of data collected from records of patients with CU when their medical appointments were rescheduled via telephone call. **Results:** One hundred and forty patients were included in the study from 4/29/2020 to 7/15/2020. Stress was present in 80 patients (57.1%), of which 30% reported worsening of urticaria. Obesity was the most reported comorbidity in patients with CU (35%). Of the 22 patients who sought emergency care, 9 (40.9%) were investigated. Of these, 5 (55.6%) underwent specific investigation for COVID-19. **Conclusions:** During the COVID-19 pandemic, our CU patients were found to be more emotionally stressed, and this factor was associated with worsening of urticaria. Obesity, in our group of patients, was very prevalent.

Keywords: Chronic urticaria, physiological stress, coronavirus infections.

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP - Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 15/03/2021, aceito em: 22/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):85-92.

Introdução

Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou a pandemia da COVID-19, doença causada pelo SARS-CoV-2¹. Inicialmente, os sintomas respiratórios eram considerados os únicos ou mais importantes, entretanto, outros sintomas relacionados à doença surgiram na literatura. As manifestações cutâneas associadas à COVID-19, incluindo-se as lesões urticariformes e a urticária aguda, foram muito frequentes nestes pacientes².

A primeira menção destes sinais na COVID-19 foi feita por Recalcati³, que analisou 88 pacientes sendo que 18 (20,4%) apresentavam manifestações cutâneas. O papel das infecções no desenvolvimento da urticária não está esclarecido⁴. Imbalzano e cols.⁵, em uma revisão sistemática, estudaram a associação entre a infecção viral como gatilho ou provável causa da urticária aguda ou crônica, e encontraram que infecções virais poderiam ser estímulos potenciais.

A urticária crônica (UC) é caracterizada pelo aparecimento de urticas e/ou angioedema por um período maior do que 6 semanas. Pode ser classificada como urticária crônica espontânea (UCE), ou urticária crônica induzida (UCInd), quando há um estímulo que induz o aparecimento dos sintomas, sendo que um paciente pode apresentar a associação de dois ou mais subtipos. O tratamento de primeira e segunda linha consiste no uso de anti-histamínicos H1, uma a 4 vezes ao dia⁶.

As consequências psicológicas, como depressão e transtorno do estresse pós-traumático, que estavam presentes durante a pandemia da COVID-19, causaram um grande impacto nos pacientes com doenças alérgicas e urticária⁷.

Os sintomas apresentados pelos pacientes com UC afetam significativamente sua qualidade de vida, principalmente consequente à imprevisibilidade dos sintomas, ao prurido intenso, interferindo com a qualidade do sono, e à aparência física⁸⁻¹³, e muitos apresentam distúrbios psíquicos, como ansiedade e depressão⁸. Muitos estudos na literatura mostraram que o estresse podia afetar o aparecimento e a exacerbação da urticária^{14,15}. Isso se torna ainda mais importante diante do atual cenário de pandemia.

“Os indivíduos com urticária crônica podem desenvolver sintomas de transtorno do estresse pós-traumático que influenciam seu bem-estar psicológico, especialmente por meio da depressão¹⁶.”

Alguns sintomas associados à COVID-19 incluem febre, tosse, anosmia, mialgia ou fadiga, expecto-

ração, cefaleia, hemoptise, diarreia e odinofagia¹⁷ e alguns fatores de risco estão associados à maior gravidade da doença, como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e obesidade¹⁸.

Na cidade de São Paulo muitos hospitais terciários foram preparados para o atendimento do paciente com COVID-19, e devido ao desvio do profissional médico do atendimento ambulatorial para o atendimento de emergência, além da necessidade de isolamento social, muitas consultas presenciais ambulatoriais deveriam ser remarcadas. Diante do exposto, surgiu a preocupação de como se comportariam os pacientes com urticária crônica durante o período de pandemia. Será que os pacientes apresentariam exacerbação da urticária crônica caso se infectassem com o SARS-CoV-2? Será que a urticária crônica predisporia os pacientes a um quadro mais grave de COVID-19? Será que o estresse emocional a que os pacientes com urticária crônica estariam sujeitos exacerbaria sua doença de base?

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar as condições clínicas dos pacientes com urticária crônica em acompanhamento em um serviço terciário durante a fase inicial da pandemia pelo COVID-19.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com dados coletados através do registro das anotações realizadas durante as remarcações das consultas dos pacientes com UC em acompanhamento no Ambulatório de Urticária do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP, devido à pandemia da COVID-19. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética sob o CAAE 36479220.0.0000.0068, e todos os pacientes concordaram em participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido na primeira consulta presencial após a ligação, conforme a orientação da plataforma Brasil.

Durante as remarcações, realizadas através de ligações telefônicas, foram feitas perguntas quanto às condições clínicas dos pacientes com UC, como também os pacientes receberam orientações quanto à data da nova consulta, à manutenção do tratamento de base e à procura do pronto atendimento, se vigência de sintomas sugestivos da COVID-19. Consecutivamente, os pacientes com UC receberam ligações guiadas por um roteiro pré-estabelecido (Figura 1).

Este roteiro teve por objetivo identificar as condições clínicas do paciente, o controle de sua doença de base e os fatores relacionados à pandemia. Os pacientes foram questionados quanto à piora da urticária e/ou angioedema e, se piora, sobre a necessidade de aumentar a dose de anti-histamínico, se houve demanda do uso de corticoide, e se manteve seu tratamento de base para urticária.

Em relação à infecção pelo vírus da COVID-19 ou o sentimento durante a pandemia, foram interrogados a presença de eventuais sintomas sugestivos:

nervosismo ou estresse, tosse, febre, odinofagia, dispneia, cefaleia, obstrução nasal, anosmia, astenia, náusea, vômito, diarreia e mialgia. Os pacientes foram interrogados quanto ao contato com familiares ou pessoas de seu convívio com infecção respiratória; se procuraram o Pronto-Socorro, quais exames foram realizados e as medicações prescritas. Quanto às comorbidades, os pacientes foram questionados sobre *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e tabagismo (presente, passado ou passivo). Foi solicitado o peso e altura para cálculo do índice de

Roteiro para identificar as condições clínicas do paciente com urticária durante a pandemia – via telefone – data: ____ / ____ / ____ .

RGHC: _____ Idade: _____ Sexo: _____

☐ Piora da urticária

☐ Piora de AE

☐ Controlou com AH1

☐ Usou corticoide

☐ Nervosismo

☐ Tosse

☐ seca

☐ produtiva

☐ Febre

☐ Dor de garganta

☐ Dispneia

☐ Cefaleia

☐ Obstrução nasal

☐ Anosmia

☐ Cansaço

☐ Náuseas

☐ Vômito

☐ Diarreia

☐ Mialgia

☐ História familiar com infecção respiratória ou contato conhecido (1 a 14 dias)

☐ Procurou PS?

☐ medicamento: _____

☐ exame: _____

☐ Manteve o tratamento da urticária: _____

☐ Comorbidades

☐ DM

☐ HAS

☐ Obesidade: peso: _____ altura: _____

☐ Tabagismo: ☐ sim ☐ não ☐ ex-tabagismo ☐ passivo

RGHC = registro do paciente no Hospital das Clínicas da FMUSP, AE = angioedema, AH1 = anti-histamínico, H1 = PS, Pronto-Socorro, DM = *diabetes mellitus*, HAS = hipertensão arterial sistêmica.

Figura 1

Roteiro para identificar as condições clínicas do paciente com urticária crônica durante a pandemia

massa corpórea (IMC), com objetivo de identificar os pacientes com obesidade.

Após o registro das entrevistas, foram coletadas informações em prontuário eletrônico referentes aos dados demográficos (sexo, idade, idade de início da urticária, tempo de doença), classificação da UC (UCE ou UCInd), presença de angioedema e informação sobre história de estresse, nervosismo ou ansiedade prévios à pandemia. Os dados obtidos foram inseridos em uma planilha de Excel e analisados posteriormente.

Os pacientes foram distribuídos em 4 grupos de acordo com a exacerbação da doença e uso de corticoide. O grupo 1 foi composto por pacientes que não apresentaram exacerbação da UC e não usaram corticoide; o grupo 2 contém pacientes que apresentaram exacerbação da UC, porém não usaram corticoide; pacientes que não apresentaram exacerbação da UC, mas usaram corticoide fazem parte do grupo 3 e o grupo 4 contém os pacientes que apresentaram exacerbação da UC e usaram corticoide.

Os pacientes com exacerbação de sua doença de base seriam convocados para atendimentos presencial, e aqueles com sintomas ou condições clínicas relacionadas à infecção respiratória seriam encaminhados ao atendimento em serviço de emergência para avaliação. Todos os pacientes tiveram suas consultas remarcadas.

Análise estatística

Quando os pacientes com UC foram classificados conforme a frequência de sintomas relacionados à COVID-19, os dados foram avaliados através do teste de Kruskal-Wallis.

Resultados

Foram incluídos 267 pacientes que estavam previamente agendados para consultas ambulatoriais no período de 29/04/2020 até o dia 15/07/2020 e que receberam ligações telefônicas para o reagendamento de suas consultas. Todos os pacientes receberam ligações, porém não foi possível contactar 37 deles. Dos que foram contactados, 90 foram excluídos por não se tratar de urticária crônica (Figura 2).

Foram incluídos 140 pacientes no estudo, sendo 119 (85%) do sexo feminino, a média de idade era de 47,4 anos ($\pm 15,7$), a média de idade do início da doença era de 38,8 ($\pm 16,1$) e do tempo de doença era de 9,1 anos ($\pm 8,9$). Dos 140 pacientes, 97 (69,3%) tinham UCE, 31 (22,1%) tinham UCE associada à UCInd, e 12 pacientes apenas UCInd (8,6%). O angioedema estava presente em 85 pacientes (60,7%) (Tabela 1).

A entrevista telefônica teve média de duração de 6,5 minutos e todas foram feitas pelo mesmo entrevistador. Nenhum paciente se recusou a responder

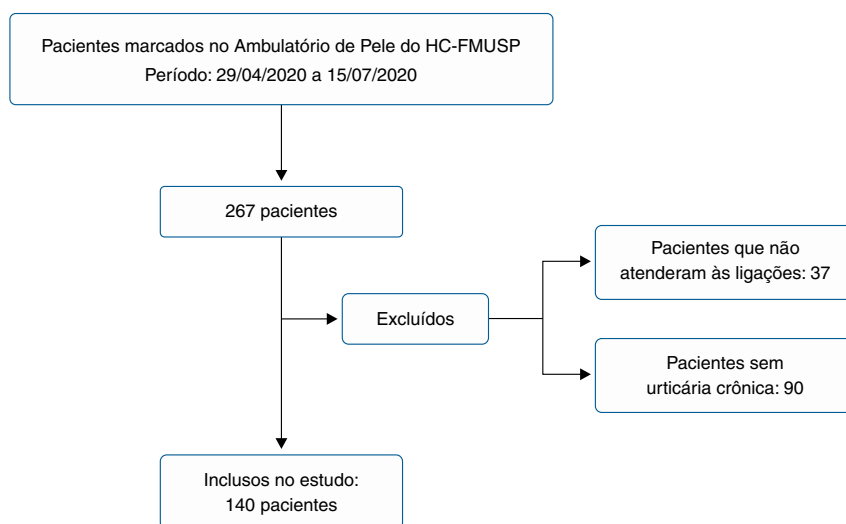


Figura 2

Fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes

Tabela 1

Dados demográficos e características da urticária crônica

Dados gerais dos pacientes com urticária crônica	Resultados
Gênero feminino (%)	85
Idade, anos (média, DP)	47,4 (15,7)
Idade do início da doença, anos (média, DP)	38,8 (16,1)
Tempo de doença, anos (média, DP)	9,1 (8,9)
Presença de UCE (%)	92,9
Presença de UCInd (%)	30,7
Presença de angioedema (%)	60,7

DP = desvio padrão, UCE = urticária crônica espontânea, UCInd = urticária crônica induzida.

às perguntas. Os pacientes, no geral, se sentiram acolhidos, e 5 (3,6%) necessitaram de atendimento presencial devido à exacerbação da urticária.

Em relação aos sintomas relacionados ao período de pandemia, a piora da urticária foi referida por 32 pacientes (22,9%) e do angioedema por 12 (14,1%), dos 85 pacientes que apresentavam esse sintoma. Em relação ao tratamento da UC, 128 pacientes (91,4%) usavam anti-histamínicos H1; 22 pacientes (15,7%) usavam o corticoide, independente da piora da urticária. Dos pacientes que exacerbaram, 21 (63,6%) referiram controle dos sintomas com anti-histamínicos H1.

Os pacientes foram distribuídos em 4 grupos de acordo com a exacerbação da doença e uso de corticoide. No grupo 1, que não apresentaram exacerbação da UC e não usaram corticoide, estavam 97 pacientes (69,3%), a média de idade em anos foi de 46,8, do tempo de UC 8,6 e a média de sintomas relacionados à COVID-19 referidos foi de 1,4. Esse grupo continha 31% de pacientes obesos, 23% hipertensos e 9,3% diabéticos. O grupo 2, que apresentaram exacerbação da UC, porém não usaram corticoide, foi composto por 21 pacientes (15%), a média de idade foi de 49,8 anos, do tempo de UC 8,4 anos, e a média de sintomas relacionados à COVID-19 referidos foi de 1,9. Esse grupo continha 14,3% de pacientes obesos, 42,9% hipertensos e 9,5% diabéticos. No grupo 3, pacientes que não apresentaram exacerbação da UC, mas usaram corticoide, estavam 10 pacientes (7,1%), a média de idade foi de 51,4 anos, do tempo de UC

17,4 anos, e a média de sintomas relacionados a COVID-19 referidos foi de 2,5. Setenta por cento dos pacientes deste grupo eram obesos, 30% hipertensos e nenhum paciente era diabético. Por fim, o grupo 4, que apresentaram exacerbação da UC e usaram corticoide, foi composto por 12 pacientes (8,6%), a média de idade foi de 44,8 anos, do tempo de UC 8,3 anos, e a média de sintomas relacionados à COVID-19 referidos foi de 2,8. Sessenta e sete por cento dos pacientes deste grupo eram obesos, 16,7% hipertensos e nenhum paciente era diabético (Tabela 2).

Dezessete pacientes (12,1%) tiveram contato com familiares ou pessoas de seu convívio com infecção respiratória, e 22 (15,7%) procuraram o Pronto-Socorro devido a sintomas respiratórios, sendo que desses, 13 não foram investigados e 9 foram investigados. Destes últimos, 5 (55,6%) pacientes realizaram investigação específica para COVID-19 (sorologia ou PCR).

Dos 140 pacientes, o tabagismo passado, atual ou passivo foi referido por 50 (35,7%), obesidade foi encontrada em 48 pacientes (34,3%), hipertensão arterial sistêmica foi referida por 36 (25,7%) e *diabetes mellitus* por 11 pacientes (7,9%).

O estresse emocional foi referido por 80 pacientes (57,1%), sendo que destes, 30% relataram piora da urticária. Entre os pacientes que negaram o sintoma, 8 (13,3%) apresentaram piora da doença ($p = 0,02$). Estes pacientes que referiram estresse relacionado à pandemia eram mais frequentemente do gênero feminino ($p < 0,01$). Não houve diferença significativa

Tabela 2

Características dos pacientes com urticária crônica conforme a história de exacerbação da doença e/ou uso de corticoide

Características	Grupo 1 (n = 97)	Grupo 2 (n = 21)	Grupo 3 (n = 10)	Grupo 4 (n = 12)	p
Idade atual, anos (média)	46,8	49,8	51,4	44,8	NS
Tempo de UC, anos (média)	8,6	8,4	17,4	8,3	NS
Exacerbação da UC	não	sim	não	sim	NA
Uso de CE	não	não	sim	sim	NA
Frequência de sintomas relacionados à COVID-19 (média)	1,4	1,9	2,5	2,8	0,062
Obesidade (%)	31	14,3	70	67	0,001
Hipertensão arterial sistêmica (%)	23	42,9	30	16,7	NS
Diabetes mellitus (%)	9,3	9,5	0	0	NS

Grupos: 1 - pacientes que não apresentaram exacerbação da UC e não usaram corticoide; 2 - pacientes que apresentaram exacerbação da UC, porém não usaram corticoide; 3 - pacientes que não apresentaram exacerbação da UC, mas usaram corticoide; 4 - pacientes que apresentaram exacerbação da UC e usaram corticoide.

NS = não significante, UC = urticária crônica, NA = não se aplica, CE = corticoide, COVID-19 = doença causada pelo vírus SARS-CoV-2.

quanto à obesidade ou ao uso de corticoide sistêmico (ambos, $p > 0,05$), entretanto, estes pacientes procuraram o pronto atendimento com maior frequência do que os pacientes que não referiram estresse com a pandemia. Dos pacientes que referiram estresse emocional, 27 (33,8%) já tinham registro no prontuário de ansiedade, estresse emocional.

Discussão

Este estudo avaliou as condições clínicas de um grupo de pacientes com UC que tiveram suas consultas de rotina suspensas devido à pandemia da COVID-19. Durante as ligações telefônicas para o reagendamento destas consultas, foram realizadas perguntas relacionadas ao controle da UC e aos sintomas referentes à COVID-19. O sintoma mais comum referido pelos nossos pacientes foi o estresse emocional (57,1%), e este sintoma estava associado à exacerbação da UC.

No nosso estudo, além da exacerbação observada nos pacientes com UC desencadeada pelo estresse, um terço destes pacientes já apresentava desordens psíquicas previamente. Uma metanálise de 25 estudos encontrou uma prevalência de 31,6% de qualquer doença psiquiátrica nos pacientes com UC⁸, e em um estudo de Ograczyk-Piotrowska e cols.¹⁵ os pacientes

com UC apresentaram uma percepção subjetiva de estresse mais intenso do que o grupo controle.

O estresse pode ser um importante fator de exacerbação da urticária^{14,15}, e o seu controle pode influenciar o controle da UC. Em um estudo retrospectivo, 64,9% dos pacientes referiram exacerbação da UC com o estresse emocional, e este grupo apresentou doença mais grave, com maior refratariedade ao anti-histamínico H1. Os pacientes que possuíam doença psiquiátrica em tratamento médico tinham menor queixa de exacerbação com o estresse e maior controle da UC¹⁹.

Esses dados são importantes, pois o controle do estresse nestes pacientes poderia levar à maior qualidade de vida. É importante que os médicos discutam com os pacientes sobre os efeitos psicológicos da doença. Isso pode, inclusive, trazer maior adesão e satisfação ao tratamento¹¹.

No nosso estudo, encontramos quatro grupos de pacientes com UC durante um período de estresse emocional intenso. Esses grupos compreenderam: (1) pacientes que não apresentaram exacerbação da UC e não usaram corticoide; (2) pacientes que apresentaram exacerbação da UC, porém, não usaram corticoide; (3) pacientes que não apresentaram exacerbação da UC, mas usaram corticoide; e (4) pacien-

tes que apresentaram exacerbação da UC e usaram corticoide. A frequência de sintomas relacionados à COVID-19 referidos pelos pacientes foi aumentando em cada subgrupo, sendo mais alta o grupo 4; porém, sem significância estatística ($p = 0,062$). Isso pode mostrar uma tendência de valorização dos sintomas dos pacientes com UC não controlados. Além disso, a frequência de obesidade foi mais alta nos grupos que usaram corticoide (grupo 3 e 4), com significância estatística ($p = 0,001$).

A frequência de angioedema neste estudo foi maior do que a encontrada na literatura (60,7%), provavelmente, associado a um perfil de UC mais grave, por se tratar de um centro terciário. Zuberbier e cols.²⁰ encontraram uma prevalência de 33,3%, e no estudo de Choi e cols.⁹ havia angioedema em 39,0% dos pacientes com UC. Neste último, este sintoma esteve associado à pior qualidade de vida e escore de atividade de doença mais elevado. Sánchez-Borges e cols.¹² também descreveram a associação entre angioedema e maior duração e gravidade da UC.

Além do angioedema, a associação com UCInd, a refratariedade aos anti-histamínicos e a presença de comorbidades também poderiam conferir maior gravidade à UC^{12,13}. Estudos mostraram um aumento da prevalência de síndrome metabólica nos pacientes com urticária crônica, e parece que isso ocorreu como consequência da condição do estado pró-inflamatório, aumento do estresse oxidativo, alterações no perfil de adipocina e ativação do sistema de coagulação observados no paciente com UC²¹.

Alguns componentes da síndrome metabólica poderiam conferir maior vulnerabilidade a um quadro mais grave, caso os pacientes com UC se infectassem pelo SARS-CoV-2²². Wang e cols.²² descreveram que os pacientes admitidos na UTI eram mais velhos e apresentavam um número maior de comorbidades. No estudo atual, a frequência de obesidade referida pelos pacientes foi elevada, acima de 30%, muito acima da frequência encontrada na população brasileira, conforme dados do Ministério da Saúde (19,8%)²³.

Um estudo realizado no Brasil estimou que até metade (86 milhões) da população brasileira adulta apresentava pelo menos um fator de risco para COVID-19 grave, sendo os fatores estudados: idade maior ou igual a 65 anos, doença cardiovascular, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar crônica, câncer, acidente vascular cerebral, obesidade, tabagismo e doença renal crônica²⁴. No nosso grupo, a frequência de hipertensão arterial

sistêmica e de *diabetes mellitus* foi semelhante à observada na população brasileira.

Dos 22 (15,7%) pacientes que procuraram o Pronto-Socorro, 9 (40,9%) fizeram algum tipo de investigação, e apenas 5 destes (55,6%) realizaram investigação específica para COVID-19 (sorologia ou PCR). A maioria dos pacientes deste estudo preferiu não procurar o Pronto-Socorro. Além disso, poderia haver pacientes assintomáticos e com a doença²⁵.

As limitações deste estudo incluíram o atendimento não presencial e à falta de seguimento clínico às nossas ligações telefônicas, até o momento da realização deste estudo, pois o serviço ambulatorial ainda não havia retornado às atividades.

Em resumo, os pacientes com UC, no presente estudo, referiram estresse emocional frequente e muitos o associaram à exacerbação da UC e ao maior uso de corticoide sistêmico. Além disso, os pacientes com exacerbação da doença tendem a referir maior frequência de sintomas relacionados à COVID-19. A presença de comorbidades associadas à UC poderia conferir maior gravidade, caso os pacientes apresentassem a COVID-19. Neste estudo, nossos pacientes com UC apresentavam alta frequência de obesidade, e esta foi maior nos pacientes que usaram corticoide.

Referências

1. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [site na Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acessado em: 10/07/2020.
2. Ridolo E, Pucciarini F, Barone A, Nouvenne A, Meschi T, Peveri S, et al. Dermatological manifestations during COVID-19 infection: a case series and discussion on the problem of differential diagnosis. *Acta Biomed*. 2021 Feb 9;92(1):e2021103. doi: 10.23750/abm.v92i1.11236. PMID: 33682815.
3. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e212-3.
4. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009;5:10.
5. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:18-22.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393-414.

7. Gonzalez-Diaz SN, Martin B, Villarreal-Gonzalez RV, Lira-Quezada CE, Macouzet-Sanchez C, Weinmann AM, et al. Physiological impact of the COVID-19 pandemic on patients with allergic diseases. *World Allergy Organ J.* 2021;14:100510-.
8. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:42.
9. Choi WS, Lim ES, Ban GY, Kim JH, Shin YS, Park HS, et al. Disease-specific impairment of the quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria. *Korean J Intern Med.* 2018;33:185-92.
10. Dias GAC, Pires GV, Valle SOR, Dortas Júnior SD, Levy S, França AT, et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol.* 2016;91:754-9.
11. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy.* 2009;64:581-8.
12. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, Gozález-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:964-71.
13. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:641-7.
14. Pondeljak N, Lugovic-Mihic L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters. *Clin Ther.* 2020;42:757-70.
15. Ograczyk-Piotrowska A, Gerlicz-Kowalczyk Z, Pietrzak A, Zalewska-Janowska AM. Stress, itch and quality of life in chronic urticaria females. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35:156-60.
16. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. Posttraumatic stress disorder, emotional suppression and psychiatric co-morbidity in patients with chronic idiopathic urticaria: a moderated mediation analysis. *J Mental Health.* 2018;27:442-9.
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:809-14.
19. Araújo AMFS, Cosentino JBM, Kalil J, Motta AA, Agondi RC. Influência do estresse emocional na apresentação clínica do paciente com urticária crônica. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(Supl 1):S141.
20. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:869-73.
21. Vena GA, Cassano N. The link between chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49:208-12.
22. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
23. Ministério da Saúde. www.saude.gov.br [site na Internet]. Acessado em: 10/07/2020.
24. Rezende LFM, Thome B, Schweitzer MC, Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (COVID-19) in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2020;54:50.
25. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020 Feb 10;41(2):145-51. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

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

Correspondência:
 Paula Natassya Argolo
 E-mail: paula_argolo@yahoo.com.br

Comportamento clínico dos pacientes com asma durante a pandemia de COVID-19

Clinical behavior of patients with asthma during the COVID-19 pandemic

Alanna Batalha Pereira¹, Julia Oliveira Vieira Basili¹, Grazielly Fatima Pereira¹, Jorge Kalil¹, Pedro Giavina-Bianchi¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença respiratória crônica e os vírus respiratórios são gatilhos bem conhecidos das suas exacerbações. O coronavírus pode se manifestar com sintomas pulmonares. **Objetivo:** Avaliar o comportamento clínico dos pacientes com asma durante a pandemia de COVID-19. **Métodos:** Estudo retrospectivo de prontuário eletrônico de pacientes adultos asmáticos, em acompanhamento em serviço terciário e que receberam ligações telefônicas para reagendamento, nos meses iniciais da pandemia de COVID-19. Foram analisados dados demográficos, sintomas de asma, atopia, comorbidades e sintomas relacionados à infecção pelo coronavírus. Os pacientes foram classificados conforme a história de crise de asma, como também *steps* de tratamento da asma. **Resultados:** Foram incluídos 207 pacientes, sendo 79,7% do sexo feminino, com média de idade de 53,3 anos e tempo de asma de 35 anos, sendo 81,7% atópicos. As principais comorbidades foram obesidade (32,9%), hipertensão arterial (47,3%), *diabetes mellitus* (17,4%) e estresse emocional (68,1%). Do total, 87 pacientes (40,1%) apresentaram sintomas agudos, sendo que 20 (9,7%) procuraram pronto atendimento, e 15 (7,2%) foram investigados para COVID-19, todos negativos. Apenas 7 pacientes (3,4%) exacerbaram e necessitaram de corticoide sistêmico. Dentre os pacientes com sintomas respiratórios agudos, os sintomas mais frequentes sugestivos de COVID-19 foram dispnéia, tosse, astenia e cefaleia, quando comparados com os pacientes que não apresentaram sintomas agudos de asma ($p < 0,05$). **Conclusão:** Este estudo observou que os pacientes asmáticos apresentaram baixa prevalência de exacerbação da asma no período da pandemia pelo coronavírus. Os pacientes com sintomas agudos podem ter sido subdiagnosticados para COVID-19, devido à baixa procura ao pronto atendimento. Antecedente de atopia pode funcionar como fator protetor para COVID-19 em pacientes asmáticos.

Descritores: Asma, infecções por coronavírus, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a chronic respiratory disease, and respiratory viruses are well-known triggers for asthma exacerbations. Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) can present with pulmonary symptoms. **Objective:** To evaluate the clinical behavior of patients with asthma during the COVID-19 pandemic. **Methods:** A retrospective study of electronic medical records of adult asthmatic patients being followed up in a tertiary care service and who received telephone calls for rescheduling during the COVID-19 pandemic. Demographic data, asthma symptoms, atopy, comorbidities, and symptoms related to coronavirus infection were analyzed. Patients were classified according to their history of asthma attacks. **Results:** In total, 207 patients were included; 79.7% were female, mean age was 53.3 years, mean asthma duration was 35 years, and 81.7% were atopic. The main comorbidities were obesity (32.9%), high blood pressure (47.3%), diabetes mellitus (17.4%), and emotional stress (68.1%). Eighty-seven patients (40.1%) had acute symptoms, of which 20 (9.7%) sought emergency care and 15 (7.2%) were investigated for COVID-19, all of which were negative. Only 7 patients (3.4%) had exacerbations and required systemic corticosteroids. Among patients with acute respiratory symptoms, dyspnea, cough, asthenia, and headache were the most frequent complaints suggestive of COVID-19 when compared to those without an asthma attack ($p < 0.05$). **Conclusion:** This study found that asthmatic patients had a low prevalence of asthma exacerbation during the coronavirus pandemic. Patients with acute symptoms may have been underdiagnosed for COVID-19 in view of the low demand for emergency care. Previous atopy may act as a protective factor for COVID-19 in asthmatic patients.

Keywords: Asthma, coronavirus infections, COVID-19.

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Serviço de Alergia e Imunologia Clínica - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 15/03/2021, aceito em: 22/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):93-9.

Introdução

A asma é uma doença caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas¹, que pode ser agudizada por infecções virais². Os vírus respiratórios têm sido repetidamente e consistentemente associados com exacerbações de asma, em uma frequência que varia de 40 a 90%, e ainda não está esclarecido se esta associação reflete a epidemiologia viral da comunidade ou se alguns destes agentes, notadamente o rinovírus, possui propriedades asmatogênicas². Entretanto, em geral, os pacientes com asma não estão em risco de morbidade ou mortalidade por COVID-19³.

A asma é um problema mundial de saúde e acomete cerca de 300 milhões de pessoas¹. Estima-se que no Brasil existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos. Segundo o DATASUS, o banco de dados do Sistema Único de Saúde, ligado ao Ministério da Saúde, ocorrem no Brasil, em média, 350.000 internações anualmente⁴.

A heterogeneidade da asma é atestada por diversos fenótipos e endótipos da doença. Os fenótipos inflamatórios mais frequentemente utilizados na literatura incluem asma eosinofílica ou não eosinofílica e asma alérgica ou não alérgica^{5,6}.

Os endótipos da asma descrevem os mecanismos fisiopatológicos, moleculares ou celulares, e dentre eles, podemos exemplificar a inflamação tipo 2 (T2) e não T2. Os asmáticos com inflamação T2 geralmente apresentam asma de início precoce, mais grave, associada à atopia (IgE específica) e à eosinofilia nas vias aéreas e sistêmica. Além disso, os asmáticos com inflamação T2 costumam ser responsivos aos corticoides e aos medicamentos que inibam a inflamação T2. Por outro lado, pacientes com asma com inflamação não T2 em geral têm asma de início tardio, com ausência de eosinofilia nas vias aéreas e sistêmica e resposta reduzida aos corticoides. Esses pacientes também não respondem aos medicamentos que inibam a inflamação T2^{5,6}.

O mecanismo patogênico da asma alérgica pode ser caracterizado como mediado por células T helper-2 (Th2), gerando quantidades abundantes de citocinas IL-4, IL-5, IL-13, que direcionam para uma inflamação eosinofílica nos brônquios. Por outro lado, as células linfoides inatas tipo 2 (ILC-2), ativadas pelas denominadas alarmina IL-25, IL-33 e TSLP (linfopoietina do estroma tímico) secretadas pelo epitélio respiratório, igualmente participam da inflamação T2 e produzindo grandes quantidades de IL-5 e IL-13, semelhantes às das células Th2⁵⁻⁷.

A prevalência combinada de asma em pacientes com COVID-19 em todo o mundo foi de 8,3% (IC de 95% 7,6-9,0%) com base em 116 artigos (119 estudos) com 403.392 casos⁸. A infecção por SARS-CoV-2 é causada pela ligação da proteína *spike* da superfície viral ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) humana após a ativação da proteína *spike* pela protease serina 2 transmembrana (TMPRSS2). A ECA 2 é expressa no pulmão, principalmente nas células alveolares do tipo II, e parece ser o portal de entrada predominante⁹. A gravidade da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 está intimamente relacionada à maturidade e capacidade de ligação da ECA 2¹⁰.

Portanto, a resposta inflamatória desencadeada pela infecção pelo SARS-CoV-2 estimula a produção excessiva de citocinas inflamatórias ou pró-inflamatórias, principalmente o dímero-D (marcador de degradação de fibrina, indicativo de dano tecidual), IL-6, proteína sérica-C, IL1 β , IL-1R α , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, dentre outras, recebendo o nome de “tempestade de citocinas” (do inglês *cytokine storm*). A liberação de tais mediadores inflamatórios está relacionada à intensa estimulação de monócitos/macrófagos, pelo intenso dano tecidual e celular, pela inflamação pulmonar e sistêmica; levando a quadros de pneumonia viral letal, sepse viral e síndrome respiratória aguda severa⁹.

Muitas comorbidades foram identificadas como fatores de risco para pacientes com COVID-19 com desfechos ruins, como diabetes, hipertensão, neoplasias, doenças cardiovasculares (DCVs) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁸. Um grande estudo no Reino Unido encontrou que, no geral, as pessoas com asma não estão em risco aumentado de morte relacionada a COVID-19. No entanto, o risco de vida estava aumentado para as pessoas que tiveram necessidade recente de uso de corticoide sistêmico para controle da asma³.

Os sintomas mais comuns no início da infecção pelo SARS-CoV-2 são febre, tosse, mialgia e fadiga, e também podem ser acompanhados por cefaleia, hemoptise e diarreia, além de hiposmia/anosmia e hipogeusia/ageusia em pacientes sem rinorreia ou congestão nasal¹¹.

Outro ponto importante sobre a associação da COVID-19 e os pacientes asmáticos foi que as consequências psicológicas, como depressão e desordem do estresse pós-traumático, estavam presentes durante a pandemia da COVID-19 causando um impacto particularmente em indivíduos com doenças alérgicas¹².

Este estudo objetivou avaliar as condições clínicas dos pacientes asmáticos de um hospital terciário durante os meses iniciais da pandemia da COVID-19.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com dados coletados através de consultas registradas em prontuário eletrônico de pacientes adultos asmáticos, em acompanhamento no ambulatório de Asma do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP de São Paulo (SP) e que receberam ligações telefônicas para reagendamento das consultas, no período inicial da quarentena devido à pandemia pela COVID-19, entre os meses de abril a junho de 2020.

Durante as ligações telefônicas realizadas por duas médicas do serviço, receberam orientações sobre o tratamento da asma e reagendamento da consulta. Todos os pacientes foram questionados sobre sintomas agudos ou exacerbação da asma, em seguida, foram questionados se poderiam responder a outras perguntas referentes aos sintomas sugestivos de COVID-19. Todos os pacientes tiveram interesse em participar e responder às perguntas. Nos casos em que havia sintomas sugestivos de COVID-19, os pacientes foram orientados a consultar em uma unidade de saúde mais próxima de sua residência; e caso apresentasse sintomas apenas sugestivos de crise de asma, a comparecer no ambulatório de Asma do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP para ser avaliado, pois as consultas de retorno estavam sendo reagendadas para mais de sete meses após a ligação telefônica.

Os pacientes inclusos neste estudo preenchiam os critérios diagnósticos da asma, ou seja, presença de um ou mais dos sintomas: dispneia, tosse crônica, sibilância, opressão ou desconforto torácico, sobretudo à noite ou nas primeiras horas da manhã¹, além da confirmação através de testes diagnósticos disponíveis na prática clínica, que incluem espirometria (antes e após o uso de broncodilatador), testes de broncoprovocação e medidas seriadas de pico de fluxo expiratório (PFE).

As informações coletadas nos prontuários foram referentes aos dados demográficos como gênero, idade, início dos sintomas da asma e tempo de doença. Também foram avaliados o tratamento atual para asma, antecedentes pessoais de atopia, sintomas atuais de crise ou exacerbação da asma, como dispneia, dor

torácica, sibilância, despertar noturno e uso de medicamento para alívio dos sintomas (broncodilatador e/ou corticoide sistêmico).

Os sintomas sugestivos da COVID-19 perguntados aos pacientes foram: tosse, febre, dor de garganta, dispneia, cefaleia, coriza, obstrução nasal, anosmia, astenia, náuseas, vômitos, diarreia e mialgia.

Foram avaliadas as comorbidades que pudessem predispor ao maior risco de COVID-19 ou maior gravidade da doença, além de sintomas sugestivo de estresse emocional^{13,14}. As comorbidades avaliadas foram: obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e *diabetes mellitus* (DM). A obesidade foi considerada quando o índice de massa corporal (IMC) foi igual ou superior a 30, e este cálculo foi baseado nos dados de altura e peso, informados pelos pacientes no momento do telefonema, de acordo com as diretrizes brasileiras de obesidade¹⁵. HAS e DM foram consideradas quando os pacientes acompanhavam as doenças com especialistas ou utilizavam medicamentos específicos para seu tratamento.

Os pacientes foram classificados conforme gravidade da asma, de acordo com os *steps* de tratamento recomendados pela GINA¹. Esses foram divididos em 3 grupos, sendo o grupo 1 correspondente a *step* 2 e 3, grupo 2 correspondente ao *step* 4 e grupo 3 ao *step* 5.

Os pacientes foram classificados conforme presença ou não de sintomas agudos de asma durante o período estudado. Consideramos sintomas agudos quando o paciente referiu sintomas cardinais da asma, com necessidade de tratamento da crise, com ou sem necessidade de broncodilatador. A exacerbação da asma foi considerada quando houve necessidade de adição do corticoide sistêmico para controle dos sintomas. Os pacientes também foram questionados quanto à história de tabagismo (não tabagista, tabagista, ex-tabagista ou tabagismo passivo) e quanto ao sedentarismo. Os dados obtidos foram inseridos em uma planilha de Excel, e analisados posteriormente.

Análise estatística

Foram utilizadas as análises não paramétricas para os grupos de asma classificados conforme seu *step* de tratamento, como também para análise dos pacientes conforme a presença de sintomas agudos de asma. A frequência de gênero feminino, de atopia e de cada sintoma analisados no estudo e comorbidades foi avaliada através de teste de Chi-square ou de Fisher, conforme a classificação (sintomas agudos

ou *steps* de asma). A análise dos dados demográficos foi realizada através dos testes de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis, conforme a classificação (sintomas agudos ou *steps* de asma). Foram consideradas diferenças estatisticamente significantes quando p foi menor ou igual a 0,05.

Resultados

Foram incluídos 207 pacientes neste estudo, sendo a maioria do gênero feminino (79,7%), a média de idade de 53,3 anos (DP 19,2 anos), a média do início dos sintomas da asma foi de 18,7 anos (DP 17,1 anos) e o tempo de asma de 35 anos (DP 18,1 anos). Destes pacientes, 87 (42,0%) referiram algum sintoma agudo da asma no período das ligações telefônicas. Conforme a classificação dos pacientes em *steps* de tratamento, 80 pacientes (38,7%) estavam nos *steps* 2 e 3; 76 (36,7%), no *step* 4 e 51 pacientes (24,6%) no *step* 5 de tratamento da asma, conforme a GINA.

Neste estudo, 81,7% eram atópicos, porém, em relação à atopia, não houve diferença estatística quando os pacientes foram classificados conforme a presença de sintomas agudos ou conforme a gravidade da asma (Figura 1). Quando avaliada a presença de sintomas sugestivos da COVID-19, apenas 44 pacientes (21,3%) negaram qualquer sintoma. Dentre os 13 sintomas sugestivos da COVID-19 questionados neste estudo, a frequência destes sintomas variou de 1 a 11, em um mesmo paciente.

Os sintomas referentes à COVID-19 referidos mais frequentemente pelos pacientes foram: dispnéia (40,6%), cefaleia (39,6%) e astenia (30,9%). A anosmia foi referida por 9,2%. Do total, 14 pacientes (6,8%) referiram contato com pessoa portadora de COVID-19, e 20 pacientes (9,7%) procuraram o pronto-socorro devido aos sintomas recentes, referentes à asma ou à COVID-19.

Dos 87 pacientes que apresentaram sintomas agudos de asma, 74 pacientes (85,1%) utilizaram broncodilatador para alívio dos sintomas, e apenas sete pacientes (8,0%) apresentaram exacerbação da asma com necessidade de corticoide sistêmico para controle dos sintomas. Vinte pacientes (22,9%) tiveram necessidade de procurar um pronto atendimento e, destes, 15 (75%) foram investigados para COVID-19, porém, todos os testes resultaram negativos. Os pacientes que referiram sintomas agudos de asma ou exacerbação apresentavam uma história mais frequente de tabagismo atual ou passivo e ex-tabagismo do que o grupo que não referiu sintomas de asma ($p = 0,007$).

Em relação à gravidade da asma, os pacientes no grupo 3 de tratamento apresentaram maior frequência do sexo feminino em relação aos demais grupos (1 e 2), 84,3%, 71,3% e 75,6%, respectivamente ($p = 0,03$) e maior frequência de sintomas agudos de asma, 52,9%, 28,8% e 48,7%, respectivamente, $p = 0,004$. Em relação às 13 perguntas relacionadas aos sintomas de COVID-19, os pacientes do grupo 3 apresentaram uma maior frequência de respostas

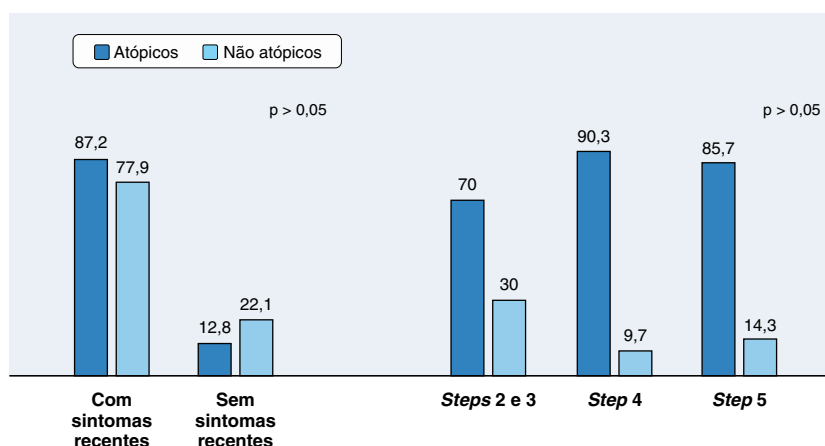


Figura 1

Frequência de atopia conforme a história de sintomas recentes/exacerbação de asma e conforme o *step* de tratamento da asma

Tabela 1

Características dos pacientes asmáticos conforme o *step* de tratamento da asma

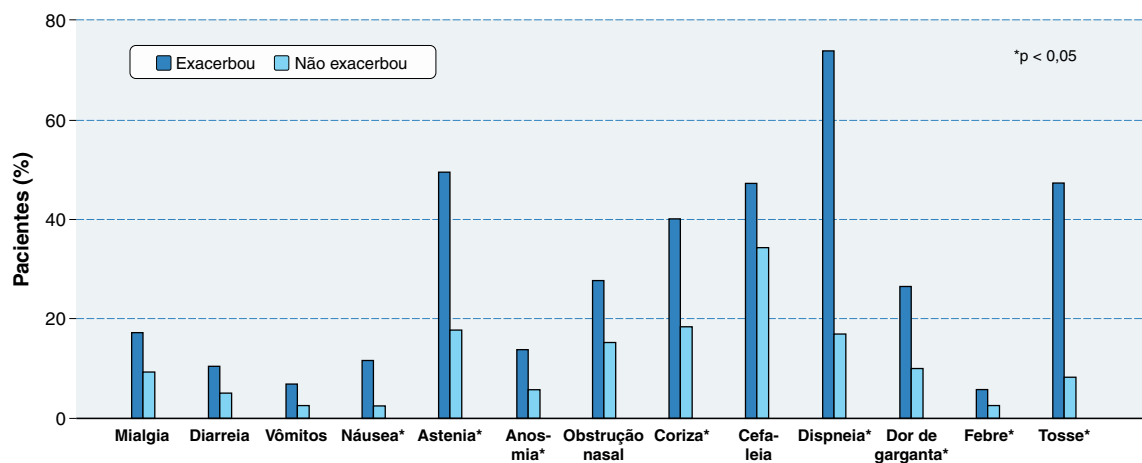
Características	Step 2 e 3	Step 4	Step 5	p
Gênero feminino (%)	71,3	75,6	84,3	0,03
Idade atual (anos, média DP)	51,7	51,1	59,2	> 0,05
Tempo de asma (anos, média DP)	32,1	34,3	40,4	> 0,05
Sintomas recentes/exacerbação de asma (%)	28,8	48,7	52,9	0,004
Sintomas sugestivo de COVID-19 (mediana, DP)	1,9	2,6	3	0,007
Obesidade (%)	18,8	34,2	52,9	< 0,001

DP = desvio padrão.

positivas; a média de sintomas encontrados no grupo 1 (*steps* 2 e 3) foi de 1,9; a média encontrada no grupo 2 (*step* 4) foi de 2,6; e a média encontrada no grupo 3 (*step* 5) foi de 3,0 sintomas, $p = 0,007$. O máximo de pontuação encontrada foi de 11 sintomas. Os dados podem ser observados na Tabela 1.

A frequência dos sintomas sugestivos de COVID-19, conforme a presença de sintomas atuais da asma, pode ser observada na Figura 2. Os sintomas mais frequentes foram: dispneia, que estava presente em 73,6% dos pacientes; tosse, em 47,1%; cefaleia, em 47,1%; astenia, em 49,4%; e odinofagia, em 26,4%.

Dentre as comorbidades pesquisadas, o estresse emocional foi referido por 141 pacientes (68,1%), a obesidade foi observada em 68 pacientes (32,9%), HAS em 98 pacientes (47,3%), e a DM em 36 pacientes (17,4%), confirmando a alta frequência de comorbidades nos pacientes com asma de longa duração, no nosso estudo o tempo de doença foi de 35 anos (Figura 3). Não houve diferença na frequência destas comorbidades conforme a presença de sintomas agudos ou exacerbação da asma. Em relação à gravidade da asma (*steps*), a obesidade foi a única comorbidade com maior frequência quando compa-


Figura 2

Frequência de sintomas sugestivos de COVID-19 conforme a história de sintomas recentes/exacerbação de asma

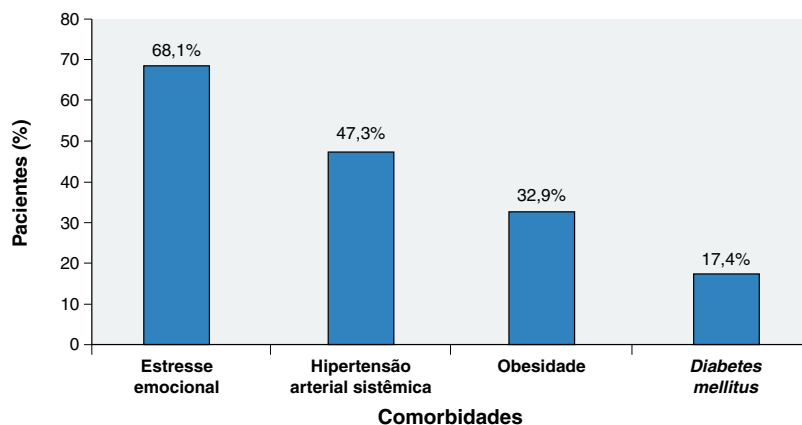


Figura 3
Frequência de comorbidades

rada com os demais grupos: grupo 1 frequência de 18,8%; grupo 2, 34,2%; e grupo 3, 52,9%, $p < 0,001$ (Tabela 1).

Discussão

Nosso estudo avaliou a presença de sintomas sugestivos de COVID-19 referidos pelos pacientes com asma, em acompanhamento ambulatorial, através de ligações telefônicas para reagendamento de suas consultas, no período inicial de isolamento social, quando as consultas de rotina foram suspensas. Foram incluídos 207 pacientes, a maioria do gênero feminino, com idade superior a 50 anos, sendo que mais de 60% apresentavam asma grave (*steps* 4 e 5 de tratamento da asma, conforme GINA 2020¹) e frequência elevada de atopia. Este grupo também apresentava alta frequência de comorbidades: estresse emocional, HAS, DM e obesidade, sendo que todas as frequências foram superiores às encontradas na população brasileira em geral¹⁶.

Nossos pacientes apresentavam um tempo prolongado de asma, porém, sem diferença entre os grupos classificados conforme a história de sintomas recentes/exacerbação da asma ou conforme a gravidade da asma, mostrando a cronicidade e a heterogeneidade da doença, do mesmo modo, sugerindo que a alta frequência de comorbidades pudesse ser decorrente dos anos de doença. Embora a frequência de obesidade fosse elevada no nosso estudo, esta frequência era maior quanto mais grave a asma.

Como a pandemia se caracterizou por um período de isolamento e desconhecimento inicial do comportamento de um vírus novo, o desenvolvimento de estresse emocional não seria uma situação infrequente^{12,13} e, como esperado, a frequência de estresse emocional encontrado no nosso grupo foi elevado, referido por quase 70% dos pacientes, sem diferença estatística entre os grupos quando classificados conforme a presença de sintomas agudos/exacerbação da asma ou conforme o *step* de tratamento da asma.

Embora muitos pacientes incluídos neste estudo referissem sintomas agudos, relacionados à asma ou à COVID-19, apenas uma pequena parcela deles procurou serviço médico. Em relação aos sintomas recentes de asma, poucos pacientes (3,4%) utilizaram corticoide sistêmico para o controle dos sintomas respiratórios, mostrando que a exacerbação da asma não foi frequente neste período do estudo. Os sintomas sugestivos de COVID-19 foram referidos por quase 80% dos pacientes, porém apenas poucos pacientes procuraram o pronto atendimento e os testes para investigação de COVID-19, quando realizados, foram negativos.

Nosso estudo encontrou uma baixa prevalência de exacerbação de asma no período inicial da pandemia. O fato do distanciamento social e o uso de máscara, além da lavagem frequente das mãos, também auxiliaram na redução da transmissão de outros vírus que poderiam levar a novas crises de asma. A redução da exposição à poluição do ar

também pode ter contribuído para a baixa frequência de exacerbações da asma.

A maior permanência no ambiente intradomiciliar poderia expor os pacientes ao maior contato com aeroalérgenos, o que poderia aumentar a frequência de sintomas de asma nos pacientes atópicos.

Em contrapartida, devido ao “medo” de se contaminar com o vírus SARS-CoV-2, provavelmente, muitos deixaram de procurar assistência médica e, também, devido à baixa disponibilidade de testes para detecção do coronavírus no período inicial da pandemia tenha ocorrido um subdiagnóstico da COVID-19 nos nossos pacientes.

Vários estudos mostraram que a IL-13 marcadamente reduziu a suscetibilidade das células epiteliais brônquicas humanas à infecção pelo SARS-CoV-2 e que doenças alérgicas respiratórias, como a asma, pareciam ter um efeito protetor contra a infecção pelo SARS-CoV-2^{17,18}. No nosso estudo, a frequência de atopia, uma doença de perfil TH2 que inclui IL4, IL-5 e IL-13 como principais citocinas, foi elevada e talvez pudesse ser mais um fator para explicar a baixa frequência de exacerbações de asma no nosso grupo de pacientes.

Em resumo, neste estudo os pacientes asmáticos apresentaram baixa prevalência de exacerbação da asma no período inicial da pandemia pela COVID-19, entretanto, a frequência de sintomas sugestivos para esta doença foi elevada. Poucos pacientes procuraram assistência médica por sintomas agudos de asma ou sintomas sugestivos de COVID-19, entretanto, os pacientes que foram submetidos à pesquisa do SARS-CoV-2 apresentaram testes negativos.

Agradecimentos

Agradecimento a toda equipe do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP São Paulo (SP), que de alguma forma nos auxiliou a realizar este estudo. Agradecimento especial aos pacientes que aceitaram e se disponibilizaram em responder às perguntas através de ligações telefônicas e, gentilmente, desejaram que nos cuidássemos durante a pandemia, para que não adoecêssemos e pudéssemos continuar cuidando deles. Isso nos motivou a continuar nosso trabalho.

Referências

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 [Internet]. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide_2020_04_03-final-wms.pdf.
2. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA2LEN²DARE* systematic review. *Allergy*. 2011;66:458-68.
3. Franco PA, Jezler S, Cruz AA. Is asthma a risk factor for coronavirus disease-2019 worse outcomes? The answer is no, but... *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021. [online ahead of print].
4. www.sbppt.org.br [site na internet]. Asma - Qual o impacto e a realidade da asma no Brasil? Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/espaco-saude-respiratoria-asma>.
5. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46:e20190307.
6. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;62:219-33.
7. Reis AP, Machado JAN. Biomarcadores e imunobiológicos na asma. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2:405-15.
8. Shi L, Xu J, Xiao W, Wang Y, Jin Y, Chen S, et al. Asthma in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;S1081-1206(21)00130-7.
9. Almeida JO, Oliveira VRT, Avelar JLS, Moita BS, Lima LM. COVID-19: fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. *Rev Virtual Quim*. 2020;12:1464-97.
10. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54:12-6.
11. Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, Conceição JFF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab*. 2020;56:1-9.
12. Gonzalez-Diaz SN, Martin B, Villarreal-Gonzalez RV, Lira-Quezada CE, Macouzet-Sanchez C, Weinmann AM, et al. Physiological impact of the COVID-19 pandemic on patients with allergic diseases. *World Allergy Organ J*. 2021;14:100510.
13. Lima RC. Distanciamento e isolamento sociais pela Covid-19 no Brasil: impactos na saúde mental. *Physis: Revista de Saúde Coletiva (RJ)*. 2020;30:e300214.
14. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430-6.
15. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. - 4ª ed. - São Paulo, SP. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: março/2021.
16. www.saude.gov.br Portal da Saúde 2019 [Internet]. Acesso em: março/2021.
17. Bonser LR, Eckalbar WL, Rodriguez L, Shen J, Koh KD, Zlock LT, et al. The type 2 asthma mediator IL-13 inhibits SARS-CoV-2 infection of bronchial epithelium. *bioRxiv*. 2021:2021.02.25.432762.
18. Wakabayashi M, Pawankar R, Narazaki H, Ueda T, Itabashi T. Coronavirus disease 2019 and asthma, allergic rhinitis: molecular mechanisms and host-environmental interactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21:1-7.

Correspondência:

Alanna Batalha Pereira

E-mail: alanna_batalha@hotmail.com

Urticária e COVID-19: foco nesta manifestação clínica

Urticaria and COVID-19: focus on this clinical manifestation

Sérgio Duarte Dortas-Junior¹, Guilherme Gomes Azizi¹, Rossy Moreira Bastos-Junior¹,
Camilla Resende da Matta Amaral Brum¹, João Victor Vieira Tavares¹, Caroline Pinto Pássaro¹,
Nathássia da Rosa Paiva Bahiense Moreira¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹

RESUMO

Introdução: A urticária é uma doença caracterizada pelo desenvolvimento de urticas, angioedema ou ambos. Convencionalmente a urticária pode ser dividida, quanto a sua duração, em duas formas: aguda (UA), quando os sintomas duram menos de seis semanas, e crônica (UC), com seis semanas ou mais de evolução. A COVID-19, enfermidade causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, foi inicialmente descrita no final de 2019. A doença se apresenta por sintomas gripais, pneumonia, síndrome respiratória aguda grave e diarreia. Entretanto, o conhecimento atual sugere que a doença seja considerada sistêmica. **Objetivo:** Descrever as características dos pacientes que apresentaram UA ou exacerbação de UC durante infecção por COVID-19, atendidos em um Centro de Referência e Excelência em Urticária (GA²LEN UCARE). **Métodos:** De março a agosto de 2020 foram atendidos 12 pacientes com UA ou exacerbação da UC, diagnosticados com COVID-19. **Resultados:** Dentre os doze pacientes, 11 (92%) eram femininos. Quatro (33%) apresentaram UA entre o 1-6º dia da doença. Oito pacientes (67%) apresentaram exacerbação de UC, precedendo sintomas da COVID-19. Dentre estes, 5 (71%) apresentaram angioedema. Um aspecto importante foi o curso benigno destes pacientes, sem necessidade de hospitalização. **Conclusão:** Apesar da COVID-19 definir-se por doença respiratória, é essencial o olhar atento e criterioso para outras manifestações clínicas, como as cutâneas, que podem se apresentar como sintomas isolados ou associados. A identificação desta condição pode levar a uma melhoria no diagnóstico e terapia da COVID-19, bem como a uma aplicação mais rápida de práticas de quarentena.

Descritores: Urticária, angioedema, SARS-CoV-2, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Urticaria is a disease characterized by the development of wheals, angioedema, or both. Conventionally, urticaria can be divided, on the basis of duration, into two forms: acute (AU), when symptoms last less than 6 weeks, and chronic (CU), when they last 6 weeks or more. COVID-19, a disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, was first described in late 2019. The disease may manifest as flu-like symptoms, pneumonia, severe acute respiratory syndrome, and diarrhea. However, current knowledge suggests that the disease is systemic. **Objective:** To describe the characteristics of patients who presented with AU or exacerbation of CU during infection, treated at a Urticaria Center of Referral and Excellence (GA²LEN UCARE). **Methods:** From March to August 2020, 12 patients with AU or CU exacerbation who were diagnosed with COVID-19 were treated. Results: Among the 12 patients, 11 (92%) were female. Four patients (33%) had AU between days 1 and 6 of the disease. Eight patients (67%) had CU exacerbation preceding symptoms of COVID-19. Among these, 5 (71%) had angioedema. An important aspect was the benign course of these patients, with no need for hospitalization. **Conclusion:** Although COVID-19 is defined by respiratory disease, it is essential to look carefully for other clinical manifestations, such as cutaneous symptoms, which can be isolated or associated. The identification of this condition can lead to an improvement in the diagnosis and therapy of COVID-19, as well as a faster application of quarantine practices.

Keywords: Urticaria, angioedema, SARS-CoV-2, COVID-19.

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

Submetido em: 01/03/2021, aceito em: 07/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):100-3.

A Urticária é uma doença caracterizada pelo desenvolvimento de urticas, angioedema ou ambos. As lesões desaparecem sem deixar lesões residuais. Convencionalmente a urticária pode ser dividida, quanto a sua duração, em duas formas: aguda (UA) quando os sintomas duram menos de 6 semanas, e crônica (UC), com 6 semanas ou mais de evolução. A urticária crônica espontânea (UCE) é aquela na qual a ocorrência dos sintomas se dá de forma espontânea, quando não se identifica um desencadeante específico¹.

A COVID-19, enfermidade causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, foi inicialmente descrita no final de 2019, em Wuhan (China). Desde então, o vírus se espalhou por todo o mundo, causando a infecção e morte de milhares de pessoas²⁻⁴. A doença se apresenta por sintomas gripais (febre, calafrios, tosse; 83% dos pacientes), pneumonia (31% dos pacientes), síndrome respiratória aguda grave (17% dos pacientes), náusea/vômitos (1% dos pacientes), e diarreia (~2% dos pacientes)⁵⁻⁷. Entretanto, inúmeros dados sugerem que esta enfermidade deve ser considerada como uma doença que envolve diferentes órgãos e sistemas, incluindo a pele⁸⁻¹⁰. Dois estudos citaram uma incidência de urticária em pacientes com diagnóstico de COVID-19; um estudo encontrou uma

incidência de 3,4%, e o outro uma taxa de 1,9%^{10,11}. Dezesesseis estudos relataram urticária ou lesões urticariformes associadas à COVID-19. A maioria dos estudos relatou que as urticas ocorrem após o início dos sintomas sistêmicos¹⁰⁻²⁵.

Descrevemos as características dos pacientes que apresentaram UA ou exacerbação de UC, durante infecção por COVID-19, atendidos em um Centro de Referência e Excelência em Urticária (GA²LEN UCARE)²⁶.

De março a agosto de 2020, foram atendidos 12 pacientes com UA ou exacerbação da UC, diagnosticados com COVID-19 baseado em dados clínico-epidemiológicos ou testes confirmatórios. Casos baseados em dados clínico-epidemiológicos eram definidos por apresentarem sintomas sugestivos da COVID-19, e história de contato profissional e/ou domiciliar com caso confirmado.

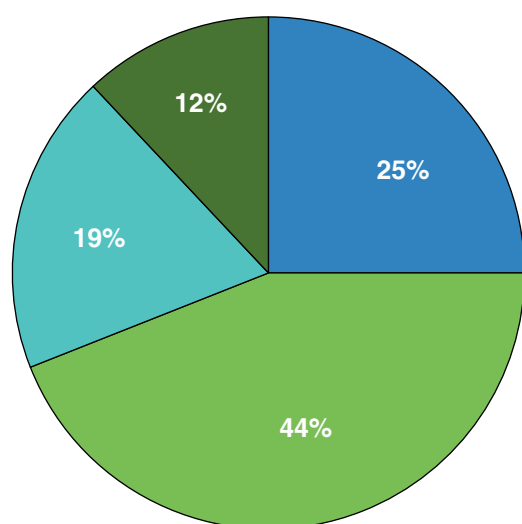
Dentre os 12 pacientes, 11 (92%) eram femininos (Tabela 1). A idade média foi de 42 anos. Quatro (33%) apresentaram UA entre o 1-6º dia da doença. Três destes apresentaram febre, mialgia, tosse e anosmia; uma apresentou UA como única manifestação. Todos utilizaram anti-H1 em dose duplicada e prednisona 40 mg (1-10 dias).

Tabela 1

Dados demográficos e sintomas entre os pacientes com COVID-19

Variáveis	Pacientes
Sexo	
Masculino	1
Feminino	11
Idade (média)	42 anos
Sintomas associados à COVID-19	
<i>Urticária aguda</i>	4
Apenas urticária	1
Febre, mialgia, anosmia e tosse	3
<i>Urticária crônica</i>	8
Angioedema	5
Cefaleia	4
Mialgia	3
Febre e anosmia	2

Oito pacientes (67%) apresentaram exacerbação de UC, precedendo sintomas da COVID-19 (1-3 dias). Dentre estes, 5 (71%) apresentaram angioedema. Como sintomas da infecção, os pacientes relataram: cefaleia (57%), mialgia (43%), anosmia (30%), febre (30%), e outros (14%) (Tabela 1). Três pacientes apresentavam dermografismo, e 2 urticária por pressão tardia, associados a UCE (Figura 1). Utilizaram anti-H1 em doses usual (25%), duplicada (37,5%) e quadruplicada (37,5%). Dois fizeram uso de prednisona 20 mg. Dois faziam uso de omalizumabe 300 mg a cada 4 semanas, e mantiveram a medicação sem alteração posológica e sem intercorrências.



■ Urticária aguda ■ Apenas UCE
■ UCE + Dermografismo ■ UCE + UPT

UCE = urticária crônica espontânea, UPT = urticária por pressão tardia.

Figura 1

Perfil de formas de urticária entre os pacientes avaliados

As infecções virais são uma causa potencial de UA, e a COVID-19 não representa uma exceção. Em nossa casuística, UA e exacerbação da UC apresentaram-se como manifestações da COVID-19. As reações cutâneas devido a infecção viral, dentre elas a urticária, podem ser decorrentes da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 do gene do receptor de células SARS-CoV-2 (ACE-2), relatada em vários tecidos humanos, inclusive a pele.

Outro aspecto importante foi o curso benigno destes pacientes, sem necessidade de hospitalização, em concordância com a literatura.

Enfim, apesar da COVID-19 definir-se por doença respiratória, é essencial o olhar atento e criterioso para outras manifestações clínicas, como as cutâneas, que podem se apresentar como sintomas isolados ou associados. A identificação desta condição pode levar a uma melhoria no diagnóstico e terapia da COVID-19, bem como a uma aplicação mais rápida de práticas de quarentena.

Referências

1. 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.
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):401-2.
3. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264-6.
4. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [site na internet]. Disponível em: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Acessado em: 20/01/2021.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-13.
6. Li R, Tian J, Yang F, Lv L, Yu J, Sun G, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104363.
7. de Souza WM, Buss LF, Candido DDS, Carrera JP, Li S, Zarebski AE, et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav*. 2020 Aug;4(8):856-65.
8. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352-71.
9. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;5(6):529-30.
10. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213.
11. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7):e299-e300.
12. Duong TA, Velter C, Rybojad M, Comte C, Bagot M, Sulimovic L, et al. Did Whatsapp® reveal a new cutaneous COVID-19 manifestation? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):e348-e350.
13. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):e451-e452.
14. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-7.

15. Paolino G, Canti V, Mercuri SR, Rovere Querini P, Candiani M, Pasi F. Diffuse cutaneous manifestation in a new mother with COVID-19 (SARS-Cov-2). *Int J Dermatol*. 2020 Jul;59(7):874-5.
16. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):667-70.
17. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020 Jun;92(6):374-5.
18. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, Prieto-Barrios M, Jimenez-Cauhe J. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e252-54.
19. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e244-45.
20. van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e300-01.
21. Quintana-Castaneda L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, Chiloeches-Fernández C, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep*. 2020;6:498-99.
22. Lu S, Lin J, Zhang Z, Xiao L, Jiang Z, Chen J, et al. Alert for non-respiratory symptoms of coronavirus disease 2019 patients in epidemic period: A case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):518-21.
23. Gunawan C, Angela, Widysanto A. Urticarial eruption in coronavirus disease 2019 infection: a case report in Tangerang, Indonesia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e372-3.
24. Naziroglu T, Sözen S, Özkan P, Şeker S, Aksu K. A case of COVID-19 pneumonia presenting with acute urticaria. *Dermatol Ther*. 2020;33:e1 3575.
25. Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Faggioli PM, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e362-63.
26. Maurer M, Metz M, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, et al. Definition, aims, and implementation of GA(2) LEN urticaria centers of reference and excellence. *Allergy*. 2016; 71:1210-8.

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

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

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças associada à infecção pelo coronavírus: relato de caso

Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus infection: a case report

Débora Cristina Santos Facanalli¹, Gabriela Flores Mendes Oliveira¹,
Eliane Rabelo de Sousa Granja¹, Glauco Franco Santana², Elisângela Aparecida Galdino Menezes¹

RESUMO

No dia 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declarou pandemia pelo novo coronavírus, Sars-Cov-2. A doença, denominada COVID-19, expandiu-se de forma rápida e grave, gerando sérias preocupações mundiais. Estudos envolvendo a população pediátrica estão revelando o perfil de acometimento do coronavírus em crianças e, embora muitas delas apresentem casos de COVID-19 de forma assintomática, algumas desenvolvem casos graves da doença. Uma série de relatos de casos publicados recentemente, especialmente na Europa, Ásia, América do Norte e América Latina, descreveram uma forma mais grave pela infecção do Sars-Cov-2 em crianças: a síndrome inflamatória multissistêmica associada à COVID-19 na Criança (MIS-C). Acredita-se que uma reação hiperinflamatória causada por uma resposta imune inata desregulada seja a causa dos danos teciduais. No entanto, a fisiopatologia dessa síndrome ainda não está completamente elucidada. As manifestações clínicas dessa síndrome se assemelham a algumas doenças já conhecidas, como a Doença de Kawasaki e a Síndrome do Choque Tóxico, dentre outras. Dessa forma, os protocolos para diagnóstico e terapêutica a serem empregados na MIS-C estão sendo desenvolvidos com base naqueles já utilizados no manejo dessas duas enfermidades, e medicamentos como corticoides, anticoagulantes e antirretrovirais têm apresentado bons resultados. Ainda há muito a ser investigado em relação à MIS-C, mas já se faz presente a necessidade do acompanhamento ambulatorial após alta hospitalar a fim de prevenir e tratar as possíveis consequências dessa hiperinflamação.

Descritores: Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças, infecções por coronavírus, COVID-19, pediatria.

ABSTRACT

On March 11, 2020 the World Health Organization declared a pandemic caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2. The disease, named COVID-19, has expanded rapidly and severely, generating serious global concern. Studies involving the pediatric population are revealing the profile of coronavirus involvement in children, and although many children present as asymptomatic cases of COVID-19, some develop severe forms of the disease. A number of recently published case reports, especially from Europe, Asia, North America, and Latin America, have described a more severe form of Sars-Cov-2 infection in children: the multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children (MIS-C). A hyperinflammatory reaction caused by a dysregulated innate immune response is believed to be the cause of tissue damage. However, the pathophysiology of this syndrome is not yet fully elucidated. The clinical manifestations of this syndrome resemble those of some known diseases, such as Kawasaki disease and toxic shock syndrome, among others. Thus, the protocols for diagnosis and therapy to be employed in MIS-C are being developed based on those already used in the management of these two diseases, and drugs such as corticoids, anticoagulants, and antiretroviral drugs have shown good results. There is still much to be investigated regarding MIS-C, but outpatient follow-up after hospital discharge is required to prevent and treat the possible consequences of this hyperinflammation.

Keywords: Multisystem inflammatory syndrome in children, coronavirus infections, COVID-19, pediatrics.

1. Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM - Patos de Minas, MG, Brasil.

2. Hospital Nossa Senhora de Fátima - HNSF - Patos de Minas, MG, Brasil.

Introdução

Em dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Pouco tempo depois, a China informou ter identificado um novo tipo de coronavírus humano, denominado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19. Rapidamente a doença se espalhou por todos os continentes, sendo que no dia 11 de março de 2020 a OMS declarou pandemia pelo novo coronavírus¹.

A COVID-19 se espalhou de forma exponencial, atingindo cerca de 107.423.526 casos confirmados até meados de fevereiro de 2021². Até janeiro de 2021, a população adulta foi a mais acometida, apresentando desde sintomas brandos como febre, tosse seca e fadiga até quadros mais graves com dispneia ou ainda evolução para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)³. Apesar da velocidade da expansão dos casos, a população pediátrica foi afetada de forma menos intensa, respondendo por uma porção mínima dos casos na pandemia da COVID-19 sendo que a maioria dessas crianças é assintomática ou apresenta sintomas leves da infecção⁴.

Entretanto, em abril de 2020, o surgimento de casos relatados no Reino Unido, Europa e Estados Unidos identificou a associação de um quadro inflamatório multissistêmico significativo em crianças com SARS-CoV-2, fato que aumentou a atenção em relação à vulnerabilidade dessa faixa etária acometida pela COVID-19⁵. A população pediátrica mais acometida pertence à faixa etária de 7 a 11 anos de idade, principalmente entre crianças africanas e hispânicas⁶. O *Royal College of Pediatrics and Child Health*, no Reino Unido, foi o primeiro a denominar essa condição, chamando esse evento de Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2 (PIMS-TS); já os Estados Unidos nomearam esse fenômeno como Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C)⁵.

A MIS-C tem sido descrita como uma síndrome com manifestações similares à Doença de Kawasaki. Além disso, apresenta características presentes na Síndrome do Choque Tóxico, na Linfocitose Hemofagocítica Secundária e na Síndrome de Ativação de Macrófagos⁷. Acredita-se que ocorra uma resposta inflamatória intensa no organismo do paciente, responsável por gerar sintomas como febre alta persistente, exantema de apresentações variadas,

conjuntivite não purulenta, edema de mãos e pés, dor abdominal e diarreia, podendo evoluir para choque cardiogênico e disfunção de múltiplos órgãos⁸.

Relato de caso

K.S.A., sexo feminino, 1 ano 4 meses de idade, 10 kg, foi levada ao pronto atendimento com quadro de tosse seca, vômitos, irritabilidade, inapetência, febre e dor abdominal com três dias de evolução. Na investigação prévia, foram descritos sintomas gripais, ocorridos há 4 semanas, após contato direto e sem máscara com indivíduos positivos para COVID-19, confirmados pelo método RT-PCR nasal. Ao exame físico apresentava regular estado geral, desidratação moderada e palidez 2+/4+; murmúrio vesicular fisiológico (MVf) com crepitações finas expiratórias, ausência de esforço respiratório e SatO₂ 98% em ar ambiente; exame abdominal com ruídos hidroaéreos normais, sem sinais de peritonite e ausência de massas ou visceromegalias. Foram solicitados tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome, ecocardiograma, exames laboratoriais e prescritos reidratação venosa e azitromicina via oral (10 mg/kg). Os exames laboratoriais demonstraram Hemoglobina (Hb) 7,3 g/gL, Volume Corpuscular Médio (VCM) 82,9%, Hemoglobina Corpuscular Média 29 pg, Leucócitos Globais (GL) 14.710/mm³ (S 79%, L 15%, M 6%), Plaquetas 421.000/mm³, Transaminase Oxalacética (TGO) 24 U/L, Transaminase Glutâmico Pirúvica 7 U/L, Proteína C-Reativa (PCR) 248,8 mg/L, D-Dímero 1,7 mg/L. TC de tórax sem alterações. Após soro endovenoso apresentou diurese clara e melhora do estado geral.

No dia seguinte, apresentou piora do quadro respiratório e dos vômitos. Evoluiu com enantema e fissura labial, hiperemia de orofaringe, taquipneia (FR 60 irpm); taquicardia (FC 190 bpm); abdome distendido e tenso, fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito e edema de parede abdominal e face. Ecocardiograma sem alterações; TC de tórax evidenciando opacidade, atelectasias e pequeno derrame pleural bilateral; TC de abdome sem alterações. Solicitado RT-PCR para Sars-CoV-2 e prescritos prednisolona 2 mg/kg/dia e ceftriaxona 100 mg/kg/dia, além de manutenção da azitromicina. Foi transferida para Centro de Terapia Intensiva (CTI).

Na revisão laboratorial realizada no segundo dia de internação: Hb 8 g/dL, GL 11.130 mm³ (S 59%, L 28% e M 12%), Plaquetas 342.000 mm³, TGP 15 U/L, Gama Glutamil Transferase 59 U/L, Fostase Alcalina

104 U/L, Desidrogenase Láctica (DHL) 300 U/L, Proteínas Totais 4,7 g/dL, Albumina 2,3 g/dL, Relação Albumina/Globulina 0,96, PCR 327,4 mg/L, D-Dímero > 10 mg/L, Procalcitonina 3,79 ng/mL, Troponina 0,0 ng/mL, Peptídeo Natriurético Cerebral tipo B (pro-BNP) 1750 pg/mL, Hemocultura negativa. O resultado do exame solicitado para comprovação do COVID-19 foi positivo.

Após acompanhamento durante oito dias no CTI associada a conduta medicamentosa, a paciente apresentou melhora progressiva do quadro clínico e recebeu alta hospitalar. Foi encaminhada para acompanhamento pediátrico ambulatorial, sendo realizado, oito meses após a resolução do quadro, um ecodopplercardiograma sem evidências de lesão cardíaca.

Discussão

Em abril de 2020, a *Pediatric Intensive Care Society of UK*, no Reino Unido, emitiu um alerta em relação ao número crescente de crianças positivas para a COVID-19, as quais apresentaram uma doença inflamatória multissistêmica com características que sobrepõem, principalmente, a Doença de Kawasaki e a Síndrome do Choque tóxico¹. Posteriormente, surgiram diversos outros relatos semelhantes nos Estados Unidos e Europa, panorama que levou à necessidade da elaboração de critérios clínicos e laboratoriais que definissem a MIS-C. De acordo com a OMS, o diagnóstico da MIS-C é baseado em: idade entre 0-19 anos e febre maior ou igual a três dias associado a laboratório de inflamação (velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa ou procalcitonina) e pelo menos duas das seguintes alterações: *rash* ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais inflamatórios mucocutâneos (cavidade oral, em mãos ou pés); hipotensão ou choque; achados de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou alterações coronarianas (ecocardiográficas ou elevação da troponina ou NT-pró-BNP) ou evidência de coagulopatia (TAP, PTT e D-dímero)⁹.

Com a progressão dos casos, o envolvimento cardíaco tem chamado à atenção no quadro clínico desses pacientes, visto que a maioria deles cursa com acometimento desse sistema. Já foram relatados casos de disfunção ventricular, dilatação ou aneurisma da artéria coronária e arritmias¹⁰.

Em relação à fisiopatologia da doença, a infecção pelo SARS-Cov-2 pode evoluir em três fases. A infecção precoce (fase I) cursa de forma assintomática ou com sintomas brandos em crianças, ocorrendo a

ativação de macrófagos com estimulação das células T-Helper. A fase pulmonar (fase II) pode ser grave em adultos, mas geralmente é menos intensa ou ainda ausente em crianças, possivelmente em decorrência da menor expressão genética do receptor 2 da enzima conversora da angiotensina (o alvo de SARS-CoV-2). O quadro pode ainda cursar com uma resposta hiperimune (fase III) com liberação de citocinas (Fator de Necrose Tumoral Beta, Interleucinas 1beta, 12, 6, 23, 4, e Interferon), estimulação de neutrófilos, monócitos, juntamente com a ativação de células B e plasmócitos, levando a uma produção exagerada de anticorpos. É provável que esta desregulação do sistema imunológico seja responsável pela MIS-C⁷.

Até janeiro de 2021 não foram definidas diretrizes bem estabelecidas para o tratamento da MIS-C, mas diversas organizações foram responsáveis por publicar os seus próprios protocolos baseados em sintomas específicos, tratamento prévio de condições semelhantes como doença de Kawasaki, ou diretrizes de tratamento COVID-19 para pacientes adultos. Diante de suspeita ou diagnóstico de MIS-C, uma abordagem com equipe multidisciplinar deve ser realizada, incluindo acompanhamento em unidade de doenças infecciosas pediátricas, equipes de cardiologia, imunologia, reumatologia e unidade de terapia intensiva para o melhor manejo dos pacientes. Os cuidados gerais e suporte clínico são essenciais, especialmente a atenção aos sinais vitais, hidratação, eletrólitos e estado metabólico⁶.

Uma característica marcante da COVID-19 em pacientes adultos e pediátricos é a coagulopatia. Alguns pacientes desenvolvem trombose de vasos importantes com aumento significativo do D-dímero. Embora os mecanismos subjacentes à coagulopatia ainda sejam desconhecidos, a terapia anticoagulante é atualmente recomendada para pacientes graves. No geral, há uma variabilidade substancial e uma falta de consenso sobre os anticoagulantes. A dose, duração e escolha dessas medicações devem ser decididas de forma individualizada para cada paciente, e estes devem ser monitorados de perto durante a evolução do quadro. Contudo, mais pesquisas são necessárias sobre os mecanismos e o tratamento da coagulopatia em COVID-19⁶. No caso relatado, a despeito de um D-dímero elevado, a equipe optou por não realizar anticoagulação, e a paciente evoluiu bem.

Um estudo realizado pela UK RECOVERY mostrou que a dexametasona pode reduzir a mortalidade em um terço em pacientes que estão em ventilação mecânica decorrente de complicações respiratórias

graves de COVID-19. De acordo com essas novas descobertas, a administração de dexametasona, em baixas doses a pacientes com MIS-C pode ser benéfica para suprimir a resposta imune e subsequentes distúrbios inflamatórios. Outros esteroides, como metilprednisolona ou prednisolona, também podem ser usados⁶.

Antirretrovirais também têm sido utilizados no tratamento da MIS-C, entre eles o Remdesivir. O seu uso reduziu a duração da COVID-19 em adultos. No entanto, este medicamento só tem demonstrado eficácia nos pacientes com PCR detectável no momento da sua administração, visto que ele age apenas na fase aguda da doença, inibindo a replicação viral⁶.

Os pacientes podem receber alta hospitalar a partir do momento em que estiverem afebris, hemodinamicamente estáveis, hidratados, sem necessidade de oxigênio suplementar e com os marcadores laboratoriais inflamatórios normalizados. Como o curso natural da MIS-C ainda não é conhecido, torna-se necessário o acompanhamento desses pacientes por especialistas de diferentes áreas. As sequelas de médio a longo prazo permanecem desconhecidas e representam uma área importante de pesquisas futuras¹⁰.

Conclusão

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças é uma complicação aguda e severa, potencialmente associada a uma infecção prévia por COVID-19. Os fatores envolvidos na epidemiologia, patogenia, fatores de risco e associação genética não foram completamente elucidados. Os casos relatados na Europa, Ásia, América do Norte e América Latina evidenciam a semelhança dos sintomas da MIS-C com outras doenças, como Doença de Kawasaki, Síndrome do Choque Tóxico e Síndrome de Ativação de Macrófagos. Tratamentos empíricos baseados nos protocolos destas outras patologias inflamatórias estão sendo empregados nos grandes centros enquanto ainda não há o estabelecimento de um protocolo específico para MIS-C. O acompanhamento em longo prazo é necessário devido ao prognóstico pouco claro e ao risco de progressão da manifestação cardíaca. Ainda são necessários novos estudos para melhor esclarecimento desta doença visando compreender a sua progressão, possíveis sequelas e definição de um manejo clínico específico.

Referências

1. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Reed J, Posada R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):424-33. doi: 10.1002/jmv.26224. Epub 2020 Oct 5.
2. Organização Mundial de Saúde (OMS). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
3. Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/ddt-covid-19-200407.pdf>
4. Berezin EN. Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (Síndrome Associada Temporalmente ao COVID-19). [publicação online; 2020. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/2020/05/19/sindrome-inflamatoria-multissistemica-pediatria/>. Acessado em: 25/08/2020.
5. Yeung R, Ferguson P. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(11):5681-4.
6. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4. Epub 2020 Aug 17.
7. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020 Jul 1;7(7):69. doi: 10.3390/children7070069.
8. Campos LR, Cardoso TM, Martinez JCFF, Almeida RG, Silva RM, Fonseca AR, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associada ao SARS-CoV-2. *Resid Pediatr*. 2020;10(2):1-6 doi: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348.
9. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Acessado em: 05/10/2020.
10. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb;180(2):307-22. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6. Epub 2020 Aug 15.

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

Correspondência:
Débora Cristina Santos Facanalli
E-mail: debora.risan@gmail.com

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 AAL, 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

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