

# ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira  
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana  
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 5 • Número 2 • Abril-Junho 2021

5/2

## ■ EDITORIAL

Integrar é preciso

Holofotes e microfones estão voltados para a Imunologia

## ■ ARTIGOS ESPECIAIS

Vacinas COVID-19 e outros imunobiológicos – intervalos preconizados

Vacina COVID-19 em pacientes com urticária – Posicionamento do DC de Urticária da ASBAI

Urticária e a COVID-19

Vacinas COVID-19 e imunobiológicos

## ■ ARTIGO DE REVISÃO

Esofagite eosinofílica: uma revisão narrativa

## ■ ARTIGOS ORIGINAIS

Múltiplas consultas de urgência e internação hospitalar devido à descompensação asmática em adultos

Comportamentos favoráveis à prática de atividade física em crianças com sintomas de asma e/ou rinite

Molecular diagnosis and immunotherapy selection in a population sensitized to grass and olive pollens

Molecular sensitization profile of patients with LTP syndrome and associated clinical characteristics

## ■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Should a patient with systemic mastocytosis be vaccinated against COVID-19?

FPIES como diagnóstico diferencial das alergias alimentares

Dupilumabe na urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe

Dermatite fotoalérgica ao pigmento azul de tatuagens

Identification of a thaumatin-like protein as a new allergen in persimmon with cross-reactivity with banana

## ■ IMAGENS EM ALERGIA E IMUNOLOGIA

Angioedema hereditário inaugural na idade pediátrica



**ASBAI**

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia



Associe-se à

# ASBAI

## *É usufrua das seguintes vantagens:*

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

Encaminhe sua proposta de associação utilizando o formulário no site:

**[www.asbai.org.br](http://www.asbai.org.br)**



## ASBAI

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia



**ASBAI**  
Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

# ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

**Abril-Junho 2021**

**Volume 5, Número 2**

## **Editorial / Editorial**

- Integrar é preciso ..... 109  
*Integration is needed*  
EMANUEL SARINHO, EDUARDO MAGALHÃES DE SOUZA LIMA
- Holofotes e microfones estão voltados para a Imunologia ..... 111  
*Spotlights and microphones are turned on Immunology*  
FERNANDO M. AARESTRUP

## **Artigos Especiais / Special Articles**

- Vacinas COVID-19 e outros imunobiológicos – intervalos preconizados ..... 113  
*COVID-19 vaccines and other immunobiological drugs – recommended intervals*  
EKATERINI GOUDOURIS, LORENA DE CASTRO DINIZ, ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO,  
DEWTON DE MORAES VASCONCELOS, CAROLINA PRANDO, NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI,  
EMANUEL SARINHO, PEDRO GIAVINA-BIANCHI
- Vacina COVID-19 em pacientes com urticária – Posicionamento do Departamento Científico  
de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) ..... 115  
*COVID-19 vaccine in patients with urticaria – Position statement of the Scientific Department  
of Urticaria of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI)*  
GABRIELA ANDRADE COELHO DIAS, LEILA VIEIRA BORGES TRANCOSO NEVES, FERNANDA LUGÃO CAMPINHOS,  
DANIELA FARAH TEIXEIRA RAEDER, LARISSA SILVA BRANDÃO, RÉGIS ALBUQUERQUE CAMPOS,  
ALFEU TAVARES FRANÇA, ROZANA F. GONÇALVES, ELI MANSOUR, JANAINA MICHELE LIMA MELO,  
DIRLENE BRANDÃO DE ALMEIDA SALVADOR, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE,  
CAROLINA TAVARES DE ALCÂNTARA, ROSANA CÂMARA AGONDI, LUIS FELIPE ENSINA
- Urticária e a COVID-19 ..... 120  
*Urticaria and COVID-19*  
LARISSA SILVA BRANDÃO, RÉGIS ALBUQUERQUE CAMPOS, ALFEU TAVARES FRANÇA,  
ROZANA F. GONÇALVES, ELI MANSOUR, JANAINA MICHELE LIMA MELO, DIRLENE BRANDÃO DE ALMEIDA SALVADOR,  
SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, CAROLINA TAVARES DE ALCÂNTARA, DANIELA FARAH TEIXEIRA RAEDER,  
FERNANDA LUGÃO CAMPINHOS, GABRIELA ANDRADE COELHO DIAS, LEILA VIEIRA BORGES TRANCOSO NEVES,  
ROSANA CÂMARA AGONDI, LUIS FELIPE ENSINA

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](mailto:aaai@asbai.org.br) – Home page: [www.asbai.org.br](http://www.asbai.org.br)

## Artigos Especiais / *Special Articles*

- Vacinas COVID-19 e imunobiológicos ..... 126  
*COVID-19 vaccines and immunobiological drugs*  
FARADIBA SARQUIS SERPA, SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, MARTA DE FÁTIMA RODRIGUES DA CUNHA GUIDACCI,  
FILIPE W. SARINHO, EDUARDO COSTA SILVA, NELSON AUGUSTO ROSARIO-FILHO, JOÃO NEGREIROS TEBYRIÇA,  
NORMA DE PAULA M. RUBINI, ALDO JOSÉ FERNANDES COSTA, RÉGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS

## Artigo de Revisão / *Review Article*

- Esofagite eosinofílica: uma revisão narrativa ..... 135  
*Eosinophilic esophagitis: a narrative review*  
LETÍCIA DALL'AGNOL, PHELPE DOS SANTOS SOUZA, CLAUDIA BERNHARDT, FANGIO FERRARI

## Artigos Originais / *Original Articles*

- Reações cutâneas graves em crianças: como se comportam? ..... 142  
*Severe cutaneous adverse reactions in children: how do they behave?*  
DÉBORA MUTTI DE ALMEIDA MONTEIRO, DINA LARISSA CAPELASSO DA-COSTA,  
CHAYANNE ANDRADE DE ARAUJO, MARIA ELISA BERTOCCO ANDRADE, FÁTIMA RODRIGUES FERNANDES

- Fatores relacionados a múltiplas consultas de urgência e internação hospitalar  
devido à descompensação asmática em pacientes adultos ..... 151  
*Factors related to multiple urgent consultations and hospitalization  
due to asthmatic decompensation in adult patients*  
ROBERTA ROLDI, NATÁLIA CRISTINA BORGES, SOFIA SILVEIRA SOUZA LEÃO,  
THAMIRIS SANTOS MENDES, FÁTIMA RODRIGUES FERNANDES, MARIA ELISA BERTOCCO ANDRADE

- Preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física  
em crianças com sintomas de asma e/ou rinite ..... 160  
*Preference for behavior conducive to physical activity  
in children with symptoms of asthma and/or rhinitis*  
ALINE PIOVEZAN, KAROLINY DOS-SANTOS, BRUNA BECKER DA-SILVA,  
JEFFERSON TRAEBERT, ALINE DAIANE SCHLINDWEIN

- Molecular diagnosis and immunotherapy selection in a Portuguese population  
sensitized to grass and olive pollens ..... 169  
*Diagnóstico molecular e seleção de imunoterapia numa população portuguesa  
sensibilizada ao pólen de gramíneas e de oliveira*  
JOANA COSME, AMÉLIA SPINOLA SANTOS, MANUEL BRANCO FERREIRA,  
MANUEL PEREIRA BARBOSA, MARIA CONCEIÇÃO PEREIRA SANTOS

- Molecular sensitization profile of patients with lipid transfer protein syndrome  
and associated clinical characteristics ..... 179  
*Perfil de sensibilização molecular de doentes com síndrome de proteínas de transferência lipídica  
e associação com características clínicas*  
MARISA PAULINO, CÉLIA COSTA, ELISA PEDRO, MARIA CONCEIÇÃO PEREIRA-SANTOS
-

## Comunicações Clínicas e Experimentais / *Clinical and Experimental Communications*

- Should a patient with systemic mastocytosis be vaccinated against COVID-19? ..... 186  
*Deve um doente com mastocitose sistêmica ser vacinado contra a COVID-19?*  
MÁRCIO MESQUITA, ANA RITA PRESA, MARIANA RIBAS LARANJEIRA, MARIA JOÃO SOUSA,  
SOFIA RAMALHEIRA, ANA REIS FERREIRA, SUSANA CADINHA
- Síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar como diagnóstico diferencial  
das alergias alimentares: relato de caso ..... 189  
*Food protein-induced enterocolitis syndrome as a differential diagnosis  
for food allergies: a case report*  
HAROLDO TEÓFILO DE-CARVALHO, DANIELA MITSUE SUZUKI, PATRÍCIA GOLGATO AGUIAR,  
PAULA RAVANELLI ROSSI, CRISTIANE FELIPE TONIOLO, DEBORAH CARVALHO CAVALCANTI
- Dupilumabe na urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe ..... 195  
*Dupilumab in chronic spontaneous urticaria refractory to omalizumab*  
GIANE HAYASAKI VIEIRA, LAURA SIQUEIRA FARIA-DE-SÁ, ARTHUR DE SOUZA SIQUEIRA,  
MARWAN ELIAS YOUSSEF-JUNIOR, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, DANIEL STROZZI
- Dermatite fotoalérgica ao pigmento azul de tatuagens:  
relato de um caso e breve revisão da literatura ..... 199  
*Photoallergic dermatitis due to the blue pigment in tattoos:  
a case report and brief literature review*  
FÁBIO AUGUSTO PERONI GARCIA, ALINE CENTENARO CINTRA,  
FLÁVIA GARCIA MICHALICHEN, FLÁVIA REGINA FERREIRA
- Identification of a thaumatin-like protein as a new allergen  
in persimmon (*Diospyros kaki*) with cross-reactivity with banana (*Musa acuminata*) ..... 203  
*Identificação de uma proteína semelhante à taumatina como um novo alérgeno  
no caqui (Diospyros kaki) com reatividade cruzada com a banana (Musa acuminata)*  
LEONOR ESTEVES-CALDEIRA, MARTA NETO, MOISES LABRADOR-HORRILLO, ELISA PEDRO

## Imagens em Alergia e Imunologia / *Images in Allergy and Immunology*

- Angioedema hereditário inaugural na idade pediátrica ..... 208  
*Hereditary angioedema in a child with no family history of disease*  
MARISA PAULINO, CÉLIA COSTA



# ASBAI

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

## Diretoria da ASBAI

Biênio 2021/2022

### Presidente

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

### 1° Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

### 2° Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

### Diretora Secretária

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

### Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

### Diretor Financeiro

Marcelo Vivolo Aun (SP)

### Diretora Financeira Adjunta

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

### Diretora Científica

Norma de Paula Motta Rubini (RJ)

### Diretora Científica Adjunta

Valéria Soraya de Farias Sales (RN)

### Diretor de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha (DF)

### Diretora de Comunicação e Divulgação

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

### Diretor de Educação Médica a Distância

Herberto José Chong Neto (PR)

### Diretor de Integração Nacional

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

### Diretor de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

### Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

### Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

### Coordenadora de Curso de Capacitação e do

### Suporte Avançado de Vida de Anafilaxia - ATLS

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

### Conselho Fiscal

Maria de Fátima Marcelos Fernandes (SP)

Cármino Caliano (SP)

Isaura Barreiro Rodrigues (SP)

### Suplentes

Clóvis Eduardo Santos Galvão (SP)

Raul Emrich Melo (SP)

Cynthia Mafra Fonseca de Lima (SP)

### Suporte Executivo

José Roberto Colchibachi (SP)

Henrique Ataíde da Silva (SP)

Keyla Cristina Padilha de Almeida (SP)

## Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

### Editor da Revista:

**Pedro Giavina-Bianchi**

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

### Editor Adjunto:

**Fernando Monteiro Aarestrup**

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

### Editores Associados:

**Antônio Condino Neto**

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

**Dirceu Solé**

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

**Ekaterini Goudouris**

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

**Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho**

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

**Ernesto Akio Taketomi**

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

**Fábio Chigres Kuschnir**

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

**Gustavo Falbo Wandalsen**

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

**Herberto Jose Chong Neto**

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

**Régis de Albuquerque Campos**

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

### Editores Associados Internacionais:

**Edgardo José Jares**

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

**Fátima Ferreira-Briza**

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

**Ignacio Ansotegui**

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

**Luis Caraballo**

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

**Luis Garcia-Marcos**

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

**Maria Antonella Muraro**

Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Itália

**Mariana Castells**

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

**Mario Morais-Almeida**

Immunology Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

**Mario Sanches Borges**

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

**Miguel Blanca**

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

**Riccardo Asero**

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

**Ruby Pawankar**

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

**Victória Cardona**

ARADyAL Research Network, Espanha



# ASBAI

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

## Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

### Conselho Editorial

---

**Alexandra Santos**

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

**Alfeu Tavares França**

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

**Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

**Anete Sevciovic Grumach**

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

**Antonio Abilio Motta**

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

**Antônio Carlos Pastorino**

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

**Ataulpa Pereira dos Reis**

Belo Horizonte, MG, Brasil

**Carlos Nunes**

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

**Edécio Cunha Neto**

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

**Eduardo Costa de Freitas Silva**

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

**Eli Mansour**

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

**Eliana Cristina Toledo**

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

**Emília Faria**

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

**Faradiba Sarquis Serpa**

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

**Fátima Rodrigues Fernandes**

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

**Flávio Sano**

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

**Hector Badellino**

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

**Inês Cristina Camelo-Nunes**

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

**Javier Mallo**

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

**João A. Fonseca**

University of Porto, Porto, Portugal

**João Ferreira de Mello Jr.**

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**João Negreiros Tebyriçá**

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Joaquín Sastre Dominguez**

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

**Jorge Kalil**

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

**José E. Rosado Pinto**

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

**José Luiz de Magalhães Rios**

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

**Luis Delgado**

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

**Luis Felipe Chiaverini Ensina**

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

**Marcelo Vivolo Aun**

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

**Márcia Carvalho Mallozi**

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

**Maria Gabriela Canto Diez**

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

**Maria Letícia Freitas Silva Chavarria**

Goiânia, GO, Brasil

**Mário Geller**

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

**Myrthes Anna Maragna Toledo Barros**

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

**Nelson Augusto Rosário Filho**

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

**Neusa Falbo Wandalsen**

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

**Paulo Ferreira Lima**

Florianópolis, SC, Brasil

**Renata Rodrigues Cocco**

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

**Ricardo Cardona**

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

**Ricardo Sorensen**

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

**Rosana Câmara Agondi**

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

**Sandra N. Gonzalez**

Hospital Juárez de México, México

**Solange Oliveira Rodrigues Valle**

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

**Todor Miroslavov Popov**

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

**Valeria Soraya de Farias Sales**

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

**Veridiana Aun Rufino Pereira**

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

**Wilma Carvalho Neves Forte**

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

**ASBAI**Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

## Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2021-2022

### Departamentos Científicos

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

#### Alérgenos

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

#### Alergia a Drogas

Mara Morelo Rocha Felix\*  
Adriana Rodrigues Teixeira  
Ana Carolina D' Onofrio e Silva\*\*  
Diogo Costa Lacerda\*\*  
Fernanda Casares Marcelino  
Gladys Reis e Silva de Queiroz  
Inês Cristina Camelo Nunes  
Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha  
Marcelo 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 Reali\*\*  
Ana Paula Beltran Moschione Castro  
Ariana Campos Yang  
Bárbara Luiza de Britto Cançado\*\*  
Fabiane Pomiecinski  
Germana Pimentel Stefani  
Ingrid Pimentel C. Magalhães Souza Lima  
José Carlison Santos de Oliveira  
José Luiz de Magalhães Rios  
Lucila Camargo Lopes de Oliveira  
Nathalia Barroso Acatauassú Ferreira  
Renata Rodrigues Cocco  
Valéria Botan Gonçalves

#### Alergia na Infância e na Adolescência

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

#### Alergias e Imunidade no Idoso (Imunossenescência)

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

#### Alergia Ocular

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

#### Anafilaxia

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

#### Asma

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

#### Biodiversidade, Poluição e Alergias

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

#### Dermatite Atópica

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

#### Dermatite de Contato

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

#### Imunizações

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

#### Imunobiológicos

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

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

Biênio 2021-2022

**Departamentos Científicos**

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

**Imunodeficiências**

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

**Imunoterapia**

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

**Provas Diagnósticas**

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

**Rinite**

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

**Urticária**

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

**Comissões Estatutárias**

\* Coordenadores(as).

**Comissão de Título de Especialista**

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

**Comissão de Compliance**

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

**Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços**

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

**Ligas Acadêmicas**

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

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

Biênio 2021-2022

**Comissões Estatutárias**

\* Coordenadores(as).

**Comissão de Ética e Defesa Profissional**

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

**Comissão de Honorários e Exercício Profissional**

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

**Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas**

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

**Comissões Especiais**

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

**Políticas de Saúde**

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

**Apoio ao Associado**

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

**Grupo de Trabalho ASBAI COVID-19**

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

**Assuntos Comunitários**

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

**Jovem Especialista**

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



## Integrar é preciso

*Integration is needed*

Emanuel Sarinho<sup>1</sup>, Eduardo Magalhães de Souza Lima<sup>2</sup>

Em um país com significativa dimensão continental e particularidades diversas, torna-se desafiador unir e atender aos anseios de cada um. Mas como a ASBAI é marcada por grandes desafios e conquistas, por que não mais um?

Começamos o ano reunindo cerca de 80% das novas Diretorias das Regionais ASBAI. Apresentamos uma radiografia dos associados ASBAI distribuídos pelo país e lançamos a ideia de estimular o crescimento de especialistas em Alergia e Imunologia em todas as regiões do Brasil. E como isso pode ser feito? Divulgando os diversos benefícios que a nossa Associação oferece, como a Universidade ASBAI, que disponibiliza atualização no que há de mais relevante em nossa especialidade por meio de cursos em diversos formatos. Ainda temos *webinars*, o congresso e outros eventos e ações que são prioritariamente preparados para quem é sócio.

Com número crescente de ações realizadas pelas Regionais ASBAI, verificamos a necessidade de elaborar uma grade para apoiar a divulgação dos eventos científicos em nossos canais de comunicação: grupo de associados ASBAI no Facebook, Instagram, Twitter e no site. Uma agenda organizada evita conflitos de datas e horários, além de contribuir para a ampla di-

vulgação de tudo o que está sendo preparado pelas Regionais.

Nesse encontro, ainda definimos a realização de *webinar* em nível nacional para cada Regional, que poderá usufruir da plataforma da ASBAI nacional para eventos científicos e reuniões, desde que reservado com 30 dias de antecedência.

Seguindo a linha participativa adotada pela ASBAI, neste biênio abrimos espaço para que as Regionais indicassem os associados que formarão os Departamentos Científicos, fortalecendo a integração e presença de representantes dos quatro cantos do Brasil.

Também contamos com as Regionais para divulgar a criação da Comissão de Apoio ao Associado, que visa receber sugestões acompanhadas de propostas para avaliar a implantação das ações factíveis. As propostas podem ser encaminhadas para o e-mail presidente@asbai.org.br.

E por fim, mas não menos importante, discutimos a elaboração de um documento em âmbitos estadual e municipal, solicitando a realização de concurso público da nossa especialidade no Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de aumentar a repre-

1. Presidente da ASBAI

2. Diretor de Integração Nacional da ASBAI.

sentatividade da Alergia e Imunologia e democratizar o acesso pelos pacientes alérgicos a especialistas titulados e preparados para atendê-los.

A nova Diretoria quer ficar mais próxima das Regionais ASBAI por meio de reuniões mensais e individualizadas, além de outra semestral com todas as Regionais. Dessa forma, acreditamos que a união reforçará ainda mais a atuação da nossa especialidade, distribuindo conhecimento e benefícios aos

nossos associados e, principalmente, para quem mais precisa de nós: o paciente.

*“Um galo sozinho não tece uma manhã, ele precisará sempre de outros galos.”*

*João Cabral de Melo Neto*

Estamos juntos!



# Holofotes e microfones estão voltados para a Imunologia

*Spotlights and microphones are turned on Immunology*

**Fernando M. Aarestrup<sup>1</sup>**

Prezados leitores dos AAAI,

Os desafios de nossa especialidade Alergia e Imunologia Clínica nos tempos atuais da pandemia da COVID-19 são enormes. Termos e frases típicas de nossa especialidade passaram a ser comumente utilizados pela população. As pessoas comentam sobre imunidade, anticorpos, linfócitos; enfim passaram a utilizar o vocabulário específico da resposta imunológica em conversas no dia a dia. Nos diversos veículos de imprensa e nas redes sociais, informações sobre como funciona o sistema imunológico, particularmente explicando estratégias de imunização, modificaram completamente o imaginário sobre a ciência e a vida real. O que parecia um conhecimento científico distante que interessava somente à medicina passou a ser o assunto do momento. Todos querem saber como está a sua imunidade. Nesse contexto, os especialistas em Alergia e Imunologia Clínica acabaram por ficar diante de enormes desafios quanto ao atendimento clínico e comunicação com as pessoas.

Com a pandemia da COVID-19, em um período de pouco mais de um ano, ocorreu uma evolução exponencial de difusão do conhecimento sobre Imunologia. Foram desenvolvidas novas estratégias de imunização para uma doença com disseminação global, direcionando a atenção da humanidade sobre a Ciência e a Medicina, particularmente na área de Imunologia. A partir de 2020, os artigos publicados

nos AAAI passaram a refletir essa nova realidade. No presente número, o assunto urticária e COVID-19 tem particular destaque na seção de artigos especiais. A comunicação clínica sobre mastocitose sistêmica e COVID-19 expressa de maneira exemplar a relevância do médico Alergista e Imunologista Clínico nesse momento da humanidade; acredito que nossa especialidade é certamente a única capaz de possuir um conhecimento sólido para abordar imunização em pacientes com mastocitose sistêmica.

Esse fenômeno dos “holofotes da comunicação” estarem voltados para a Imunologia acontece concomitantemente com a revolução que estamos vivendo com a era do emprego de anticorpos monoclonais no tratamento de doenças imunoalérgicas. Todos nós já ouvimos estas frases no passado recente: “este negócio de anticorpo monoclonal é coisa da indústria farmacêutica”, “difícilmente a população terá acesso ao tratamento com biológicos”, “anticorpo monoclonal somente será utilizado no futuro e em países desenvolvidos”. Pois bem, prezados leitores, o emprego de biológicos no tratamento das doenças imunoalérgicas faz parte do nosso presente. Com a nova legislação da Agência Nacional de Saúde (ANS) sobre o assunto, foi possibilitado o acesso aos biológicos com maior facilidade. Ouso dizer que com esse novo cenário, nossa especialidade atingiu um novo patamar profissional. O

1. Editor Adjunto dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. Universidade Federal de Juiz de Fora. Serviço de Alergia e Imunologia Clínica - Hospital Maternidade Therezinha de Jesus - Juiz de Fora, MG, Brasil.

médico que conhece profundamente Imunologia está preparado para o presente e para o futuro. Os artigos publicados neste número da AAAI sobre eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento da rinossinusite crônica com polipose nasal e o uso deste biológico na urticária crônica espontânea (UCE) refratária ao omalizumabe abordam essa realidade atual de nossa especialidade.

Este ano, a Imunoterapia com Alérgenos (ITA), que representa o estado da arte de nossa especialidade, está fazendo aniversário de 110 anos. Somente o médico Alergista e Imunologista Clínico tem qualificação para realizar testes alérgicos, identificar os causadores do processo alérgico e modular o sistema imunológico utilizando a imunoterapia com extratos alergênicos. Por incrível que pareça, a centenária estratégia de imunoterapia com alérgenos representa os primórdios da moderna Medicina de Precisão. O que caracteriza a Medicina de Precisão é o reconhecimento de moléculas específicas e o emprego de estratégias de modulação do sistema imunológico, atuando sobre alvos específicos da fisiopatologia e permitindo o controle das doenças. Na verdade, os Alergistas e Imunologistas Clínicos fazem Medicina de Precisão há muito tempo. Nossa especialidade tem uma janela de oportunidade para demonstrar o nosso preparo na capacidade de modular o sistema imune. Nosso passado e nossas origens na utilização da imunoterapia com alérgenos se encontrou com o momento presente do uso de biológicos no tratamen-

to de doenças alérgicas e imunológicas. Sabemos fazer ITA tanto quanto a terapêutica com biológicos, e podemos contribuir com a melhoria da saúde das pessoas, principalmente neste novo contexto no qual a Imunologia é destaque. Neste número dos AAAI, o artigo original “Diagnóstico molecular e seleção de imunoterapia em uma população portuguesa sensibilizada ao pólen de gramíneas e de oliveira” representa de maneira inequívoca como nossa especialidade pode contribuir na era da Medicina de Precisão, utilizando conhecimentos que começamos a desenvolver há 110 anos associados aos novos conhecimentos de imunologia molecular.

Nos momentos difíceis da humanidade ocorrem grandes mudanças, surgem novas oportunidades, emergem novas lideranças e a história constrói novos rumos. Nossa especialidade tem a oportunidade de evoluir muito neste cenário atual. Acredito em nossa liderança nesse processo de tornar cada vez mais viável a imunomodulação no tratamento de várias doenças. Precisamos investir maciçamente na capacitação dos médicos Alergistas e **Imunologistas** para que possamos enfrentar os desafios do presente e pós-pandemia de COVID-19. O AAAI, periódico científico oficial da ASBAI e da SLaaI, certamente, é um valioso instrumento para prepararmos nossa especialidade para o exercício profissional e acadêmico nestes novos tempos.

Boa leitura e bom estudo a todos!



# Vacinas COVID-19 e outros imunobiológicos – intervalos preconizados

*COVID-19 vaccines and other immunobiological drugs – recommended intervals*

Ekaterini Goudouris<sup>1,2</sup>, Lorena de Castro Diniz<sup>1,3</sup>, Ana Karolina Barreto Berselli Marinho<sup>1,4</sup>, Dewton de Moraes Vasconcelos<sup>1,5</sup>, Carolina Prando<sup>1</sup>, Norma de Paula Motta Rubini<sup>6</sup>, Emanuel Sarinho<sup>7</sup>, Pedro Giavina-Bianchi<sup>1,4</sup>

## RESUMO

Com o início do programa de vacinação contra a COVID-19 no Brasil, surgiu uma série de questionamentos relacionados ao uso dos imunizantes. Neste documento, o grupo de estudo da COVID-19 da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) avalia as evidências científicas e se posiciona em relação aos intervalos preconizados entre a administração das vacinas contra o SARS-CoV-2 e dos imunobiológicos.

**Descritores:** Vacina contra COVID-19, imunobiológicos, infecções por SARS-CoV-2, vacinas de produtos inativados.

As vacinas tradicionais em uso são compostas por agentes infecciosos vivos e atenuados (por exemplo, varicela, sarampo, rubéola, caxumba, BCG, pólio oral, febre amarela); ou agentes inativados, toxinas ou partículas de agentes infecciosos (por exemplo pólio inativada, hepatite B, tétano, difteria, coqueluche, pneumocócicas, meningocócicas).

As vacinas vivas e atenuadas são bastante imunogênicas, pois promovem um estímulo imunológico bem semelhante à infecção natural, com replicação do agente infeccioso, mas de forma subclínica, uma

## ABSTRACT

With the beginning of the COVID-19 vaccination program in Brazil, a series of questions related to the use of vaccines arose. In this document, the COVID-19 study group of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) assesses the scientific evidence and takes a stand for the recommended intervals between the administration of SARS-CoV-2 vaccines and that of immunobiological drugs.

**Keywords:** COVID-19 vaccines, biologic agents, SARS-CoV-2 infections, inactivated vaccines.

vez que este agente está atenuado. A resposta imune induzida por estas vacinas pode criar um bloqueio imunológico inespecífico, dificultando a replicação de outros agentes infecciosos. Por isso, vacinas vivas e atenuadas injetáveis demandam aplicação simultânea ou intervalos de aplicação de pelo menos 28 dias entre si, para evitar que haja interferência na resposta imune para uma delas<sup>1-3</sup>. Por outro lado, as vacinas inativadas, de toxinas ou de partículas de agentes infecciosos, podem ser aplicadas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre elas, pois não envolvem

1. Comissão COVID-19 - ASBAI.
2. Departamento de Pediatria - FMUFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais - Goiânia, GO, Brasil.
4. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
5. Departamento de Dermatologia - HCFMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
6. Disciplina de Alergia e Imunologia, Escola de Medicina e Cirurgia - UNIRIO. Diretora Científica da ASBAI - Rio de Janeiro, RJ, Brasil..
7. UFPE - Centro de Ciências da Saúde, Departamento Materno-Infantil. Pesquisador do CNPQ. Presidente da ASBAI - Recife, PE, Brasil.

Submetido em: 16/03/2021, aceito em: 25/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):113-4.

infecção ou replicação e, portanto, sem possibilidade de interferência na resposta imune entre elas<sup>2,3</sup>.

As vacinas contra a COVID-19 em uso no Brasil, até o presente momento, são a CoronaVac (de vírus inativado) e a da Astra Zeneca-Oxford (material genético do SARS-CoV-2 carregado por adenovírus de chimpanzé sem capacidade de replicação). Ambas são vacinas conceitualmente inativadas que, portanto, poderiam ser aplicadas simultaneamente a outras vacinas.

Uma vez que a maioria das vacinas do calendário é aplicada em crianças e adolescentes, para os quais as vacinas para o SARS-CoV-2 ainda não estão liberadas, o tópico não seria tão relevante. No entanto, o início do período anual de vacinação contra a Influenza, doença que também pode causar uma síndrome respiratória aguda grave com relevante mortalidade, tornou importante estabelecer-se uma diretriz.

Considerando-se que as vacinas COVID-19 e a vacina Influenza são inativadas, elas poderiam ser aplicadas simultaneamente. No entanto, as vacinas contra o SARS-CoV-2 são muito recentes e demandam um período de observação sobre seus efeitos adversos e suas interações com outros imunobiológicos. Sendo assim, o que o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC-EUA), a Organização Mundial de Saúde e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam é que haja um intervalo de ao menos 14 dias entre a aplicação de qualquer uma das vacinas COVID-19 e a vacina Influenza, sendo preferível que a vacina COVID-19 seja aplicada primeiro, quando possível<sup>4-6</sup>.

Consideramos que o mesmo intervalo deveria ser aplicado em relação a outras vacinas, sempre priorizando a vacina COVID-19. Exceções importantes são as vacinas indicadas em situações especiais de urgência como a antirrábica e a antitetânica, para as quais nenhum intervalo mínimo deve ser definido<sup>6</sup>.

Intervalos entre uso de vacinas vivas e atenuadas e hemoderivados ou outros imunobiológicos estão estabelecidos e variam entre zero (transusão de hemácias lavadas) a oito meses (imunoglobulina policlonal)<sup>3</sup>. Não há interferência destes outros imunobiológicos sobre as vacinas inativadas, e para estas não há intervalo mínimo recomendado<sup>3</sup>. Porém, pelo mesmo motivo assinalado acima, a recomendação é que a aplicação das vacinas contra o SARS-CoV-2

seja feita com pelo menos 30 dias de intervalo para outros imunobiológicos, como a imunoglobulina humana policlonal. Salientamos, no entanto, que não é possível respeitar este intervalo naqueles pacientes que recebem reposição regular de imunoglobulina, como os pacientes com imunodeficiências primárias. Neste caso, os pacientes recebem imunoglobulina a cada 21 a 28 dias e o indicado é que recebam a vacina COVID-19 entre uma dose e outra de imunoglobulina, como é feito habitualmente com outras vacinas<sup>7</sup>. Nenhum intervalo deve ser aplicado no caso de administração de imunoglobulinas hiperimunes, tais como antiofídica, para tétano ou raiva<sup>6</sup>.

## Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. Timing and spacing for immunobiologics [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>. Acessado em: 15/04/2021.
2. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis - Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação, 2014 [Internet]. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_procedimentos\\_vacinacao.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf). Acessado em: 15/04/2021.
3. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Guia de Imunização ASBAI/SBIm – Asma, Alergia e Imunodeficiências 2020-2021 [Internet]. Disponível em: [https://asbai.org.br/wp-content/uploads/2020/10/Guia-Imunizações-ASBAI\\_SBIm-2020-versão-final.pdf](https://asbai.org.br/wp-content/uploads/2020/10/Guia-Imunizações-ASBAI_SBIm-2020-versão-final.pdf). Acessado em: 15/04/2021.
4. Center for Disease Control and Prevention. Frequently Asked Influenza (Flu) Questions: 2020-2021 Season [Internet]. Disponível em <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm#Getting-a-Flu-Vaccine-during-the-COVID-19-Pandemic>. Acessado em: 15/04/2021.
5. Agência Brasil. Covid-19: vacinados devem observar intervalo entre imunizantes [Internet]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-04/covid-19-vacinados-devem-observar-intervalo-entre-imunizantes#>. Acessado em: 15/04/2021.
6. Sociedade Brasileira de Imunizações. Notícias - Vacinas COVID-19 não devem ser coadministradas com outras vacinas, informa PNI [Internet]. Disponível em: <https://sbim.org.br/noticias/1436-vacinas-covid-19-nao-devem-ser-coadministradas-com-outras-vacinas-informa-pni>. Acessado em: 15/04/2021.
7. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1066-75. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.012.

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

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

## Vacina COVID-19 em pacientes com urticária – Posicionamento do Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)

*COVID-19 vaccine in patients with urticaria – Position statement of the Scientific Department of Urticaria of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI)*

Gabriela Andrade Coelho Dias<sup>1</sup>, Leila Vieira Borges Trancoso Neves<sup>2</sup>,  
Fernanda Lugão Campinhos<sup>3</sup>, Daniela Farah Teixeira Raeder<sup>4</sup>, Larissa Silva Brandão<sup>5</sup>,  
Régis Albuquerque Campos<sup>6</sup>, Alfeu Tavares França<sup>7</sup>, Rozana F. Gonçalves<sup>8</sup>, Eli Mansour<sup>9</sup>,  
Janaina Michele Lima Melo<sup>10</sup>, Dirlene Brandão de Almeida Salvador<sup>11</sup>, Solange Oliveira Rodrigues Valle<sup>7</sup>,  
Carolina Tavares de Alcântara<sup>12</sup>, Rosana Câmara Agondi<sup>13</sup>, Luis Felipe Ensina<sup>5</sup>

### RESUMO

Com o início do programa de vacinação contra a COVID-19 no Brasil, surgiu uma série de questionamentos relacionados ao uso dos imunizantes em pacientes com doenças imunoalérgicas. Neste documento, o Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) se posiciona revisando as principais dúvidas relacionadas à imunização para COVID-19 em pacientes com urticária.

**Descritores:** Urticária, omalizumabe, ciclosporina, COVID-19.

### ABSTRACT

As the COVID-19 vaccination program started in Brazil, many questions have arisen regarding the use of vaccines in patients with immune-allergic diseases. In this document, the Scientific Department of Urticaria of the Brazilian Association of Allergy and Immunology takes a stand by reviewing the main queries regarding COVID-19 immunization in patients with urticaria.

**Keywords:** Urticaria, omalizumab, cyclosporine, COVID-19.

### Introdução

A vacinação, uma das medidas preventivas mais eficazes de saúde pública, torna-se cada vez mais relevante à medida que a pandemia de COVID-19 avança de maneira devastadora em todo o mundo<sup>1</sup>.

No Brasil, a pandemia atingiu níveis críticos em todos os estados, estabelecendo recordes diários nos registros de novos casos e no aumento do número de óbitos pela doença. Com insumos cada vez

1. Setor de Alergia e Imunologia - Policlínica Piquet Carneiro - UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgar Santos, UFBA - Salvador, BA, Brasil.
3. Centro de Referência em Asma, Alergia e Imunologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil.
4. Unidade de Alergia e Imunologia do Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Saúde do Distrito Federal - Brasília, DF, Brasil.
5. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP - São Paulo, SP, Brasil.
6. Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia e Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, UFBA - Salvador, Bahia, Brasil.
7. Departamento de Clínica Médica, Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
8. Clínica de Alergia e Imunologia Alergodagnóstico - Belo Horizonte, MG, Brasil.
9. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP - Campinas, SP, Brasil.
10. Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
11. Instituto de Alergia e Imunologia - Maceió, AL, Brasil.
12. DermAlergo Clínic - Belém, PA, Brasil.
13. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital as Clínicas da FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 19/03/2021, aceito em: 26/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):115-9.

mais escassos, hospitais sobrecarregados operando acima de sua capacidade máxima e profissionais da saúde exaustos após meses de batalha contra a doença, a imunização em massa da população contra a COVID-19 com vacinas altamente eficazes e seguras representa uma ferramenta fundamental e imprescindível para o controle da pandemia<sup>1</sup>.

Com o início da vacinação no Brasil, questões relacionadas ao uso dos imunizantes em portadores de doenças imunoalérgicas, incluindo as urticárias, são frequentemente levantadas por parte de todos os envolvidos com estas doenças, sejam profissionais da saúde, pacientes ou familiares.

Diante deste contexto, o Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), se posiciona para fornecer uma compreensão atualizada sobre os desafios enfrentados pela comunidade de especialistas em alergia frente às principais dúvidas relacionadas à imunização para COVID-19 em pacientes com manifestações de urticária.

Ressalta-se que, por se tratar de um assunto novo e com limitada literatura científica, muitas das recomendações aqui apresentadas são baseadas na experiência clínica do grupo e, futuramente, novas recomendações poderão ocorrer à medida que nosso entendimento sobre as vacinas contra a COVID-19 evolua como consequência de novos conhecimentos científicos.

### **Indivíduos com história prévia de alergia a componentes/excipientes vacinais devem ser avaliados individualmente por especialista**

Reações de hipersensibilidade, como urticária/anafilaxia, são frequentemente atribuídas aos componentes inativos ou excipientes das vacinas, incluindo a proteína do ovo, gelatina, formaldeído, timerosal ou neomicina. Sua utilização tem fins específicos, como estimular uma maior resposta imune, prevenir contaminações bacterianas ou estabilizar a potência da vacina durante seu transporte e armazenamento. Outros excipientes, como polietilenoglicol (PEG) e polissorbato, são usados para melhorar a hidrossolubilidade de medicamentos e vacinas<sup>2,3</sup>.

O PEG, também conhecido como macrogol, é um polímero hidrofílico frequentemente utilizado como excipiente em medicamentos, cosméticos e produtos alimentícios, mas nunca foi usado anteriormente em uma vacina. Há escassa literatura sobre reações

alérgicas ao PEG que, embora crescente, tem mecanismos pouco compreendidos, podendo envolver reações IgE e não IgE mediadas<sup>4</sup>. Relatos de anafilaxia ao PEG têm sido documentados na literatura, principalmente para PEG com maior peso molecular e em altas concentrações, presente em soluções de preparo intestinal ou formulações de esteroides de depósito<sup>5</sup>.

Os valores preditivos positivos e negativos dos testes cutâneos para PEG na avaliação de potencial alergia às vacinas de COVID-19 não foram padronizados e sua validade não está bem estabelecida<sup>5</sup>, mas mostraram utilidade na avaliação de indivíduos com história de anafilaxia para PEG. No entanto, os testes cutâneos dependem de concentrações não irritantes da droga envolvida que são úteis quando positivas, mas não descartam alergia quando negativas. As vacinas de mRNA de COVID-19 da Pfizer/BioNTec e da Moderna contêm o PEG como excipiente, com o objetivo de estabilizar a nanopartícula lipídica que contém o mRNA. Nestes casos, o PEG é o único componente que pode ser testado usando técnicas de teste de punção e intradérmico<sup>2,4</sup>.

Vale salientar que, até o momento, a natureza e a causa das reações às vacinas Pfizer/BioNTech e Moderna permanecem obscuras, não havendo confirmação de reações IgE mediadas ao PEG como responsáveis pelas reações<sup>6</sup>.

O polissorbato 80, que é estruturalmente semelhante ao PEG, contém domínios de poliéter e apresenta reatividade clínica cruzada com o PEG, é o excipiente dos imunizantes de vetores virais da Fiocruz/Oxford/AstraZeneca, Janssen/Johnson & Johnson e Sputnik V<sup>2,6</sup>. Este excipiente pode ser a causa alergênica de vários relatos de reações alérgicas em pacientes que receberam vacinas, esteroides e quimioterápicos. O polissorbato constitui o excipiente em 70% dos agentes biológicos injetáveis e anticorpos monoclonais<sup>7</sup>.

A vacina de vírus inativado do Instituto Butantan (CoronaVac) não utiliza nenhum dos dois excipientes descritos, apenas o hidróxido de alumínio e o hidrogenofosfato de sódio<sup>8,9</sup>.

Diante do exposto e, em acordo com as recomendações do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), indivíduos com histórico de reação alérgica conhecida (diagnosticada) ao PEG ou polissorbato não devem ser imunizados com as com a vacina da Pfizer/BioNTech, Moderna e Fiocruz/Oxford/AstraZeneca<sup>3,5</sup>.

Nestes casos, considera-se como uma opção razoável e segura a ser compartilhada com o paciente a administração da vacina de COVID-19 utilizando protocolos de administração graduada, seguido por um período mínimo de observação de 30 minutos<sup>7</sup>.

Indivíduos com uma reação a uma vacina ou terapia injetável que contém vários componentes, sendo um deles o PEG ou o polissorbato, mas não se sabe ao certo qual componente desencadeou a reação alérgica imediata, devem permanecer em observação por 30 minutos. Contudo, o adiamento da vacinação e/ou uma avaliação com alergista pode ser considerado<sup>2,6,10</sup>.

A presença de urticária e/ou angioedema como reação alérgica a alguma vacina deve ser avaliada com cautela pelo especialista para definição da melhor conduta, e os pacientes deverão permanecer em observação por 30 minutos após a aplicação do imunizante<sup>2,10</sup>.

É importante ressaltar que qualquer abordagem de triagem populacional para sensibilização a excipientes não é justificada, não tem validade, e não é necessária antes da vacinação com COVID-19<sup>2</sup>.

### **Indivíduos com história pessoal de urticária aguda como manifestação de alergia ao látex ou alergia alimentar devem ser imunizados normalmente**

Todos os imunizantes contra a COVID-19 atualmente comercializados, incluindo as vacinas disponíveis atualmente no Brasil (Coronavac e Fiocruz/Oxford/AstraZeneca), não são formuladas com qualquer alimento, medicamento ou látex. Por conseguinte, não há nenhuma contraindicação ou prevenção à vacinação para indivíduos alérgicos ao látex, ovo e gelatina<sup>2,3</sup>.

### **Indivíduos com história de hipersensibilidade imediata (urticária e/ou angioedema) por medicamentos/insetos/alérgenos ambientais devem ser imunizados normalmente**

Não há evidências claras de que a história pregressa de anafilaxia, alergia a medicamentos, alergia alimentar, alergia a venenos de insetos, asma, rinite alérgica ou história familiar produza um risco incremental de reação adversa de qualquer tipo à vacinação contra COVID-19<sup>6,7</sup>.

Este fato levanta questões sobre o valor da necessidade de observação mais longa de pacientes com anafilaxia "potencial" anterior para culpados que não estão presentes nas vacinas contra COVID-19, particularmente se a observação mais prolongada reduzir a implementação ampla da vacinação, com redução nas taxas de adesão à imunização. Portanto, nesses indivíduos, as vacinas disponíveis podem ser administradas sem quaisquer precauções especiais<sup>7</sup>.

## **Urticária aguda**

### ***Pacientes com urticária aguda em atividade devem aguardar a resolução do quadro para imunização para COVID***

Existe um baixo risco de reações alérgicas associadas a vacinas. Eventos adversos observados durante os estudos clínicos com os imunizantes foram, em sua maioria, leves a moderados e transitórios, independente da tecnologia empregada na vacina. Os mais frequentemente relatados foram: reação no local de aplicação da injeção, febre baixa, mialgia, cefaleia, náusea e fadiga. Estas reações não contraindicam receber a mesma vacina futuramente, uma vez que não representam risco para eventos alérgicos<sup>2,4</sup>.

Também são possíveis reações alérgicas agudas localizadas no local da injeção, como a urticária e o angioedema, mas o risco de reações alérgicas sistêmicas, incluindo anafilaxia, é considerado extremamente raro<sup>4</sup>.

A urticária também pode estar presente durante o curso da infecção por SARS-CoV-2. Neste caso, se houver febre associada ou contato prévio com infectado, é altamente recomendável considerar teste diagnóstico para SARS-CoV-2<sup>10</sup>.

A urticária aguda em atividade pode levar a uma interpretação equivocada de uma reação adversa à vacina, impactando diretamente futuras imunizações. Portanto, indivíduos com urticária aguda em atividade deverão aguardar de duas a três semanas (tempo médio de duração da urticária aguda) para realizar a imunização para a COVID-19<sup>10</sup>.

## **Urticária crônica**

### ***Pacientes com urticária crônica controlada devem receber a vacina normalmente***

Não existe, até o momento, nenhuma evidência de que pacientes portadores de urticária crônica tenham um risco aumentado de COVID-19 grave. De acordo

com o conhecimento atual, o tratamento com anti-histamínicos e imunobiológicos como omalizumabe, não representam um fator de risco adicional. Não é indicado a suspensão ou modificação da posologia das medicações de pacientes em tratamento, uma vez que o controle adequado da doença é imprescindível para que se proceda com a vacinação normalmente<sup>7</sup>.

Assim sendo, desde que a doença esteja controlada, deve-se proceder com a imunização normalmente. Neste grupo, não houve nenhuma evidência da necessidade de manter o paciente em observação após a vacinação<sup>11</sup>, exceto naqueles que apresentam exacerbação da doença de base após a primeira dose do imunizante, devendo permanecer em observação por 30 minutos após a aplicação da segunda dose<sup>3,10</sup>.

## Omalizumabe

### ***Indivíduos em uso de omalizumabe podem ser imunizados para COVID-19***

Como as vacinas atualmente aprovadas e disponíveis no Brasil não contêm vírus vivo ou atenuado, que possam se reproduzir, não existe a possibilidade de infecções geradas pela própria vacina, independente do uso de qualquer medicamento. Bem como, o anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe), não possui atividade imunossupressora, não sendo reportado até o momento, maior risco de reações à vacinas durante o uso do omalizumabe<sup>12</sup>.

Até o momento não há qualquer indício da necessidade de interrupção do tratamento com omalizumabe para a utilização das vacinas atualmente disponibilizadas. Recomenda-se, apenas, um intervalo mínimo de uma semana entre a aplicação do omalizumabe e a imunização contra a COVID-19. Vacinação com indicação de uso imediato pode ser realizada a qualquer momento<sup>14</sup>.

## Ciclosporina

### ***Indivíduos em uso de imunossupressores como a ciclosporina podem receber a vacinação para COVID-19***

Atualmente, não há dados suficientes para determinar o momento ideal da imunização para COVID-19 entre as pessoas que estão em planejamento para iniciar terapias imunossupressoras<sup>3</sup>.

Embora não haja evidências claras para fazer uma recomendação e, com base em estudos com metotrexato, onde a interrupção temporária por duas

semanas melhorou ligeiramente a imunogenicidade da vacina contra influenza em paciente com artrite reumatoide, pode-se considerar a possibilidade de pausar o imunossupressor durante a vacinação, normalmente a partir do dia da imunização até uma semana após para a ciclosporina, para possivelmente melhorar as chances ou resposta apropriada à vacinação. Alternativamente, a menor dose possível pode ser considerada (ex. 2,5 mg/kg/dia de ciclosporina)<sup>3,13</sup>.

As vacinas de COVID-19 devem ser oferecidas a pacientes recebendo terapia imunossupressora se o benefício for considerado superior a quaisquer riscos potenciais da vacinação, visto que os imunocomprometidos apresentam alto risco de COVID-19 grave e devem ser considerados prioritários na imunização<sup>6,13</sup>.

Entretanto, ainda não se sabe como estes indivíduos irão tolerar ou responder às vacinas COVID-19, uma vez que ainda não existem dados disponíveis nestes grupos e podem ter uma resposta imunológica diminuída à vacina<sup>13</sup>.

Atualmente, a Sociedade Europeia de Imunodeficiência e a Liga Europeia de Reumatologia recomendam que pacientes com imunodeficiência primária e imunocomprometidos recebam as vacinas de COVID-19, desde que não sejam vacinas com vírus vivos<sup>6</sup>.

## Considerações finais

Está claro que o alergista terá um papel essencial no esforço da vacinação do COVID-19. Conforme os números de vacinação aumentam, o número absoluto de reações adversas também aumentará, o que fornecerá oportunidades para refinar nossas estratégias para maximizar a eficácia e segurança em um nível individual e populacional<sup>2,7</sup>.

O desenvolvimento de abordagens sistemáticas e baseadas em evidências para a segurança da vacinação também será crucial, e as abordagens se cruzarão com nosso conhecimento sobre a eficácia da vacina e a necessidade de revacinação<sup>2,7</sup>.

## Referências

1. WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. Geneva: World Health Organization; 2021 [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Acessado em: 30/03/2021.

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.* 2020;9(4):1423-37.
3. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization anaphylaxis committee. *World Allergy Organ J.* 2021;14(2):100517.
4. Giavina-Bianchi P, Kalil J. May polyethylene glycol be the cause of anaphylaxis to mRNA COVID-19 vaccines? *World Allergy Organ J.* 2021;100532.
5. Greenhawt M, Abrams EM, Oppenheimer J, Leek TKV, Mack DP, Singer AG, et al. The COVID-19 Pandemic in 2021: Avoiding Overdiagnosis of Anaphylaxis Risk While Safely Vaccinating the World. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1438-41.
6. Leek TKV, Chan ES, Connors L, Derfalvi B, Ellis AK, Upton JEM, et al. COVID-19 vaccine testing & administration guidance for allergists/immunologists from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):29.
7. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, et al. Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):221.
8. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):104.
9. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol.* 2021;222:108634.
10. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021; Epub ahead of print.
11. CDC COVID-19 Response Team: Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(2):46-51.
12. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J.* 2020;13(5):100126.
13. Thyssen JP, Vestergaard C, Barbarot S, de Bruin-Weller M, Bieber T, Taieb A, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis: position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021: 10.1111/jdv.17167.

---

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

Correspondência:  
Luis Felipe Ensina  
E-mail: 100alergia@gmail.com



# Urticária e a COVID-19

## *Urticaria and COVID-19*

Larissa Silva Brandão<sup>1</sup>, Régis Albuquerque Campos<sup>2</sup>, Alfeu Tavares França<sup>3</sup>,  
Rozana F. Gonçalves<sup>4</sup>, Eli Mansour<sup>5</sup>, Janaina Michele Lima Melo<sup>6</sup>, Dirlene Brandão de Almeida Salvador<sup>7</sup>,  
Solange Oliveira Rodrigues Valle<sup>4</sup>, Carolina Tavares de Alcântara<sup>8</sup>, Daniela Farah Teixeira Raeder<sup>9</sup>,  
Fernanda Lugão Campinhos<sup>10</sup>, Gabriela Andrade Coelho Dias<sup>11</sup>, Leila Vieira Borges Trancoso Neves<sup>12</sup>,  
Rosana Câmara Agondi<sup>13</sup>, Luis Felipe Ensina<sup>1</sup>

### RESUMO

A pandemia de COVID-19 afetou drasticamente a vida de todos ao redor do planeta, interferindo também na forma de atuarmos como médicos e especialistas. Neste artigo revisamos aspectos importantes da infecção pelo novo coronavírus e sua relação com a urticária.

**Descritores:** Urticária aguda, urticária crônica, COVID-19.

### ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has dramatically affected people's lives around the world and has interfered with how we act as physicians and specialists. In this paper, we review important aspects of the new coronavirus infection and its connection with urticaria.

**Keywords:** Acute urticaria, chronic urticaria, COVID-19.

### Introdução

A doença causada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, a COVID-19, é uma doença multissistêmica, inflamatória, que se manifesta predominantemente de forma leve ou moderada, mas que pode levar ao óbito por síndrome respiratória aguda grave<sup>1</sup>. A pandemia de COVID-19 afetou de forma drástica o comportamento ao redor do mundo, interferindo também na forma de atuarmos na prática clínica. A urticária, por sua vez, é uma doença inflamatória decorrente da liberação de mediadores mastocitários na pele e

mucosas, principalmente a histamina, e que impacta significativamente a qualidade de vida de milhares de pessoas. Este artigo tem como objetivo revisar a relação entre a COVID-19, as urticárias agudas e crônicas, e respectivos tratamentos<sup>2,3</sup>.

### Urticária aguda e COVID-19

Manifestações cutâneas durante o curso da infecção por SARS-CoV-2 foram relatadas pela primeira vez na China, porém com uma prevalência baixa,

1. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP - São Paulo, SP, Brasil.
2. Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia e Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFBA - Salvador, BA, Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Clínica de Alergia e Imunologia Alergodagnóstico - Belo Horizonte, MG, Brasil.
5. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP - Campinas, SP, Brasil.
6. Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
7. Instituto de Alergia e Imunologia - Maceió, AL, Brasil.
8. DermAlergo Clinic, BÉlem, PA, Brasil.
9. Unidade de Alergia e Imunologia do Hospital Regional da Asa Norte, da Secretaria de Saúde do Distrito Federal - Brasília, DF, Brasil.
10. Centro de Referência em Asma, Alergia e Imunologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil.
11. Setor de Alergia e Imunologia - Policlínica Piquet Carneiro - UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgar Santos, UFBA - Salvador, BA, Brasil.
13. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital as Clínicas da FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 24/03/2021, aceito em: 31/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):120-5.

de apenas 0,2% de casos em 1.099 doentes<sup>4</sup>. Com o avanço da pandemia pela Europa, em março de 2020, um estudo italiano mostrou que 20,4% de 88 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, e que não utilizaram nenhuma medicação nova nos últimos 15 dias, desenvolveram sintomas cutâneos<sup>5</sup>.

As manifestações cutâneas da COVID-19 foram classificadas em seis padrões principais: *rash* maculopapular, urticária, padrão acral similar ao eritema pérmio, lesões vesiculares, livedo reticular ou livedo racemosa-like, e padrão purpúrico-vasculítico<sup>6</sup>. A urticária aguda, até o momento, é a apresentação cutânea mais relatada em pacientes com COVID-19<sup>7</sup>.

Uma revisão sistemática recente mostrou que a maioria dos pacientes com COVID-19 e manifestação de urticária tinha mais de 50 anos de idade<sup>8</sup>. Entretanto, a presença de urticária em pacientes mais novos não é incomum, com casos reportados em lactentes de poucos meses de idade<sup>8,9</sup>.

Apesar da patogênese da urticária aguda ter sido previamente atribuída aos medicamentos usados para o tratamento da COVID-19, as evidências atuais mostram que as manifestações cutâneas podem ser mediadas pela própria resposta inflamatória do sistema imunológico frente à infecção aguda. Isso inclui a ativação do sistema complemento, progredindo para uma ativação aberrante dos mastócitos, com a sua consequente desgranulação, liberação de histamina e, tardiamente, citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), implicados na conhecida “tempestade de citocinas”<sup>10,11</sup>.

A maioria dos relatos sugere que a presença de urticária aguda não está associada com a gravidade da infecção por SARS-CoV-2. Porém, pacientes com COVID-19 que desenvolveram urticária podem ter um melhor prognóstico<sup>12</sup>. É possível supor que a urticária, quando associada com eosinofilia sistêmica, pode configurar um melhor prognóstico da COVID-19, uma vez que o aumento dos eosinófilos no sangue periférico foi relacionado com a melhora do estado geral dos pacientes<sup>13</sup>, e eosinopenia persistente com maior mortalidade<sup>14</sup>. Em contrapartida, um estudo de coorte espanhol demonstrou que a presença de urticária e lesões cutâneas maculopapulares foram associadas com maior morbidade (COVID-19 grave) e maior taxa de mortalidade<sup>15</sup>. Portanto, ainda são necessários mais estudos para avaliar o papel da

urticária aguda como um marcador prognóstico na infecção por SARS-CoV-2.

Em mais de 50% dos casos de urticária aguda associada à COVID-19 analisados em revisão sistemática, a manifestação cutânea precedeu o surgimento de outros sintomas clássicos da infecção (tosse, dispneia, febre, anosmia, ageusia) ou ocorreu de forma concomitante. A distribuição relatada do *rash* urticariforme foi principalmente em tronco ou generalizado. Outras distribuições incluíram regiões facial, acral, inguinal, palmar e ombros<sup>7</sup>. Por sua vez, pacientes pediátricos com urticária associada à COVID-19 não apresentaram sintomas clássicos durante o curso da doença. Esse dado reforça a indicação de considerar o diagnóstico de COVID-19 em pacientes com urticária aguda assintomática, especialmente em crianças. Além disso, se houver febre, é altamente recomendável considerar teste para SARS-CoV-2, uma vez que esse pode ser o único sintoma aparente em alguns pacientes<sup>7</sup>.

Classicamente, o algoritmo de tratamento recomendado para urticária inclui o uso de anti-histamínicos (anti-H1) de segunda geração, que podem ter sua dose aumentada até quatro vezes no caso de controle inadequado dos sintomas<sup>1</sup>. Apesar da maioria dos pacientes relatados terem respondido satisfatoriamente aos anti-histamínicos<sup>16,17</sup>, e considerando a fisiopatologia da urticária aguda relacionada a COVID-19, os anti-H1 isoladamente não irão interromper a desgranulação de mastócitos e a liberação da histamina, mas podem controlar os sintomas e reduzir a gravidade da urticária<sup>10,18</sup>.

Por outro lado, os corticoides sistêmicos em baixa dose têm como alvo a tempestade de citocinas, evitando a ativação dos mastócitos e a consequente liberação de histamina. Portanto, o uso de corticoide sistêmico em baixa dose pode ser efetivo no manejo da urticária aguda na COVID-19 e, combinado com os anti-histamínicos de segunda geração, pode melhorar a resposta clínica do paciente<sup>19</sup>. Vale lembrar que os corticoides podem aumentar o risco de replicação viral prolongada, sendo importante utilizá-los pelo menor tempo possível até os sintomas estarem controlados<sup>11</sup>.

Por fim, o tempo reportado em estudos para a resolução da urticária variou desde menos de 24 horas até duas semanas, seguindo o tratamento com anti-histamínicos e/ou corticoides. Nenhum caso de urticária recorrente ou não-responsiva ao corticoide foi relatado até o momento<sup>8</sup>.

## A urticária crônica espontânea e a COVID-19

Desde o início da pandemia pelo coronavírus SARS-CoV-2, decretada pela OMS no início de 2020, mudanças na forma de atendimento aos pacientes vêm ocorrendo no mundo todo, e nos pacientes com UCE não é diferente. Neste período, o número de consultas presenciais nos centros de referência e excelência em urticária crônica, os centros UCARE, diminuíram cerca de 50%. Um terço dos centros UCARE relataram uma diminuição de 75%. Somente 5% não relataram diminuição do número de atendimentos presenciais. O acesso ao atendimento especializado é crucial para o acompanhamento dos pacientes portadores de doenças crônicas, como a UCE, e as consequências de perda de seguimento médico, em curto e longo prazo, podem incluir a perda do controle da doença, a piora na qualidade de vida e dos distúrbios do humor, como depressão e ansiedade<sup>20</sup>. Em paralelo à queda dos atendimentos presenciais de rotina, houve aumento nas consultas realizadas por meios digitais, com o intuito de tanto minimizar a desassistência aos pacientes, como aumentar o distanciamento social<sup>21,22</sup>. As consequências a longo prazo dos atendimentos remotos dos pacientes com UCE precisam, ainda, ser melhor caracterizadas<sup>20</sup>.

De forma similar, houve dificuldade na aplicação dos questionários para acompanhamento dos pacientes com UCE. Estes questionários são importantes e recomendados para a avaliação da atividade da doença, do controle e do impacto na qualidade de vida. Um exemplo destes contratempos é a queda de 65% na taxa de aplicação do escore de atividade da urticária em 7 dias (UAS7)<sup>20</sup>.

O tratamento da UCE durante a pandemia praticamente não sofreu modificações. O uso de medicamentos de primeira, segunda e terceira linhas permaneceram inalterados na maioria dos centros especializados. Um consenso foi formado a respeito da necessidade e segurança de manter o tratamento, seguindo as diretrizes, mesmo naqueles que contraíram a COVID-19<sup>20</sup>. Na mesma linha, estudos recentes mostraram a segurança do omalizumabe em pacientes com urticária, asma e urticária vasculite<sup>23</sup>. No entanto, a maioria dos centros especializados (76%) concordaram que o tratamento imunossupressor, como com a ciclosporina, deve ser descontinuado em pacientes com COVID-19<sup>20</sup>.

Em relação à associação entre a UCE e a infecção pelo SARS-CoV-2, médicos e pacientes denotam algumas inseguranças. Uma destas é se a UCE

alteraria o curso da infecção pelo SARS-CoV-2 e se esta condição seria um risco maior para evolução desfavorável, evoluindo para COVID-19 grave. Apesar do número de pacientes estudados ser pequeno, os estudos sugerem descartar a UCE como uma comorbidade que influenciaria negativamente<sup>20</sup>.

Outra interrogação a este respeito é se a infecção por este coronavírus afetaria o controle da UCE. Alguns pacientes (36%) com COVID-19 apresentaram exacerbação dos sintomas, e essa exacerbação foi comum em pacientes hospitalizados, principalmente com COVID-19 grave. Infecções virais, incluindo a infecção pelo coronavírus, são conhecidos gatilhos para agravamento da UCE; entretanto, mais dados são necessários para comprovar a relevância desta relação. Adicionalmente, a infecção não afetou o tratamento da UCE na maioria dos pacientes<sup>20</sup>.

O estresse causado pela pandemia pode ser, também, um fator de exacerbação da UCE. Esta pandemia provocou um aumento dos níveis de estresse na população em geral<sup>24</sup> e principalmente nos pacientes infectados pelo coronavírus, agravado pelo isolamento social, pelo medo de uma doença desconhecida e potencialmente fatal, e pelo receio de transmissão para familiares. O estresse é um indutor do aumento dos níveis de neuropeptídeos que ativam os mastócitos, e é um conhecido gatilho para as exacerbações da UCE<sup>25,26</sup>.

Em suma, os impactos da infecção pelo novo coronavírus na UCE precisam ser melhor avaliados e necessitam de estudos adicionais. Os dados atuais mostram que a UCE não aumenta o risco de gravidade da COVID-19. Os médicos devem estar atentos ao fato de que a infecção viral pode agravar a UCE; isto é importante para a manutenção dos cuidados e controle dos pacientes durante a pandemia<sup>20</sup>.

## **Patogênese da exacerbação da urticária crônica espontânea na COVID-19**

A patogênese da COVID-19 não está, até o momento, completamente esclarecida. Na sua forma grave, ocorre a tempestade de citocinas caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), a interleucina-6 (IL-6), IL-1 beta, o fator estimulador de colônias de macrófagos (GM-CSF) e quimiocinas e seus receptores. Muitos destes mediadores são produzidos e liberados por mastócitos, que é a principal célula efetora na UCE<sup>27</sup>. Kritas e cols. revisaram o envolvimento de mastócitos na infecção por coronavírus

e concluíram que o vírus invade os mastócitos da mucosa e os estimula a liberar citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-33 e proteases), agravando o estado inflamatório<sup>28</sup>.

Os mastócitos podem reconhecer os vírus por meio de vários receptores Toll-like, os receptores do gene I-like induzível pelo ácido retinoico, o receptor de alta afinidade do IgE (FcεRI), entre outros. O envolvimento destes receptores resulta na ativação e desgranulação dos mastócitos, com a consequente liberação de histamina, a síntese *de novo* de eicosanoides, como prostaglandinas e leucotrienos, que são mediadores lipídicos derivados do ácido araquidônico, bem como em numerosas citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento<sup>29</sup>.

Os basófilos também estão envolvidos na patogênese da COVID-19 e da UCE. O número de basófilos é reduzido em pacientes com COVID-19, e os níveis voltam ao normal após a remissão. Este fenômeno é também observado na UCE, onde a basopenia está associada a uma maior atividade da doença, e o tratamento eficaz leva à normalização dos números de basófilos no sangue periférico<sup>30</sup>.

Resumidamente, a UCE pode piorar durante a COVID-19 pela presença de um estado clínico geral pró-inflamatório e pela ativação direta dos mastócitos e basófilos pelo SARS-CoV-2. Uma atividade aumentada destas células ocasiona maior liberação de histamina, e consequente piora da UCE<sup>23</sup>.

### **Diagnóstico diferencial da urticária crônica espontânea no contexto da COVID-19**

Uma série de lesões dermatológicas podem se manifestar no curso da COVID-19, e devem ser lembradas como diagnóstico diferencial da urticária. Em dois estudos recentemente publicados, os autores relataram a manifestação de outras lesões cutâneas, além de urticária. Dentre estas manifestações, destacam-se: vesículas variceliformes, máculas violáceas com aparência “tipo porcelana”, pseudo-chilblains (também chamados de dedos de COVID), livedo, púrpura e angiomas-cereja<sup>31,32</sup>.

Um levantamento internacional, que coletou dados de 31 países, descreveu que os sintomas dermatológicos e a localização variaram de morfologia. Por exemplo, lesões morbiliformes eram frequentemente pruriginosas e acometiam o tronco, enquanto as lesões tipo pérmio frequentemente causavam dor ou queimação, e acometiam os pés e/ou as mãos. Lesões em face foram identificadas em 21% dos

pacientes com *rash* morbiliformes. A púrpura retiforme foi relatada nas extremidades e nas nádegas. O curso completo das lesões referidas durou em média 7 dias (IQR, 3-10). As lesões tipo pérmio, no entanto, tiveram um curso mais longo, com média de 14 dias (IQR, 8-24). As lesões geralmente ocorreram após (64%) ou em concomitância (15%) a outros sintomas da COVID-19. Em particular, as lesões que ocorreram após o início dos sintomas da COVID-19 foram as lesões morbiliformes (76%), tipo pérmio (48%), urticariformes (67%), eritema macular (57%), vesículas (72%), lesões papulo-escamosas (53%) e púrpura retiforme (91%). A minoria ocorreu antes de outros sintomas do COVID-19 (12%)<sup>33</sup>.

Além disto, não podemos nos esquecer das possíveis reações cutâneas induzidas por drogas utilizadas no tratamento da COVID-19 como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), hidroxicloroquina, entre outras<sup>34-36</sup>.

### **Prognóstico da urticária crônica espontânea no contexto da COVID-19**

Até o momento, não existem evidências de que pacientes com UCE apresentem maior risco de COVID-19 grave devido a sua doença. De acordo com publicações recentes, o tratamento com anti-H1 e biológicos, como omalizumabe, não representa um fator de risco adicional. Estudos sugerem que o omalizumabe pode reduzir exacerbações mediadas por vírus, o que possivelmente seria benéfico no caso de uma infecção por SARS-CoV-2<sup>37-40</sup>.

Entretanto, um levantamento multicêntrico recentemente publicado, relata exacerbação da UCE em 31% dos pacientes durante infecção pelo SARS-CoV-2, exigindo internação (COVID-19 grave)<sup>20</sup>.

### **Tratamento da urticária crônica espontânea no contexto da COVID-19**

Um estudo retrospectivo realizado por um grupo da Universidade de São Paulo (USP), através de registros telefônicos de 140 pacientes com diagnóstico de UCE no período da pandemia, avaliou o controle dos sintomas e no caso de piora, a necessidade de medicações adicionais. Os autores observaram neste grupo um aumento da necessidade de corticoide sistêmico para o controle das crises relacionadas ao estresse emocional. Não foi relatado o uso de outros medicamentos adicionais, como os imunobiológicos<sup>41</sup>.

Um outro estudo transversal e multicêntrico baseado em questionário avaliou o impacto da pandemia nas consultas dos pacientes, no tratamento remoto, nas mudanças nos medicamentos e as consequências clínicas, nos centros UCARE. A redução dos atendimentos presenciais com cancelamentos de casos novos e retornos foi um dos principais motivos de prejuízo no cuidado com o paciente com UCE. Em relação ao tratamento, o estudo mostrou uma predileção dos centros UCARE na prescrição de anti-histamínicos e omalizumabe, comparativamente com a orientação de redução ou até suspensão da ciclosporina e corticoides sistêmicos<sup>20</sup>.

O *position paper* da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) recomenda que o tratamento da urticária com omalizumabe em pacientes com infecção leve ou moderada por COVID-19 ou sob suspeita de infecção por SARS-CoV-2, sempre deve ser avaliado com cuidado, pesando o risco-benefício e o consentimento do paciente. Em pacientes com manifestação grave da COVID-19, deve-se considerar o prolongamento do intervalo da administração do omalizumabe para um período fora de infecção ativa, ou caso não seja possível, avaliar a interrupção do tratamento, levando em consideração o risco da possível necessidade de glicocorticoides sistêmicos e da recomendação de evitar o uso em pacientes com infecção<sup>22</sup>.

## Conclusões

A infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) impôs grandes desafios aos profissionais da saúde e uma necessidade crescente de estudos. Após um ano de pandemia, é possível dizer que a urticária aguda, no momento, é a manifestação cutânea mais relatada na COVID-19 e pode ser atribuída à própria resposta inflamatória decorrente da infecção, sendo recomendável a investigação diagnóstica da infecção pelo SARS-CoV-2. Ainda não está bem estabelecido se a presença de urticária aguda tem algum papel prognóstico na COVID-19, porém pacientes com essa manifestação cutânea têm apresentado boa resposta ao tratamento com anti-histamínicos de segunda geração e corticoides sistêmicos em dose baixa<sup>7</sup>.

Além disso, dados atuais demonstraram que pacientes com UCE não apresentam maior risco de gravidade da COVID-19, apesar da possibilidade da piora da urticária crônica pelo estado inflamatório da infecção, ou até mesmo pelo estresse

causado pela pandemia. Entretanto, a infecção pelo SARS-CoV-2 não afetou o tratamento da UCE na maioria dos pacientes, com estudos mostrando a segurança do omalizumabe em pacientes que contraíram a COVID-19. A exceção se aplica àqueles com COVID-19 grave, em que se deve considerar o adiamento da administração do anti-IgE para um período fora da infecção, ou avaliar a suspensão do tratamento<sup>20,22</sup>.

## Referências

1. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564-81.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73(7):1393-414.
3. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1097-106.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
5. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-e213.
6. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol*. 2020;183(3):431-42.
7. Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: a review. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14290.
8. Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS, Harky A. Management of urticaria in COVID-19 patients: a systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14328.
9. Proietti I, Mambrin A, Bernardini N, Tolino T, Balduzzi V, Maddalena P, et al. Urticaria in an infant with SARS-CoV-2 positivity. *Dermatol Ther*. 2020;e14043.
10. Raymond M, Ching-A-Sue G, Van Hecke O. Mast cell stabilisers, leukotriene antagonists and antihistamines: A rapid review of the evidence for their use in COVID-19. The Center for Evidence Based Medicine. 2020 [Internet]. Disponível em: <https://www.cebm.net/covid-19/mast-cell-stabilisers-leukotriene-antagonists-and-antihistamines-a-rapid-review-of-effectiveness-in-covid-19/>.
11. Kaushik A, Parsad D, Kumaran MS. Urticaria in the times of COVID-19. *Dermatol Ther*. 2020;e13817.
12. Dastoli S, Bennardo L, Patruno C, Nisticò SP. Are erythema multiforme and urticaria related to a better outcome of COVID-19? *Dermatol Ther*. 2020;9:e13681.
13. Jesenak M, Banovcin P, Diamant Z. COVID-19, chronic inflammatory respiratory diseases and eosinophils-Observations from reported clinical case series. *Allergy*. 2020;75(7):1819-22.
14. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-9.
15. 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;183:71-7.

16. Van Damme C, Berlingo E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestation of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e300-e301.
17. Wollina U, Karadag AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):e13549.
18. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e244-e245.
19. Shanshal M. Low-dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for COVID-19 related urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2020;1-2.
20. Kocatürk E, Salman A, Cherrez-Ojeda I, Criado PR, Peter J, Comert-Ozer E, et al. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria. *Allergy.* 2021;76:816-30.
21. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. *Allergy.* 2020;75(11):2764-74.
22. Klimek L, Pfaar O, Worm M, Eiwegger T, Hagemann J, Ollert M, et al. Use of biologicals in allergic and type-2 inflammatory diseases during the current COVID-19 pandemic: Position paper of Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)/A, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)/B, Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) C, Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)/D, Luxemburgische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (LGAI)/E, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGPF) in co-operation with the German, Austrian, and Swiss ARIA groups G, and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/H. *Allergol Select.* 2020;4:53-68.
23. Criado PR, Criado RFJ, Pincelli TP, Yoshimoto TA, Naufal GGA, Abdalla BMZ. Chronic spontaneous urticaria exacerbation in a patient with COVID-19: rapid and excellent response to omalizumab. *Int J Dermatol.* 2020;59(10):1294-5.
24. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55-64.
25. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(4):344-8.
26. Rössing K, Novak N, Mommert S, Pfab F, Gehring M, Wedi B, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(10):1392-9.
27. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020;26(5-6):402-14.
28. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(1):9-14.
29. Criado PR, Pagliari C, Criado RFJ, Marques GF, Belda W Jr. What the physicians should know about mast cells, dendritic cells, urticaria, and omalizumab during COVID-19 or asymptomatic infections due to SARS-CoV-2? *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14068.
30. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T, Tan Z, Consiglio CR, Pou C, et al. Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. *Cell Rep Med.* 2020;1(5):100078.
31. Jasim Z, Alhamdi K, Dhaher S, Hadi Z, Aledan H, Almkhtar M, et al. Incidence and Characterization of Skin Lesions Among Hospitalized Patients with COVID-19 infection: An Observational Cohort Study from Iraq. *The Medical Journal of Basrah University.* 2020; 38(2):46-54.
32. 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;34(9):e451-e452.
33. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1118-29.
34. Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. Cutaneous side-effects of the potential COVID-19 drugs. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13476.
35. Gelincik A, Brockow K, Çelik GE, Doña I, Mayorga C, Romano A, et al. Diagnosis and management of the drug hypersensitivity reactions in Coronavirus disease 19: An EAACI Position Paper. *Allergy.* 2020;75(11):2775-93.
36. Dordal Culla MT, Herrera-Lasso Regás V, Martí-Garrido J, Rodríguez Cumpido D, Vázquez-Revuelta P, Leonart Bellfill R. Treating COVID-19: Review of Drug Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(6):385-99.
37. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr., Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1476-85.
38. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:985-92.
39. Ayhan E, Öztürk M, An İ, Bekçibasi M. COVID-19 infection under omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: three cases. *Int J Dermatol.* 2021;60(2):253-4.
40. Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M, et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J Int.* 2021;1-12.
41. Argolo P, Pereira G, Pereira GF, Kalil J, Motta A, Agondi R. Clinical conditions of patients with chronic urticaria during the pandemic caused by the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):AB26.

---

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

Correspondência:  
Luis Felipe Ensina  
E-mail: 100alergia@gmail.com



# Vacinas COVID-19 e imunobiológicos

## COVID-19 vaccines and immunobiological drugs

Faradiba Sarquis Serpa<sup>1</sup>, Sérgio Duarte Dortas-Junior<sup>2</sup>, Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci<sup>3</sup>, Filipe W. Sarinho<sup>4</sup>, Eduardo Costa Silva<sup>5</sup>, Nelson Augusto Rosario-Filho<sup>6</sup>, João Negreiros Tebyriça<sup>7</sup>, Norma de Paula M. Rubini<sup>7</sup>, Aldo José Fernandes Costa<sup>8</sup>, Régis de Albuquerque Campos<sup>9</sup>

### RESUMO

Os medicamentos imunobiológicos têm sido frequentemente utilizados no tratamento das doenças alérgicas e de natureza imunológica. Esses agentes regulam a resposta imunológica do tipo 2 nas doenças alérgicas ou atuam em diversas vias de ativação alteradas nos erros inatos da imunidade. Com o surgimento da pandemia COVID-19 um crescente número de pacientes em uso de imunobiológicos para essas condições deverão ser vacinados contra o vírus SARS-CoV-2. Dessa forma, existe a necessidade de avaliar a segurança e eficácia destas vacinas nos pacientes em uso de imunobiológicos para asma, dermatite atópica, rinosinusite crônica com pólipos nasais, urticária crônica e erros inatos da imunidade. Foi realizada uma busca de literatura recente relevante sobre imunobiológicos e vacinas COVID-19 no PubMed. Existe um consenso de manutenção desses agentes durante a pandemia COVID-19, embora nas doenças alérgicas os mesmos devam ser suspensos durante a infecção ativa. Por outro lado, dados disponíveis em relação à segurança e eficácia das vacinas contra a COVID-19 nesse grupo de pacientes são escassos. Existem relatos do uso de outras vacinas inativadas em associação com alguns imunobiológicos demonstrando serem eficazes e seguras. Portanto, considerando o risco potencial da infecção COVID-19, especialmente nos pacientes portadores de erros inatos da imunidade, recomendamos que as vacinas contra a COVID-19 sejam utilizadas nos pacientes em uso de imunobiológicos. Desta forma, existe uma necessidade de estudos que avaliem estas questões haja vista que a terapia com diversos imunobiológicos tem sido amplamente utilizada nos pacientes com doenças alérgicas e de natureza imunológica.

**Descritores:** Produtos biológicos, anticorpos monoclonais, infecções por coronavírus, vacinação, COVID-19.

### ABSTRACT

Immunobiological drugs have often been used to treat allergic and immunological diseases. These agents regulate the type 2 immune response in allergic diseases or act on different activation pathways altered in inborn errors of immunity. With the emergence of the COVID-19 pandemic, an increasing number of patients with these conditions using these agents should be vaccinated against the SARS-CoV-2 virus. Thus, there is a need to evaluate the safety and efficacy of these vaccines in patients using biologics for asthma, atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, chronic urticaria, and inborn errors of immunity. A search for relevant recent literature on biologics and COVID-19 vaccines was conducted on PubMed. There is a consensus on maintaining the use of these agents during the COVID-19 pandemic, although in allergic diseases they must be suspended during active infection. Conversely, the available data regarding the safety and efficacy of the COVID-19 vaccines are scarce. There are reports of the use of other inactivated vaccines with some biologics proving to be effective and safe. Therefore, considering the potential risk of COVID-19 infection, especially in patients with inborn errors of immunity, we recommend that COVID-19 vaccines should be used in patients using biologics. Thus, there is a need for studies to assess these issues, given that therapy with several biologics has been widely used in patients with allergic and immunological diseases.

**Keywords:** Biological products, monoclonal antibodies, coronavirus infections, vaccination, COVID-19.

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil.
2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina da UFRJ, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Hospital de Base do Distrito Federal - Brasília, DF, Brasil.
4. Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia HC-UFPE, Faculdade de Medicina de Olinda - Recife, PE, Brasil.
5. UERJ e Instituto Unimed-Rio - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. UFPR, Serviço de Alergia e Imunologia - Curitiba, PR, Brasil.
7. UFRJ, Escola de Medicina e Cirurgia, UNIRIO - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
8. Hospital Helena Moura - Recife, PE, Brasil.
9. Faculdade de Medicina da UFBA, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, PPG em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.

Submetido em: 15/03/2021, aceito em: 26/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):126-34.

## Introdução

A utilização de medicamentos imunobiológicos na área de Alergia e Imunologia tem sido cada vez mais frequente nos últimos anos, sendo utilizados principalmente em pacientes com diagnóstico de asma, dermatite atópica, urticária, doenças autoimunes e erros inatos da imunidade como as neutropenias congênitas, doenças autoinflamatórias e as interferonopatias, entre outras<sup>1,2</sup>. O sistema imune é formado por diversos compartimentos, denominados de forma simplista de imunidade inata e adaptativa. Ambos podem ser modulados por meio de medicamentos dirigidos a alvos específicos como as citocinas e diversas moléculas de sinalização. Recentemente, o uso de terapias direcionadas a esses alvos moleculares mudou a perspectiva de vida de inúmeros pacientes com doenças imunomediadas como as alergias, as doenças autoimunes e autoinflamatórias, diversas imunodeficiências e mesmo neoplasias de linhagens hematopoiéticas, resultando em redução da morbidade e melhor qualidade de vida dos pacientes<sup>3</sup>. Os imunobiológicos podem ser classificados como citocinas e fatores tróficos, em anticorpos monoclonais, proteínas de fusão em receptores e inibidores da sinalização intracelular<sup>2</sup>.

Nas últimas décadas, houve desenvolvimento de diversos imunobiológicos e um crescente aumento de pacientes em uso dessas terapias. Diante da pandemia da COVID-19, existe necessidade de vacinação de toda a população contra o SARS-CoV-2, com vacinas seguras e eficazes. A vacinação é a principal estratégia de saúde pública para conter a propagação da doença<sup>4</sup>.

Na COVID-19, as evidências apontam para uma relação direta e causal entre a resposta inata e adaptativa do tipo 1 exacerbadas e/ou desreguladas, com fenômenos inflamatórios exagerados, redução de citotoxicidade de células NK e CD8 e maior gravidade da doença<sup>5</sup>. Citocinas características da resposta reguladora, assim como da resposta T2, atuariam contrabalançando tais efeitos, e estudos iniciais demonstraram correlação de redução de número de eosinófilos periféricos com maior gravidade da doença, porém sem evidência de causalidade, podendo ser apenas um epifenômeno<sup>6-8</sup>. Por esse aspecto teórico, a inibição ou redução da resposta T2 poderia ter alguma influência negativa sobre a doença, mas por outro lado, a própria resposta T2 na asma está associada a maior ocorrência de infecção viral de vias aéreas, sendo um dos mecanismos descritos a resposta deficiente de interferon-gama por células dendríticas

plasmocitoides. Além disso, a incidência de infecções virais respiratórias foi menor ou semelhante ao placebo em diversos estudos de fase III com diferentes imunobiológicos usados em doenças com fenótipo inflamatório T2<sup>9-12</sup>. Há algumas evidências de que a inflamação do tipo 2 pode reduzir a suscetibilidade à infecção com SARS-CoV-2 e mitigar o curso de COVID-19. Uma hipótese é que isso ocorra diminuindo a expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) usada por SARS-CoV-2 para entrar nas células<sup>13</sup>.

Um total de 71 pacientes com asma grave em tratamento com produtos biológicos (46 omalizumabe, 14 mepolizumabe, 6 benralizumabe e 5 reslizumabe) foram contatados por telefone para verificar sua situação clínica e administração adequada de produtos biológicos. Destes pacientes com asma grave, sete foram diagnosticados com COVID-19: quatro deles com diagnóstico confirmado de infecção respiratória por COVID-19, e três com alta suspeita de infecção. Todos os sete pacientes com asma grave em tratamento com imunobiológicos e que tiveram COVID-19 se recuperaram da infecção<sup>14</sup>.

Uma série holandesa de 634 pacientes com asma grave que receberam terapia biológica, nove (1,4%) foram diagnosticados com COVID-19. Sete pacientes (1,1%) necessitaram de internação para oxigenoterapia, dos quais cinco foram internados em terapia intensiva para intubação e ventilação mecânica<sup>15</sup>. Um paciente foi a óbito (0,16%). Todos os pacientes intubados tinham  $\geq 1$  comorbidade. As probabilidades (IC 95%) para hospitalização e intubações relacionadas a COVID-19 eram 14 (6,6–29,5) e 41 (16,9–98,5) vezes maior, respectivamente, em comparação com a população holandesa. Um paciente apresentou exacerbação da asma. Não se pode excluir que o próprio uso de produtos biológicos contribuiu para um curso mais grave de COVID-19 nesses pacientes, talvez devido à gravidade da inflamação asmática, a presença de comorbidades, o uso de terapias biológicas ou uma combinação delas<sup>15</sup>.

Como orientação geral, várias sociedades e forças-tarefa de diferentes países fizeram recomendações quanto ao uso de imunobiológicos durante a pandemia de COVID-19. Publicação da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica, que reuniu as recomendações de sociedades nacionais e internacionais sobre o manejo de pacientes com doença alérgica grave (asma, dermatite atópica, rinosinusite crônica com pólipos nasais, ou urticária espontânea crônica), sugere que sejam mantidos os tratamen-

tos com imunobiológicos que estão sendo eficazes em pacientes não infectados, sempre adequando as aplicações a ambiente seguro, como o domicílio quando possível ou unidade de infusão preparada para isso<sup>12</sup>. Para todos os pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, independente da gravidade, recomendaram a suspensão do uso de imunobiológicos por, no mínimo, duas semanas, ou até a recuperação clínica e negativação do vírus SARS-CoV-2, quando o tratamento com biológicos deve ser reiniciado<sup>12</sup>. Portanto, esclarecimentos em relação à vacinação contra o SARS-CoV-2 em pacientes em uso de terapia imunobiológica são de fundamental importância, sendo necessário estabelecer a segurança do uso dessas vacinas nesses pacientes.

### Métodos de extração e seleção dos dados

Foram selecionados, através de busca no PubMed, estudos recentes e relevantes que fornecessem as informações necessárias sobre a utilização de vacinas COVID-19 em pacientes com doenças alérgicas e imunológicas em uso de imunobiológicos. Também foram utilizadas informações disponibilizadas em sites da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

### Vacinas COVID-19

As vacinas desenvolvidas até o momento de maior interesse para a população brasileira são vacinas de vírus inativado (parceria Sinovac e o Instituto Butantan), vacinas com utilização de um vetor viral - um adenovírus atenuado (AAV) [parceria AstraZeneca, Universidade de Oxford e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Sputnik V<sup>®</sup>] e vacinas baseadas em RNA mensageiro (RNAm) (Pfizer e Moderna)<sup>16</sup>.

Atualmente, duas tecnologias de vacinas direcionadas ao vírus SARS-CoV-2 foram aprovadas pela ANVISA e estão em uso no Brasil<sup>16</sup>:

- 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;
- vacina com utilização de um vetor viral, um adenovírus de chimpanzé atenuado, método empregado na vacina desenvolvida por meio de parceria entre a companhia farmacêutica AstraZeneca, Universidade de Oxford e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

O método que utiliza o vírus SARS-CoV-2 inativado tem as vantagens de produzir uma vacina segura e estável, além de ser uma tecnologia já conhecida, o que possibilitou o desenvolvimento rápido da vacina<sup>17-19</sup>. As vacinas que utilizam adenovírus, de chimpanzés ou humanos, incapazes de replicação como vetor, introduzem um gene altamente específico nas 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)<sup>17-19</sup>. Os eventos adversos observados durante os estudos clínicos dessas vacinas foram, na maioria dos casos, leves ou moderados, independentemente da tecnologia empregada.

Até o momento, essas vacinas vêm demonstrando boa eficácia, principalmente na prevenção de casos graves de COVID-19, hospitalizações e óbitos. Não existem relatos de maior risco de reações adversas em pacientes em uso de imunobiológicos para doenças T2 mediadas ou erros inatos da imunidade.

### Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante, humanizado, anti-imunoglobulina (Ig) E<sup>20,21</sup>. É indicado para o tratamento da asma alérgica grave, urticária crônica espontânea e rinosinusite crônica com pólipos. O mecanismo de ação do omalizumabe envolve a ligação com a IgE livre circulante, impossibilitando a ligação dessa com o receptor de IgE de alta (FcεRI) e baixa afinidade (FcεRII) na superfície de mastócitos, basófilos e outros tipos de células<sup>22</sup>. Dessa forma consegue interromper a cascata inflamatória, impedindo respostas imunes subsequentes mediadas por IgE. Além disso, proporciona diminuição na expressão dos receptores FcεRI de mastócitos e basófilos e diminui a produção de IgE<sup>23,24</sup>. Na urticária crônica, mecanismos adicionais foram propostos, tais como o controle da função dos basófilos, com reversão da basopenia e da função dos receptores de IgE, além da diminuição ativação da coagulação<sup>25</sup>.

Omalizumabe proporciona redução no número de um subtipo de células dendríticas que aumentam nas exacerbações da asma, o que também contribui para controle da inflamação Tipo 2<sup>26</sup>. O estudo PROSE (*Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations*) confirmou a forte redução das exacerbações virais em crianças com asma após o tratamento com omalizumabe, que é princi-

palmente mediada por uma regulação negativa do receptor de alta afinidade IgE em células dendríticas plasmocitoides<sup>27,28</sup>. Além disso, existem evidências de que pacientes tratados com omalizumabe produzem mais IFN- $\alpha$  em resposta à infecção por rinovírus e influenza, o que estaria associado à redução do número de exacerbações desencadeadas por esses agentes infecciosos<sup>29</sup>.

O mecanismo de ação do omalizumabe está relacionado à inflamação do Tipo 2, e nenhum prejuízo na produção de anticorpos IgG e/ou deficiências nos mecanismos de imunidade celular foram descritos até o momento<sup>22-25</sup>. Os pacientes submetidos à terapia com omalizumabe não devem, portanto, ser privados do uso das vacinas COVID-19<sup>30</sup>. Recentemente, a Sociedade Alemã de Alergia e Imunologia Clínica recomendou um intervalo de pelo menos uma semana entre a injeção de omalizumabe e as vacinas COVID-19<sup>31</sup>. Todos os tipos de vacinas COVID-19 disponíveis até o momento podem ser prescritos para esses pacientes.

### Dupilumabe

Dupilumabe é um anticorpo monoclonal contra a subunidade alfa do receptor de interleucina 4 (IL-4R $\alpha$ ) que atua bloqueando as ações de IL-4 e IL-13 e modulando resposta do tipo 2 (T2) em pacientes alérgicos<sup>32</sup>.

Na dermatite atópica (DA), o dupilumabe é indicado após falha no tratamento com imunossuppressores sistêmicos (ou quando estes medicamentos estão contraindicados), em crianças acima de 6 anos com DA grave, e pacientes acima dos 12 anos com DA moderada ou grave<sup>32,33</sup>. Apesar dos dados ainda serem escassos até o momento, a presença de dermatite atópica não é considerada um fator de risco independente para infecção grave ou óbito por COVID-19<sup>34</sup>. Os dados dos ensaios clínicos do dupilumabe sugerem que não há risco aumentado para infecções virais de forma geral e, portanto, não é recomendada a suspensão do uso durante a pandemia da COVID-19<sup>35,36</sup>. Pacientes com doença confirmada ou com fatores de risco, no entanto, devem ser avaliados individualmente. Além disso, a resposta de anticorpos para SARS-CoV-2 é primariamente dependente de IgA e IgG, sendo primariamente importante uma boa resposta do tipo 1 (T1). Por outro lado, a IL-4 é um potente estimulador da resposta T2 e da produção de imunoglobulinas, em especial na regulação da síntese de IgG1 e IgE, indicando que a inibição dessa

citocina não comprometa a produção de anticorpos para SARS-CoV-2<sup>37,38</sup>.

Além do uso do dupilumabe na dermatite atópica, existem evidências favoráveis ao uso na asma e, mais recentemente, na rinosinusite com polipose nasal<sup>39,40</sup>. As taxas de infecção em pacientes maiores de 12 anos de idade com asma moderada a grave ou rinosinusite com polipose nasal, tratados com dupilumabe, não foram significativamente diferentes do placebo, e a proporção de pacientes com infecções foi menor nos grupos de dupilumabe em comparação com o grupo placebo<sup>40</sup>.

Os ensaios clínicos de fase III das vacinas para SARS-CoV-2 excluíram pacientes em uso de imunossupressor e imunobiológicos<sup>41</sup>. Dados científicos específicos para as vacinas de SARS-CoV-2 são escassos em pacientes com dermatite atópica e asma em uso de dupilumabe, mas existem estudos que demonstram eficácia e segurança em vacinas para outros vírus nos pacientes com dermatite atópica<sup>42</sup>. Dados preliminares em asmáticos com infecção COVID-19 não indicam diferença na produção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em pacientes em uso de dupilumabe em comparação com aqueles sem usar essa terapia<sup>43</sup>. Dessa forma, em teoria, por interferir apenas na resposta T2, o uso do dupilumabe não deveria ocasionar menor imunogenicidade humoral ou celular para a maioria das vacinas inativadas para SARS-CoV-2 atualmente disponíveis no Brasil.

Portanto, até o momento, não há evidências suficientes específicas para as vacinas inativadas SARS-CoV-2 que recomendem a suspensão do dupilumabe durante a vacinação COVID-19. Assim sendo, o risco da suspensão da medicação e agudização do quadro clínico é maior que o risco de segurança ou diminuição da eficácia da vacina, a posição deste grupo é favorável à vacinação para COVID-19 desde que não seja realizada na mesma semana de aplicação do dupilumabe a fim de avaliar de forma mais clara e segura qualquer reação adversa ou evento de farmacovigilância.

### Mepolizumabe e benralizumabe

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal anti-interleucina 5, que reduz os eosinófilos sanguíneos<sup>44</sup>. É indicado para pacientes com diagnóstico de asma grave eosinofílica e síndrome hipereosinofílica. O benralizumabe liga-se à porção alfa do receptor para interleucina 5 (IL-5), levando à depleção quase

completa de eosinófilos. O benralizumabe demonstrou reduzir as exacerbações da asma em 50%, melhorar a função pulmonar e também tem um efeito poupador de corticoides. Para os anticorpos monoclonais anti-IL5/IL5R, recomenda-se a pesquisa prévia para parasitoses antes de seu uso em áreas de alta prevalência dessas enfermidades<sup>39,45</sup>.

As publicações mais recentes recomendam manter a terapia biológica em pacientes com asma grave eosinofílica no período da pandemia pelo COVID-19<sup>46-48</sup>. Pacientes com doenças associadas a eosinófilos ou tratamento com terapias direcionadas a eosinófilos não têm evolução diferente para COVID-19, embora existisse a preocupação que a eosinopenia pudesse ser um fator de risco para pior evolução da doença<sup>49-52</sup>.

Nos estudos de fase III com benralizumabe, vacinas com vírus vivos atenuados não foram permitidas nos 30 dias anteriores à randomização até 16 semanas após a última dose recebida de medicação ou placebo<sup>53</sup>. As vacinas com vírus inativados foram permitidas até uma semana antes da randomização. Um estudo avaliou a resposta de anticorpos após vacinação Influenza na vigência do tratamento com benralizumabe em adolescentes e adultos jovens com asma, e não encontrou redução da resposta vacinal<sup>54</sup>. Não existem estudos publicados avaliando especificamente a resposta de asmáticos às vacinas para COVID-19 na vigência do tratamento com anticorpos monoclonais anti-IL5/IL5R, e, dessa forma, considerando os estudos prévios com a vacina influenza nos pacientes usando benralizumabe, deve-se recomendar o uso dessas vacinas nos pacientes em tratamento.

### Imunobiológicos nos erros inatos da imunidade

Os erros inatos da imunidade constituem um grupo diverso de doenças onde os pacientes afetados apresentam, além de maior suscetibilidade a infecções, outras alterações no controle e regulação da resposta imune<sup>55</sup>. Além da reposição com imunoglobulinas, os indivíduos com essas condições podem utilizar outros imunobiológicos.

As citocinas mais utilizadas na terapia dos erros inatos da imunidade são os interferons (IFN) alfa, beta e gama. O IFN-alfa é utilizado principalmente na terapia de doenças virais, como os herpesvírus, nos pacientes com defeitos de vias de sinalização de interferons do tipo 1 (mutantes de TLR3, UNC-93B,

TBK1, TRAF3, TRIF e IRF3). Estes pacientes apresentam suscetibilidade a meningoencefalite herpética e a outras infecções virais<sup>56,57</sup>, com risco de evolução para formas muito graves da COVID-19, e podem beneficiar-se da utilização desses medicamentos. O IFN-gama é utilizado nos distúrbios da via IL-12/23/IFN-gama (susceptibilidade mendeliana a doença micobacteriana - MSMD) e na doença granulomatosa crônica da infância<sup>58,59</sup>. A interleucina 2 é utilizada em doses reduzidas para potencializar a atividade de células NK na síndrome de Wiskott-Aldrich, em casos isolados de linfopenia CD4 idiopática e imunodeficiência comum variável<sup>60-63</sup>. Os fatores estimuladores de colônias são muito utilizados nas neutropenias primárias (filgrastima ou G-CSF)<sup>64</sup>. O uso dessas medicações não aumenta o risco de evolução para forma grave de COVID-19. Não existem relatos na literatura sobre o uso de vacinas COVID-19 nesses pacientes, mas considerando que a utilização desses agentes não interfere na produção de anticorpos protetores ou se constituem em terapias de reconstituição da resposta imune, não devem interferir nas respostas a essas vacinas.

As medicações anti-citocinas são muito utilizadas nas doenças autoimunes e autoinflamatórias. Nas primeiras, o uso dos anti-TNF, inicialmente o etanercept, logo após o infliximab e a seguir o adalimumab, e vários anos depois o certolizumab pegol e o golimumab foram implementados há aproximadamente 30 anos, inicialmente nas artrites e a seguir nas doenças inflamatórias intestinais e nas psoríases<sup>65,66</sup>. No entanto, em decorrência da grande importância do TNF na estabilização dos granulomas, seu principal efeito colateral são as infecções por micobactérias ou fungos de micoses profundas, piorando também a evolução da hepatite pelo vírus B e da esclerose múltipla<sup>67-69</sup>. Novos imunobiológicos anti-citocinas foram desenvolvidos, como os anti-IL-1 os anti-IL-6, e vários anos depois os anti-IL12/23R e os anti-IL-17, para tratar os pacientes que perderam o controle da doença inflamatória articular, intestinal ou cutânea com os anti-TNF, sendo também muito úteis para as doenças autoinflamatórias<sup>70,71</sup>. Os efeitos colaterais gerais são similares, com aumento de risco de infecções, mas no caso da COVID-19 os anti-IL-1 e anti-IL-6 são úteis para a redução do processo inflamatório pulmonar desencadeado pela liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias nas formas graves dessa doença causada pelo SARS-CoV-2<sup>71</sup>. Essas citocinas não influenciam a formação de anticorpos protetores para infecção COVID-19 e

dessa forma as vacinas contra o SARS-CoV-2 devem ser administradas durante o uso de anticorpos anti-TNF<sup>72-74</sup>. Entretanto, estudo recente demonstrou que em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal em uso de infliximab apresentam menor frequência de anticorpos direcionados ao SARS-CoV-2 após infecção COVID-19, o que poderia indicar que esses pacientes com esse tratamento possam também apresentar menor eficácia após uso das vacinas COVID-19<sup>75</sup>.

Em relação às interferonopatias, doenças nas quais ocorre excesso de sinalização para interferons do tipo 1, o uso dos anti-JAKs é fundamental<sup>76</sup>. O mesmo tipo de medicação também é utilizado nos erros inatos da imunidade com ganho de função em STAT1 e 3, por exemplo<sup>77,78</sup>. É importante pensar que como ocorre redução significativa da sinalização para diversas citocinas e fatores tróficos, existe risco de infecções graves por diversos agentes, incluindo vírus como o SARS-CoV-2, por exemplo, além de micobactérias e fungos<sup>79</sup>. Portanto, é fundamental o uso das vacinas COVID-19 nesses pacientes, e além disso, a produção de anticorpos não é comprometida com uso desses imunobiológicos.

Vários erros inatos da imunidade cursam com doenças linfoproliferativas benignas ou risco de malignização, necessitando de medicações imunomoduladoras como o abatacept nas mutações de CTLA-4 ou LRBA, rituximab nos quadros sarcoides da imunodeficiência comum variável, ou sirolimus nas mutações de FoxP3 ou PIK3CD causadoras da APLS (cadeia delta da fosfatidil-inositol 3-quinase com ganho de função)<sup>80-84</sup>. Embora exista a possibilidade de comprometimento de produção de anticorpos com o uso de alguns desses imunobiológicos, as vacinas contra SARS-CoV-2 devem ser usadas considerando a relação risco da infecção COVID-19 comparado ao potencial benefício.

### Considerações finais

O uso crescente das vacinas COVID-19 demanda com urgência um posicionamento das sociedades de especialidades médicas com relação ao uso dessas vacinas em pacientes utilizando imunobiológicos, embora as evidências científicas acerca da eficácia e segurança nesses pacientes ainda não estejam disponíveis. Dados disponíveis sobre outras vacinas nesses pacientes indicam manutenção da eficácia e segurança. Outro aspecto importante é a reconhecida eficácia histórica da estratégia de imunização

populacional para controle de doenças transmissíveis. Portanto, existe uma necessidade de estudos envolvendo pacientes vacinados contra COVID-19 sob terapia imunobiológica. Esses estudos fornecerão dados mais abrangentes, proporcionando um panorama sobre esse importante e atual tema.

Com base na experiência dos especialistas e na revisão dos dados atualmente disponíveis, este grupo de estudos recomenda a vacinação dos pacientes em uso dos imunobiológicos comentados. Na prática clínica, os médicos alergistas e imunologistas que estão prestando assistência a pacientes em uso de imunobiológicos devem monitorar clinicamente os pacientes com relação a eventuais efeitos adversos relacionados à vacinação COVID-19. Além disso, deve existir uma distância de pelo menos sete dias entre a aplicação de um imunobiológico e da vacina contra SARS-CoV-2 para que se identifique mais claramente qualquer efeito adverso que possa ser causado por uma ou outra intervenção. Sempre que possível e disponível, pode ser indicada a avaliação da resposta imune vacinal através da dosagem de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2.

### Agradecimentos

Ao comitê COVID-19 da ASBAI pelas contribuições na revisão do texto inicial e pela participação nas sugestões sobre os imunobiológicos utilizados nos erros inatos da imunidade, em particular aos colegas Dewton Moraes Vasconcelos e Ekaterini Simões Goudouris.

### Referências

1. Ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases, *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26:252-8.
2. Solé D, Sano F, Rosário NA, Antilla M, Aranda C, Chong-Neto H et al. Guia prático de atualização: medicamentos biológicos no tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. *Arq Asma Alergia Imunol*. 2019;3:207-49.
3. Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatment for asthma and skin allergies. *Allergy*. 2020;75:546-60.
4. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Introduction [Internet]. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/Introduction.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Introduction.pdf?ua=1).
5. 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.
6. Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, Majoor CJ, Dierdorp BS, Dekker T, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy*. 2019;74(10):1898-909.
7. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1295-301.

8. Chaolin Hg, Yeming W, Xingwang L, Lili R, Jianping Z, Yi H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
9. Rowe RK, Gill MA. Targeting antiviral pathways for treatment of allergic diseases. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(suppl2): S54-S56.
10. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005-15.
11. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):909-20.
12. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al. Considerations on biologics for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. *Allergy*. 2020;75:2764-74.
13. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:203-6.
14. Domínguez-Ortega J, López-Carrasco V, Barranco P, Ifim M, Luna JA, Romero D, et al. Early experiences of SARS-CoV-2 infection in severe asthmatics receiving biologic therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2784-6.
15. Eger K, Hashimoto S, Braunstahl GJ et al. Poor outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with severe asthma on biologic therapy. *Respir Med*. 2021;177:106287.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório: Bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental de vacinas contra a COVID-19 [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf>. Acessado em: 24/01/2021.
17. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:198114.
18. Prüß BM. Current state of the first COVID-19 vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1):E30.
19. 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.
20. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60:309-16.
21. Buhl R. Anti-IgE antibodies for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:27.
22. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:297-302.
23. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:527-30.
24. Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J, Seybold J, Kunkel G, Suttorp N, Noga O. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy*. 2006;61:1141-44.
25. Kaplan AP, Gimenez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72: 519-33.
26. Maggi L, Rossetti B, Montaini G, Matucci A, Vultaggio A, Mazzoni A, et al. Omalizumab dampens type 2 inflammation in a group of longterm treated asthma patients and detaches IgE from FcεRI. *Eur J Immunol*. 2018;48(12):2005-14.
27. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476-85.
28. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985-92.
29. Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, Schiltz A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1735-43.
30. Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M, et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J Int*. 2021;30(2):64-75.
31. Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, Kleine-Tebbe J, Taube C, Wagenmann M, et al. COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologics) – A Position Paper of the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology (AeDA). *Allergol Select*. 2021;5:140-7.
32. ANVISA: Consultas Medicamentos [site na Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?nomeProduto=Dupixent>. Acessado em: 06/03/21.
33. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-78.
34. Thyssen JP, Vestergaard C, Barbarot S, de Bruin-Weller MS, Bieber T, Taieb A, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD): position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:e308-e352. <https://doi.org/10.1111/jdv.17167>.
35. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaçi D, de Bruin-Weller M, et al. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):443-56.
36. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP, Bieber T, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e241-e242.
37. Jeyanathan M, Afkhami S, Smail F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:615-32.
38. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T(H)1 T cell responses. *Nature*. 2020;586(7830):594-9.
39. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379-92.
40. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85.
41. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
42. Blauvelt A, Simpson EL, Tyring SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):158-67.
43. Bhalla A, Mukherjee M, Radford K, Nazy I, Kjarsgaard M, Bowdish DME, et al. Dupilumab, severe asthma airway responses, and SARS-CoV-2 serology. *Allergy*. 2021;76:957-8.

44. Delgado J, Dávila IJ, Domínguez-Ortega J; Severe Asthma Group (SEAIIC). Clinical Recommendations for the Management of Biological Treatments in Severe Asthma Patients: A Consensus Statement. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):36-43.
45. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines-recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-42.
46. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, Klimek L, Pfaar O, Nadeau KC, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy*. 2021;76(3):689-97.
47. Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres-Jaen M, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19. *Allergy*. 2021;76(6):1624-8.
48. Klimek L, Pfaar O, Worm M. Use of Biologicals in allergic and type-2 inflammatory diseases during the current COVID-19 pandemic: position paper of Ärztverband Deutscher Allergologen (AeDA), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), Luxemburgische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (LGAI), Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) in co-operation with the German, Austrian, and Swiss ARIA groups, and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergol Select*. 2020;4:53-68.
49. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-41.
50. Du Y, Tu L, Zhu P. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-9.
51. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):1-7.
52. Azim A, Pini L, Khakwani Z, Kumar S, Howarth P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in those on mepolizumab therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):438-40.
53. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIRIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-27.
54. Zeitin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, Goldman M, ALIZE study investigators. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy*. 2018;11:181-92.
55. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64.
56. Kilic SS, Kilicbay F. Interferon-alpha treatment of molluscum contagiosum in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatrics*. 2006;117:1253-5.
57. Al-Zahrani D, Raddadi A, Massaad M, Keles S, Jabara HH, Chatila TA, et al. Successful interferon-alpha 2b therapy for unremitting warts in a patient with DOCK8 deficiency. *Clin Immunol*. 2014;153:104-8.
58. Alangari AA, Al-Zamil F, Al-Mazrou A, Al-Muhsen S, Boisson-Dupuis S, Awadallah S, et al. Treatment of disseminated mycobacterial infection with high-dose IFN-gamma in a patient with IL-12Rbeta1 deficiency. *Clin Dev Immunol*. 2011;201:691956.
59. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:509-16.
60. Orange JS, Roy-Ghanta S, Mace EM, Maru S, Rak SGD, Sanborn KB, et al. IL-2 induces a WAVE2-dependent pathway for actin reorganization that enables WASP-independent human NK cell function. *J Clin Invest*. 2011;121:1535-48.
61. Yilmaz-Demirdag Y, Wilson B, Lowery-Nordberg M, Bocchini Jr JA, Bahna SL. Interleukin-2 treatment for persistent cryptococcal meningitis in a child with idiopathic CD4(+) T lymphocytopenia. *Allergy Asthma Proc*. 2008; 29:421-4.
62. Yashiro S, Fujino Y, Tachikawa N, Inamochi K, Oka S. Long-term control of CMV retinitis in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *J Infect Chemother*. 2013;19:316-20.
63. Cunningham-Rundles C, Bodian C, Ochs HD, Martin S, Reiter-Wong M, Zhuo Z. Long-term low-dose IL-2 enhances immune function in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2001;100:181-90.
64. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, BaBOL-Pokora K, PaSnik J, Zeman K, MŁynarski W. Vaccination in children with chronic severe neutropenia - review of recommendations and a practical approach. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(2):202-5.
65. Feldmann M, Maini RN. Lasker clinical medical research award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med*. 2003;9:1245-50.
66. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(5):280-94.
67. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-104.
68. Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, Groll AH. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors. *Mycoses*. 2016; 60(4):222-9.
69. Mansouri B, Horner ME, Menter A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor use in psoriasis patients with a first-degree relative with multiple sclerosis. *J Drugs Dermat*. 2015;14(8):876-8.
70. Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology*. 2015;54:2134-44.
71. Settas D, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaidis P. Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). *J Clin Rheumatology*. 2007;13:219-20.
72. Jeyanathan M, Afkhami S, Small F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;10:615-32.
73. Canedo-Marroquín G, Saavedra F, Andrade CA, Berrios RV, Rodríguez-Guilarte L, Opazo MC, et al. SARS-CoV-2: immune response elicited by infection and development of vaccines and treatments. *Front Immunol*. 2020;11:569760. doi: 10.3389/fimmu.2020.
74. Lederer K, Castaño D, Gómez Atria D, Oguim TH 3rd, Wang S, Manzoni TB, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines foster potent antigen specific germinal center responses associated with neutralizing antibody generation. *Immunity*. 2020;53(6):1281-95.
75. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021;70(5):865-75.
76. Eleftheriou D, Brogan PA. Genetic interferonopathies: An overview. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31:441-59.
77. Higgins E, Al Shehri T, McAleer MA, Conlon N, Feighery C, Lilić D, et al. Use of ruxolitinib to successfully treat chronic mucocutaneous candidiasis caused by gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:551-3.

78. Weinacht KG, Charbonnier LM, Alroqi F, Plant A, Qiao Q, Wu H, et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1629-40.
79. Zimmerman O, Rosler B, Zerbe CS, Rosen LB, Hsu AP, Uzel G, et al. Risks of Ruxolitinib in STAT1 Gain-of-Function-Associated Severe Fungal Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4ofx202.
80. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Dechartres A, Berezne A, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol*. 2011;155:498-508.
81. Hennig C, Baumann U, Ilginus C, Horneff G, Foell J, Hansen G. Successful treatment of autoimmune and lymphoproliferative complications of patients with intrinsic B-cell immunodeficiencies with Rituximab. *Br J Haematol*. 2010;148:445-8.
82. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, Waukau JK, Tomita-Mitchell A, Casper JT, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol*. 2013; 33:30-9.
83. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, Youssef N, Ochs HD, Goulet O, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr*. 2005;147:256-9.
84. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014;15:88-97.

---

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

Correspondência:  
Régis de Albuquerque Campos  
E-mail: regisacampos@gmail.com



# Esofagite eosinofílica: uma revisão narrativa

## *Eosinophilic esophagitis: a narrative review*

Letícia Dall'Agnol<sup>1</sup>, Phelipe dos Santos Souza<sup>2</sup>, Claudia Bernhardt<sup>2</sup>, Fangio Ferrari<sup>3</sup>

### RESUMO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória, crônica e recidivante do esôfago, caracterizada por inflamação com predomínio de eosinófilos e sintomas de disfunção esofágica. A doença, que representa a principal causa de disfagia crônica em crianças, jovens e adultos, compartilha intrínseca correlação com alergias, tanto em sua fisiopatologia, quanto em dados epidemiológicos e, recentemente, foi considerada uma manifestação tardia da marcha atópica em alguns indivíduos. O presente trabalho objetiva ampliar o conhecimento acerca da doença, visto que a EoE é uma patologia relativamente nova na história da medicina, e seu diagnóstico depende de elevada suspeição clínica. Além disso, por ser uma entidade com elevado potencial de causar impacto na qualidade de vida e repercussões fisiológicas, psicológicas e sociais para os pacientes, a suspeição e reconhecimento precoce da doença é essencial para que se institua a terapêutica adequada e obtenha-se controle sobre a progressão da doença.

**Descritores:** Esofagite eosinofílica, gastroenterologia, hipersensibilidade.

### ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is an inflammatory, chronic, and recurrent esophageal disease characterized by inflammation with predominance of eosinophils and symptoms of esophageal dysfunction. The disease, which is the main cause of chronic dysphagia in children, young people, and adults, shares an intrinsic correlation with allergies, both in pathophysiology and in epidemiological data, and it was recently considered a late manifestation of the atopic march in some people. The present study aims to expand the knowledge about the disease, as EoE is a relatively new condition in the history of medicine and its diagnosis depends on high clinical suspicion. In addition, because EoE is an entity with a high potential to impact quality of life and cause physiological, psychological, and social repercussions for patients, suspicion and early recognition of the disease are essential for implementing an appropriate therapy and obtaining control over disease progression.

**Keywords:** Eosinophilic esophagitis, gastroenterology, hypersensitivity.

### Introdução

A esofagite eosinofílica (EoE), que constitui a principal causa de disfagia crônica em jovens e adultos<sup>1</sup>, é uma doença inflamatória do esôfago, desencadeada devido a resposta imunológica anômala frente ao contato com antígenos em indivíduos geneticamente predispostos<sup>2</sup>. A doença apresenta importante associação com alergias, sendo recentemente reconhecida como manifestação tardia da marcha atópica<sup>3</sup>.

No manejo da EoE, existem funções importantes para diversos profissionais de saúde, que incluem médicos generalistas, alergistas, gastroenterologistas, patologistas, nutricionistas, psicólogos e outros. A possibilidade de gestão compartilhada da EoE justifica-se devido ao órgão acometido, fisiopatologia da doença e repercussão psicossocial e fisiológica nos pacientes<sup>4</sup>.

1. Universidade do Vale do Itajaí, Medicina - Itajaí, SC, Brasil.

2. Universidade do Vale do Itajaí, Alergia e Imunologia - Itajaí, SC, Brasil.

3. Universidade do Vale do Itajaí, Gastroenterologia - Itajaí, SC, Brasil.

## Epidemiologia

A EoE tem distribuição global, sendo mais comum em regiões frias, áridas e em zonas rurais<sup>5</sup>. A doença acomete predominantemente homens (3:1), na faixa etária de 30 a 40 anos e, embora tenha sido observada em diferentes etnias, é mais prevalente na raça branca<sup>6</sup>.

A prevalência da EoE, segundo estudos com base populacional adulta e pediátrica, varia de 10 a 57/100.000 pessoas, e sua incidência, que se encontra em ascensão, é atualmente estimada em 10/100.000 casos por ano<sup>7</sup>. Estudos revelam um aumento na incidência da doença de 40% entre os anos de 2000 a 2003<sup>8</sup>, e embora seja tentador atribuir esse aumento à ampliação do conhecimento sobre a EoE e desenvolvimento de métodos diagnósticos, esta não é a única explicação. Estudos comprovam que a incidência de EoE supera o aumento modesto das taxas de biópsias<sup>9</sup>.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da EoE variam de acordo com a idade do paciente. Na população pediátrica, a recusa alimentar, dor abdominal, náuseas e vômitos são sintomas frequentes, estando, por vezes, associados à má progressão pênodo-estatural. No adulto, os sintomas predominantes são a disfagia, sensação de impacto alimentar e pirose<sup>10</sup>.

## Fisiopatologia

A EoE, assim como outras doenças alérgicas, inicia com a ingestão ou inalação de antígenos, que em contato com descontinuidades do epitélio esofágico, devido a defeitos em desmossomos e junções intracelulares, são apresentados para células T, iniciando o processo fisiopatológico da doença<sup>11</sup>.

Após o contato com antígenos, as células T, transformam-se em células TH-2, que secretam citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, além de eotaxina-3 e anticorpos do tipo IgE. Estes produtos promovem a perpetuação do processo inflamatório, uma vez que não só contribuem para a descontinuidade da barreira epitelial e subsequente entrada de antígenos, como também atuam no recrutamento, maturação e ativação de células efetoras como os eosinófilos<sup>12</sup>.

Os eosinófilos recrutados para o local da inflamação liberam um fator de crescimento denominado TGF- $\beta$ , que apresenta papel central na fisiopatologia da doença, uma vez que ativa a produção de coláge-

no, contribuindo para fibrose e sintomas de dismotilidade esofágica<sup>13</sup>.

## Antígenos alimentares e aeroalérgenos

Quanto à prevalência dos antígenos alimentares na fisiopatologia da doença, parece haver correlação com a região geográfica e a idade dos pacientes, dado que nos Estados Unidos, leite, ovo e trigo são os antígenos mais comuns em crianças, enquanto nos adultos predominam apenas o leite e o trigo. Já a soja é um antígeno mais frequente na Espanha do que nos Estados Unidos. Todavia, como consenso, pesquisas destacam o leite como o alérgeno mais comum, em cerca de 2/3 dos pacientes, seguido de ovos e trigo em 1/4 dos pacientes, porém a doença também pode ser causada por muitos outros alimentos. Trinta a cinquenta por cento dos pacientes apresentam apenas 1 alimento causador da doença, 30% apresentam 2 alimentos, e os 30% restantes apresentam 3 ou mais alimentos envolvidos na etiologia da EoE<sup>11</sup>.

Tem sido sugerida a participação de aeroalérgenos na doença, dado que o diagnóstico de EoE parece aumentar durante a primavera e verão, que são temporadas de pólen<sup>11</sup>. Testes em animais foram os primeiros a documentar a relação imunológica entre vias aéreas e o esôfago com o início experimental de EoE após a inalação de antígenos provenientes de ácaros, *Aspergillus fumigatus* e baratas. A inalação de antígenos alimentares, como amendoim, também pode levar à eosinofilia esofágica<sup>13</sup>. Tal processo parece correlacionar-se com a proximidade existente entre as cadeias de linfonodos da traqueia e do esôfago<sup>14,15</sup>.

## Genética e EoE

A genética funciona ao menos como parte do processo fisiopatológico da doença, posto que 10% dos pais dos pacientes com EoE apresentam estenose esofágica e 8% evidências histológicas da doença<sup>8</sup>. Além disso, a concordância em gêmeos monozigóticos chega a 58%<sup>16</sup>.

Diversos genes parecem favorecer o desenvolvimento da doença, e dentre eles encontra-se o CCL26, que codifica a eotaxina-3, uma proteína quimiotática de eosinófilos cuja expressão encontra-se aumentada nos doentes com EoE, ampliando o recrutamento local de eosinófilos<sup>17</sup>.

## Alergias e EoE

Indivíduos atópicos apresentam maior predisposição para desenvolver a EoE, visto que 40-80% dos

pacientes apresentam história pessoal, e 60% história familiar de atopia<sup>18</sup>.

Ainda, com base nas taxas de resolução clínica e histológica da doença em pacientes tratados com orientações dietéticas (90% com uso de fórmula de aminoácidos e cerca de 80% com dietas empíricas ou guiada por testes alérgicos), percebe-se que a maior parte dos casos ocorre devido à sensibilização a alérgenos alimentares<sup>19</sup>.

Evidenciando a íntima correlação entre atopias e EoE, uma revisão sistemática com 53.592 pacientes adultos e pediátricos mostra que a rinite alérgica foi consideravelmente mais frequente entre os pacientes com EoE comparado ao grupo controle (OR 5,58; IC 95% 3,27-9,53), assim como asma (OR 3,06; IC 95% 2,01 a 4,66) e eczema (OR 2,86; IC 95% 1,88-4,36)<sup>20</sup>.

A marcha atópica é a história natural de manifestações alérgicas que se desenvolvem a partir da infância e, classicamente, inicia com dermatite atópica, progredindo para alergia alimentar mediada por IgE, asma e rinite alérgica<sup>21</sup>.

Algumas das evidências que sugerem que a EoE seja membro da marcha atópica são: fisiopatologia caracterizada por inflamação alérgica<sup>22</sup>, maior prevalência em indivíduos atópicos<sup>23</sup>, compartilhamento de genes de susceptibilidade com todos os outros membros da marcha atópica<sup>24</sup> e associações feitas entre antígenos alimentares e aeroalérgenos com a exacerbação da EoE<sup>25</sup>.

Segundo um estudo realizado por Hill e cols., na presença de dermatite atópica, alergia alimentar IgE-mediada e asma, a taxa de diagnóstico de EoE foi aumentada, sendo a alergia alimentar a manifestação com efeito mais evidente. Além disso, o estudo demonstrou que o diagnóstico de EoE foi maior em indivíduos com mais de uma reação alérgica, evidenciando um efeito cumulativo de múltiplas condições alérgicas no diagnóstico de EoE<sup>26</sup>.

Como a presença de uma ou mais manifestações da marcha atópica mostrou-se cumulativamente associada com o subsequente desenvolvimento de EoE, a doença passou a ser considerada uma manifestação tardia da marcha atópica em alguns indivíduos<sup>2</sup>.

## Diagnóstico

Os critérios diagnósticos para EoE sofreram diversas modificações nos últimos anos. Conforme consta no *guideline* publicado em 2020 pela Associação

Americana de Gastroenterologia, em conjunto com equipe de Força-tarefa em Alergia e Imunologia<sup>27</sup>, bem como o consenso de atualização dos critérios diagnósticos publicado em 2018<sup>28</sup>, tanto a triagem inicial com IBPs, quanto o conceito de eosinofilia esofágica responsiva ao IBP como uma entidade distinta da EoE foram excluídos dos critérios diagnósticos da doença.

Atualmente os critérios diagnósticos para EoE são: sintomas de disfunção esofágica, presença de 15 ou mais eosinófilos intraepiteliais por campo de grande aumento (CGA) e exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica, como a doença do refluxo gastroesofágico, acalasia, infecções, doenças do tecido conjuntivo, hipersensibilidade a drogas e síndrome hipereosinofílica<sup>4</sup>.

## Avaliação endoscópica da EoE

A endoscopia digestiva alta (EDA) é importante para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com EoE, pois permite não só a visualização de alterações macroscópicas compatíveis com a doença, como também a obtenção de biópsias destinadas a análise histológica. A fim de aumentar a acurácia diagnóstica, recomenda-se a coleta de ao menos 4 fragmentos de biópsias do esôfago médio-proximal e distal<sup>29</sup>.

Os achados endoscópicos comumente encontrados na doença, classificados pela Escala de Referência Endoscópica para a EoE (EREFS), são: edema, friabilidade da mucosa (mucosa tipo “papel crepom”), estrias esbranquiçadas longitudinais, pontos de exsudato, anéis circulares fixos ou transitórios que conferem ao esôfago o aspecto de traquealização, e estenose esofágica. Todavia, vale ressaltar que 17 a 30% dos pacientes apresentam EDA sem alterações<sup>30</sup>.

Ainda, por meio da avaliação endoscópica pode-se classificar a EoE em dois fenótipos distintos (inflamatório ou fibroestenótico), conforme demonstrado na Tabela 1.

Um trabalho que analisou a prevalência dos dois fenótipos ao longo dos anos demonstrou que antes dos anos 2000, toda a amostra analisada tinha o diagnóstico de EoE fibroestenótica. Após as diretrizes de 2007, o perfil inflamatório tornou-se o predominate e apenas um terço dos pacientes passaram a apresentar o perfil fibroestenótico ao diagnóstico. O diâmetro esofágico médio antes e após as primeiras

diretrizes também apresentou modificação, passando de 10 mm para 14 mm. Essas informações refletem os resultados da campanha para diagnóstico e terapêutica precoces da doença, visando interromper as sequelas crônicas de fibrose<sup>32</sup>.

**Tabela 1**

Sinais endoscópicos que caracterizam os perfis inflamatório e fibroestenótico

Fenótipo inflamatório	Fenótipo fibroestenótico
Exsudato	Anéis fixos - Traquealização
Anéis transitórios	Estenoses
Edema	Redução do calibre esofágico
Estrias verticais	Esôfago em “papel crepom”

Fonte: Singla MB, et al., 2015<sup>31</sup>.

### Avaliação histológica da EoE

Os achados histológicos presentes na maioria dos pacientes com EoE, embora não sejam patognômicos e exclusivos da doença, são: densidade de eosinófilos  $\geq 15$  eosinófilos intraepiteliais por campo de grande aumento (CGA), distribuição intraepitelial difusa de eosinófilos, microabscessos eosinofílicos, hiperplasia da membrana basal, degranulação de eosinófilos e fibrose da lâmina própria<sup>33</sup>.

O achado considerado diagnóstico para EoE é a contagem de eosinófilos por CGA  $\geq 15$  em uma ou mais amostras, sendo recomendada a coleta de fragmentos do esôfago proximal, médio e distal para aumentar a acurácia diagnóstica. Além disso, pelo menos uma avaliação das mucosas de estômago e duodeno deve ser realizada para afastar a doença eosinofílica gastroduodenal<sup>29</sup>.

### Aplicabilidade de outros exames

A eficácia dos testes de alergias na identificação de gatilhos para a EoE é controversa e permanece em estudo, pois, embora sejam úteis na identificação de reações de hipersensibilidade, não refletem fidedignamente a correlação com a EoE. Existem três principais testes utilizados atualmente: o teste cutâneo por punctura, teste de contato e dosagem de IgE. Todavia, nenhuma das modalidades foi adotada como escolha no contexto da EoE<sup>34</sup>.

Os testes cutâneos por punctura (TCP) com leitura imediata avaliam a resposta mediada por IgE e são os testes que apresentam a maior sensibilidade na identificação dos antígenos possivelmente envolvidos na etiologia da doença. Os alimentos que aparentemente desenvolvem uma reação IgE-mediada são: leite de vaca, ovo, soja, amendoim, trigo, arroz, peixe, marisco, tomate, ervilha, feijão, carne bovina e carne de frango. Vale ressaltar que a sensibilização a aeroalérgenos também deve ser avaliada pelo TCP, dado que pode estar implicado na exacerbação ou até mesmo na patogênese da EoE. Contudo, o teste apresenta limitações, uma vez que a EoE parece ser mediada não exclusivamente por IgE, além de estar relacionada com a hipersensibilidade tardia<sup>35</sup>.

O teste de contato, realizado por meio de adesivos com antígenos postos em contato com a pele do paciente, analisa melhor o mecanismo da EoE em comparação ao teste cutâneo por punctura, uma vez que analisa a hipersensibilidade tardia. Contudo, o teste não é validado para a doença, nem seus extratos são padronizados<sup>36</sup>.

A combinação do teste cutâneo por punctura com o teste de contato aumentou o valor preditivo negativo de 90% para 93% na detecção das substâncias potencialmente alergênicas, e parece ser útil na avaliação clínica do paciente ao se excluir determinadas substâncias alergênicas<sup>34</sup>.

Embora a avaliação laboratorial não tenha valor diagnóstico, existem dois parâmetros que podem ser informativos de inflamação eosinofílica associada a à sensibilização alérgica. A eosinofilia periférica é um desses parâmetros e surge em até 50% dos doentes; já elevação de IgE total, que é o outro parâmetro, está presente em até 78% dos doentes com EoE. No entanto, não existem dados que fundamentem a utilização desses parâmetros como indicadores da doença<sup>10</sup>.

A dosagem de IgG4 constitui uma abordagem alternativa para avaliar a atividade da doença. Estudos revelam que o nível de IgG4 é elevado no esôfago de pacientes com EoE ativa, quando comparado com aqueles com EoE controlada<sup>37</sup>, já o nível sérico de IgG4 é cerca de 100 vezes maior nos pacientes com EoE do que naqueles do grupo controle<sup>38</sup>.

### Tratamento

As três principais opções terapêuticas para EoE, que visam a eliminação do estímulo alergênico, obten-

ção de controle sintomático e remissão da atividade da doença, são dieta alimentar, fármacos e dilatação endoscópica. A dilatação endoscópica é uma modalidade reservada apenas para casos de impacto alimentar e estenose grave, devido ao elevado risco de dor, hemorragia e perfuração<sup>39</sup>.

Diante de pacientes assintomáticos com EoE confirmada por meio de biópsia, especialistas aconselham a intervenção terapêutica, dado ao risco de remodelação, fibrose e estenose esofágica em longo prazo<sup>40</sup>.

### Tratamento dietético

Existem três opções disponíveis para o tratamento da EoE com dietas alimentares: dieta de evicção de alimentos conhecidos como alergênicos, que se constitui na restrição de leite, ovos, peixe/marisco, frutos secos, amendoim, soja e trigo, (eficácia de 74%); dieta de evicção guiada por resultados da avaliação de alergia (eficácia de 76%), e a dieta com base em uma fórmula de aminoácidos (eficácia de 88 a 100%)<sup>41</sup>.

A dieta de evicção de alimentos reconhecidos como alergênicos e a dieta orientada por avaliação de alergia são as mais práticas<sup>42</sup>. No entanto, a primeira apresenta caráter extremamente restritivo e por vezes desnecessária, podendo condicionar deficiências nutricionais. Além disso, a eficácia parece ser ligeiramente superior na dieta orientada por estudo de alergia, sendo essa de mais fácil aceitação<sup>43</sup>.

### Tratamento farmacológico

Dentre as opções farmacológicas estão os corticoides tópicos, que devem ser colocados na boca e depois deglutidos via inalador pressurizado. Nos 30 minutos após a administração do fármaco, o paciente deverá permanecer sem a ingestão de alimentos e bebidas<sup>10</sup>. O medicamento mais utilizado é a fluticasona, que apresenta eficácia de 50 a 95%, dependendo da dose utilizada e tempo de duração do tratamento, que varia de 4 a 12 semanas<sup>41</sup>. Usualmente, o tratamento com fluticasona é feito com 2-3 jatos, 2 vezes ao dia, por 6 semanas. Apesar de eficaz e bem tolerado, após interrupção do tratamento, surgem recidivas em até 50% dos pacientes, obrigando-os a reiniciar a terapia medicamentosa. A incidência de efeitos secundários a essa terapêutica é desconhecida, embora a candidíase tenha sido reportada<sup>44</sup>.

A corticoterapia sistêmica, com prednisolona na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, no máximo 60 mg/dia,

só deve ser empregada a curto prazo em casos de disfagia grave e estenose esofágica importante sem indicação de dilatação endoscópica. Trata-se de uma terapêutica que, apesar de eficaz, relaciona-se com muitos efeitos adversos, não sendo uma boa opção de tratamento em longo prazo<sup>41</sup>.

Antagonistas de receptores de leucotrieno também podem ser utilizados. Porém, apesar do uso de montelucaste 20-40 mg/dia trazer controle sintomático da doença, não demonstrou progresso em nível histológico<sup>45</sup>.

Os anticorpos monoclonais, como o anti-IL5, reduzem a inflamação, apresentando remissão clínica e histológica da doença, contudo mais estudos são necessários para que se aprove o uso destes medicamentos na prática clínica<sup>46</sup>.

Inicialmente, os IBPs eram recomendados para distinguir EoE de DRGE, tendo em vista que a última condição clínica traz achados semelhantes à EoE. A premissa subjacente a essa recomendação era de que o único efeito importante dos IBPs seria inibição da secreção ácida. Contudo, após o reconhecimento de seus efeitos anti-inflamatórios, perfil de segurança a longo prazo e comodidade posológica, os IBPs passaram a ser considerados referência no tratamento da EoE<sup>47</sup>.

Os mecanismos envolvidos nas propriedades anti-inflamatórias dos IBPs relacionam-se com a redução de citocinas pró-inflamatórias e inibição da expressão de moléculas de adesão reconhecidas por ligantes de eosinófilos, além do bloqueio da expressão de eotaxina-3<sup>39</sup>.

Estudos revelam melhora clínica (71,6%), histológica (56,6%) e endoscópica (61,8%) em pacientes com EoE tratados com IBP por 8 semanas (omeprazol, 20 mg duas vezes ao dia)<sup>48</sup>.

Após compreender-se que a resposta ao uso de IBPs não deve ser interpretada como DRGE, nem impedir o diagnóstico de EoE, a dose recomendada para adultos é de 20-40 mg ao dia, por 8 a 12 semanas, não sendo especificado o tipo de IBP. Já para crianças, recomenda-se 1 mg/kg de IBP, duas vezes ao dia<sup>27</sup>.

### Avaliação da resposta ao tratamento

Para a avaliação da resposta terapêutica, consideram-se os sintomas clínicos, achados endoscópicos e histológicos após 8-12 semanas de tratamento. Não há diretrizes definidas sobre o acompanhamento em

longo prazo desses pacientes após a resposta inicial ao tratamento. Deve-se ter em mente a possibilidade de manutenção da terapêutica causando menor impacto possível na qualidade de vida do paciente, porém mantendo a remissão dos sintomas. O seguimento desses pacientes torna-se difícil, uma vez que é discutível a realização de novas endoscopias com biópsias após o ressurgimento dos sintomas<sup>49</sup>.

### História natural da doença

A doença apresenta um caráter crônico e recidivante, sendo o ritmo de atividade variável e individualizado para cada paciente. A demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença é de cerca de 4,3 anos, podendo variar entre 1 e 13 anos<sup>50</sup>.

Embora não esteja, até o momento, associada a uma limitação da expectativa de vida, do ponto de vista sintomatológico, a perspectiva não é tão animadora. Noventa e sete por cento dos doentes apresentam persistência dos sintomas da doença, como a disfagia<sup>42</sup>.

Estudos de *follow-up* demonstram unanimidade na identificação de remodelação, anéis e estenoses esofágicas como complicações estruturais e funcionais ao órgão, além da síndrome de Boerhaave, que, embora rara, já tem sido reportada<sup>51</sup>. Recentemente, ainda não houve associação da doença com neoplasias malignas<sup>42</sup>.

### Conclusões

A EoE é uma doença inflamatória crônica do esôfago com intrínseca correlação com fenômenos alérgicos e incidência crescente, com necessidade de novos estudos para que medidas terapêuticas e de seguimento tornem-se mais estabelecidas.

Além disso, nota-se que a doença cursa com importante repercussão na qualidade de vida dos pacientes pois, com a progressão da doença, não só o funcionamento esofágico estará comprometido, mas também as relações interpessoais e com o meio no qual o paciente encontra-se inserido, visto que alimentar-se não constitui unicamente uma necessidade fisiológica, mas um momento de prazer e socialização.

É importante suspeitar de EoE para que se faça o diagnóstico, e a suspeição clínica da doença só é possível com o conhecimento acerca do tema. Posto que a doença é de responsabilidade de múltiplas áreas da saúde, esperamos ter contribuído com a ampliação do conhecimento por meio de nosso trabalho.

### Referências

1. Arias A, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:3-15.
2. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2019;25:4598-613.
3. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1528-33.
4. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis. *Med Clin N Am.* 2019;103:29-42.
5. Jensen ET, Hoffman K, Shaheen NJ, Genta RM, Dellon ES. Esophageal eosinophilia is increased in rural areas with low population density: Results from a national pathology database. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:668-75.
6. Chehade M, Sampson HA. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2008;18:33-44.
7. Moawad FJ. Eosinophilic esophagitis: incidence and prevalence. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2018;28:15-25.
8. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004;351:940-1.
9. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154:319-32.
10. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. Sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Gastroenterology.* 2007;133:1342-63.
11. Clayton F, Peterson K. Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and definition. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2018;28:1-14.
12. Spergel J, Aceves SS. Allergic components of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;142:1-8.
13. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2009;137:1238-49.
14. Mishra A, Niranjana R, Rayapudi M, Mishra A, Dutt P, Dynda S. Pathogenesis of allergen-induced eosinophilic esophagitis is independent of interleukin (IL)-13. *Immunol Cell Biol.* 2013;91:408-15.
15. Rajavelu P, Rayapudi M, Moffitt M, Mishra A, Mishra A. Significance of para-esophageal lymph nodes in food or aeroallergen-induced iNKT cell-mediated experimental eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol -Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 302:645-54.
16. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1084-92.
17. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006;116:536-47.
18. Swoger JM, Weiler CR, Arora AS. Eosinophilic Esophagitis: Is It All Allergies? *Mayo Clinic Proceedings.* 2007;82:1541-9.
19. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:777-82.
20. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;118:582-90.

21. Wahn U, Nickel R, Grüber C, Lau S, Illi S. The atopic march. *Asthma Prevention*. 2005; 313-31.
22. Hill DA, Spergel JM. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2016;16:1-15.
23. Mohammad AA, Wu SZ, Ibrahim O, Bena J, Rizk M, Piliang M, et al. Prevalence of atopic comorbidities in eosinophilic esophagitis: A case-control study of 449 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:559-60.
24. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschemdorf F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun*. 2015;6:8804.
25. Ram G, Lee J, Ott M, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;115:224-8.
26. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:369-75.
27. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;124:416-23.
28. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022-1033.e10.
29. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Todd Boyd J, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1-8.
30. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62:489-95.
31. Singla MB, Chehade M, Brizuela D, Maydonovitch CL, Chen Y-J, Riffle ME, et al. Early Comparison of Inflammatory vs. Fibrostenotic Phenotype in Eosinophilic Esophagitis in a Multicenter Longitudinal Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(12):e132.
32. Lipka S, Boyce HW, Kumar A, Richter JE. The Changing Faces of Eosinophilic Esophagitis: The Impact of Consensus Guidelines at the University of South Florida. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1572-8.
33. Rodrigo S, Abboud G, Oh D, DeMeester SR, Hagen J, Lipham J, et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:435-42.
34. Aceves SS. Allergy testing in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology and Hepatology*. 2016;12:516-8.
35. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:363-8.
36. Anyane-Yeboah A, Wang W, Kavitt RT. The Role of Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2018;14(8):463-9.
37. Wright BL, Kulis M, Guo R, Orgel KA, Wolf WA, Burks AW, et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1190-2.
38. Wilson JM, Schuyler AJ, Tripathi A, Erwin EA, Commins SP, Platts-Mills TAE. IgG4 Component Allergens Are Preferentially Increased in Eosinophilic Esophagitis As Compared to Patients with Milk Anaphylaxis or Galactose-Alpha-1,3-Galactose Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2).
39. Franciosi JP, Liacouras CA. Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:19-27.
40. Liacouras CA, Bonis P, Putnam PE, Straumann A, Ruchelli E, Gupta SK, et al. Summary of the first international gastrointestinal eosinophil research symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(3):370-91.
41. Piedade S, Gaspar Â. Esofagite eosinofílica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2009;17:215-24.
42. Lieberman JA, Chehade M. Eosinophilic Esophagitis: Diagnosis and Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32:67-81.
43. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2005;95:336-43.
44. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Mollenstam JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of Oral Prednisone and Topical Fluticasone in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Randomized Trial in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:165-73.
45. Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: A novel treatment using Montelukast. *Gut*. 2003;52:181-5.
46. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1312-9.
47. Cheng E. Proton pump inhibitors for eosinophilic esophagitis. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2013; 29:416-20.
48. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1312-9.
49. Morais MB, Cruz AS, Sadovsky ADI, Brandt KG, Duarte MA, Epifanio M, et al. Esofagite Eosinofílica. Documento do Departamento Científico de Gastroenterologia da Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]. 2018. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/20035g-GPA\\_-\\_Esofagite\\_Eosinofílica\\_final-marco.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20035g-GPA_-_Esofagite_Eosinofílica_final-marco.pdf).
50. Sousa F, Costa AC, Barbosa M. Esofagite eosinofílica e alergia. *GE J Port Gastreterologia*. 2013;20:10-5.
51. Straumann A. The Natural History and Complications of Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008;18:99-118.

---

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

Correspondência  
 Leticia Dall'Agnol  
 E-mail: leticiadallagnol2@gmail.com

# Reações cutâneas graves em crianças: como se comportam?

*Severe cutaneous adverse reactions in children: how do they behave?*

Débora Mutti de Almeida Monteiro<sup>1</sup>, Dina Larissa Capelasso da-Costa<sup>1</sup>,  
Chayanne Andrade de Araujo<sup>2</sup>, Maria Elisa Bertocco Andrade<sup>1</sup>, Fátima Rodrigues Fernandes<sup>1,2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** As reações cutâneas graves a medicamentos (RCGM) compreendem um grupo de doenças caracterizadas por hipersensibilidade tardia a um ou vários tipos de fármacos. Por ser uma doença potencialmente fatal, o diagnóstico precoce, bem como o início do tratamento, são de suma importância.

**Objetivo:** Analisar a evolução das RCGM em pacientes pediátricos acompanhados em dois hospitais da cidade de São Paulo, SP. **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários de pacientes atendidos no período de 2002 a 2018 em dois hospitais da capital paulista. **Resultados:** Não houve diferença entre os sexos, prevaleceu a faixa etária dos adolescentes, e os medicamentos mais implicados com o desenvolvimento das lesões cutâneas foram os anticonvulsivantes, sendo os principais a carbamazepina e fenitoína, sem diferença entre eles, seguidos dos antibióticos betalactâmicos. No tratamento, todos os pacientes fizeram uso de corticoides sistêmicos e anti-histamínicos, sendo que oito pacientes também receberam imunoglobulina intravenosa e um recebeu ciclosporina. A taxa de mortalidade foi baixa e, em relação às complicações e sequelas, a autoimunidade foi a mais encontrada. **Conclusão:** Os casos de RCGM são eventos raros na faixa etária pediátrica, todavia de alta morbimortalidade e risco de sequelas. O diagnóstico e tratamento precoces contribuem para um melhor prognóstico, sendo de suma importância a identificação da medicação associada, bem como a retirada da mesma.

**Descritores:** Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidade a medicamentos, pustulose exantematosa aguda generalizada.

## ABSTRACT

**Background:** Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) comprise a group of diseases characterized by late hypersensitivity to one or more types of drugs. Because they are potentially fatal, early diagnosis and initiation of treatment are of paramount importance. **Objective:** To analyze the evolution of SCARs in pediatric patients followed up in two hospitals in São Paulo, SP, Brazil. **Methods:** This is a retrospective study based on the analysis of medical records of patients treated between 2002 and 2018 in two hospitals in the state capital. **Results:** There was no difference between sexes, and the age group of adolescents prevailed. Anticonvulsants were the drugs most implicated in the development of skin lesions, especially carbamazepine and phenytoin, with no difference between them, followed by beta-lactam antibiotics. During treatment, all patients used systemic corticosteroids and antihistamines; eight patients also received intravenous immunoglobulin and one received cyclosporine. The mortality rate was low, and regarding complications and sequelae, autoimmunity was the most commonly found. **Conclusion:** Cases of SCAR are rare events in the pediatric age group, but morbidity, mortality, and risk of sequelae are high. Early diagnosis and treatment contribute to a better prognosis, and identification of the associated medication as well as its withdrawal are extremely important.

**Keywords:** Stevens-Johnson syndrome, drug hypersensitivity syndrome, acute generalized exanthematous pustulosis.

1. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Infantil Sabará / Instituto de Pesquisa e Ensino - Pensi, Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

## Introdução

As reações cutâneas graves a medicamentos (RCGM) compreendem um grupo de doenças caracterizadas por hipersensibilidade sistêmica a um ou vários tipos de fármacos. A incidência é de 1:1.000.000 da população e se caracterizam como importantes causas de hospitalizações. Estudos mostram que 6,5% dos pacientes internados apresentam quadros de reações cutâneas a drogas, podendo resultar em óbito<sup>1-3</sup>.

O grupo de RCGM inclui a reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA). A maior dificuldade no diagnóstico destas doenças é a diferenciação na fase inicial entre erupções maculopapulares ou morbiliformes e erupções virais que são observadas com muita frequência nessa faixa etária<sup>3,4</sup>. A síndrome DRESS é uma reação adversa rara a medicamentos com características sistêmicas de erupção cutânea, anormalidades hematológicas como eosinofilia, linfadenopatia e envolvimento de órgãos como fígado, rins e pulmão<sup>1</sup>; o SSJ/NET são farmacodermias bolhosas com destacamento cutâneo (< 10% = SSJ; entre 10 e 30% sobreposição e > 30% NET)<sup>5</sup>; e a PEGA é uma doença com pústulas estéreis, acompanhados por febre e leucocitose<sup>6</sup>.

O diagnóstico precoce, bem como o início rápido do tratamento, é de suma importância, por serem doenças potencialmente fatais. Fatores de risco, comorbidades e diagnóstico diferencial dependem da idade do indivíduo afetado. Por exemplo, infecções virais e bacterianas com exantemas, importantes diagnósticos diferenciais para hipersensibilidade a medicamentos, são muito mais comuns em crianças pequenas. Tradicionalmente, os mesmos algoritmos e técnicas de diagnóstico são utilizados para crianças e adultos, assumindo que os princípios gerais aplicados a adultos também sejam aplicáveis em crianças<sup>7</sup>.

Um dos principais pontos do tratamento consiste em retirar o medicamento suspeito e indicar a terapêutica específica, que varia de acordo com o tipo de reação e sua gravidade<sup>8</sup>. Todavia, em crianças, pelo fato de a escolha de medicamentos alternativos ser mais limitada, devido às restrições de prescrição, a retirada do medicamento causador da reação cutânea pode trazer consequências de considerável gravidade<sup>7</sup>.

As opções terapêuticas incluem anti-histamínicos, corticosteroides sistêmicos, imunoglobulina intraveno-

sa, plasmaferese e agentes imunossupressores, bem como cuidados adequados com a pele e as mucosas, juntamente com o suporte à vida, e em alguns casos, é necessária a transferência para a unidade de terapia intensiva pediátrica<sup>9</sup>.

## Objetivo

Analisar as características das RCGM quanto ao diagnóstico, complicações, sequelas e mortalidade em pacientes pediátricos, acompanhados em dois hospitais da cidade de São Paulo, SP.

## Casuística e métodos

Foi realizado um estudo observacional, descritivo, retrospectivo, por meio de análise de prontuários eletrônicos e banco de dados dos pacientes. Foram incluídos no estudo pacientes de 0 a 18 anos incompletos, com diagnóstico definido de RCGM, atendidos no período entre 2002 a 2018 em dois hospitais da cidade de São Paulo/SP, sendo eles o Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Francisco Morato de Oliveira, e o Hospital Infantil Sabará/ Instituto de Pesquisa e Ensino – Pensi.

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva, sendo apresentadas as frequências absoluta e relativa de cada variável coletada, e os casos foram classificados de acordo com os critérios para classificação das RCGM. As variáveis coletadas foram o tipo de reação cutânea grave a medicamento, a droga implicada e/ou etiologia, a idade acometida, o tempo de acompanhamento, as comorbidades, o tratamento utilizado, as complicações/sequelas, e a possível evolução para óbito.

Este trabalho foi submetido à avaliação do Comitê Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Estadual, SP, segundo protocolo número 25599419.8.1001.5463, tendo sido aprovado de acordo com o parecer consubstanciado número 3.773.584 de 16 de dezembro de 2019. Como os dados para confecção da pesquisa foram obtidos de prontuários, e o anonimato dos participantes foi preservado, não foi necessária assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## Resultados

Nesta série de casos, avaliamos 16 pacientes com RCGM de 0 a 18 anos incompletos e não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os sexos. O pequeno tamanho da amostra e a reduzida frequência das ocorrências impediu a realização de testes comparativos. A faixa etária que abrangeu a

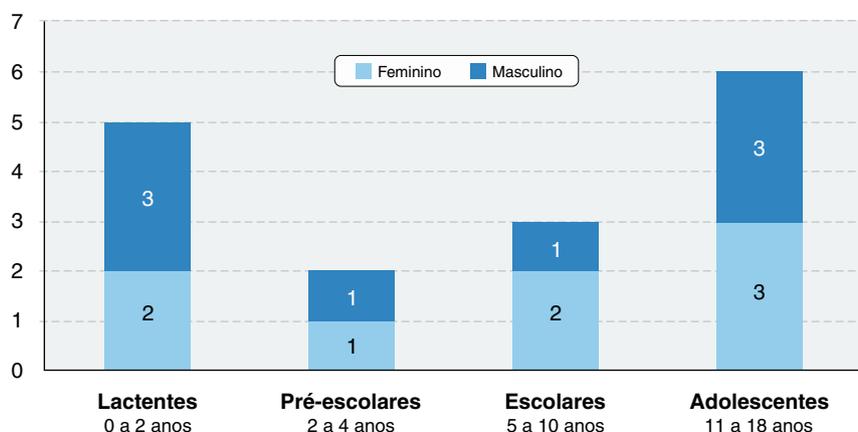
maioria dos casos foi a dos adolescentes, com 6 (37,5%) dos casos, seguida de 5 lactentes (31,3%), 3 escolares (18,8%) e 2 pré-escolares (12,5%), apresentando mediana de idade 5 e com desvio padrão 6,47 (Figura 1).

Classificando as RCGM, foram encontradas 9 com diagnóstico de SSJ (56,2%), 4 de NET (25%), 2 de DRESS (12,5%) e 1 de PEGA (6,3%) (Figura 2).

Em relação aos fármacos mais implicados foram identificados os anticonvulsivantes (6 casos), antibióticos associados a anti-inflamatório (4 casos),

antibióticos isoladamente (3 casos), e dipirona (1 caso). Dos anticonvulsivantes, os mais frequentes foram carbamazepina e fenitoína, sem diferença entre os mesmos, e dos antibióticos foram os beta-lactâmicos. Em 2 casos a etiologia da síndrome foi associada à infecção por *Mycoplasma pneumoniae* (Figura 3).

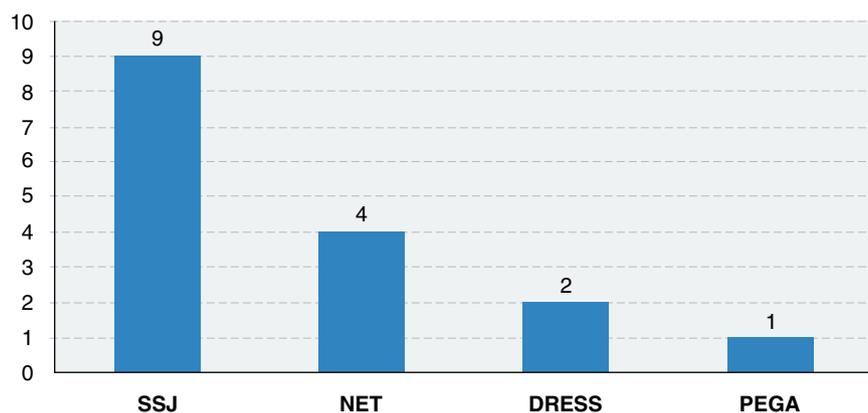
Sobre a associação entre o tipo de reação e as classes medicamentosas, observamos que no diagnóstico de SSJ/NET, a principal classe medicamentosa envolvida foi a dos anticonvulsivantes (Tabela 1).



**Figura 1**

Distribuição dos pacientes de acordo com sexo e faixa etária

Fonte: dados coletados pelos autores.

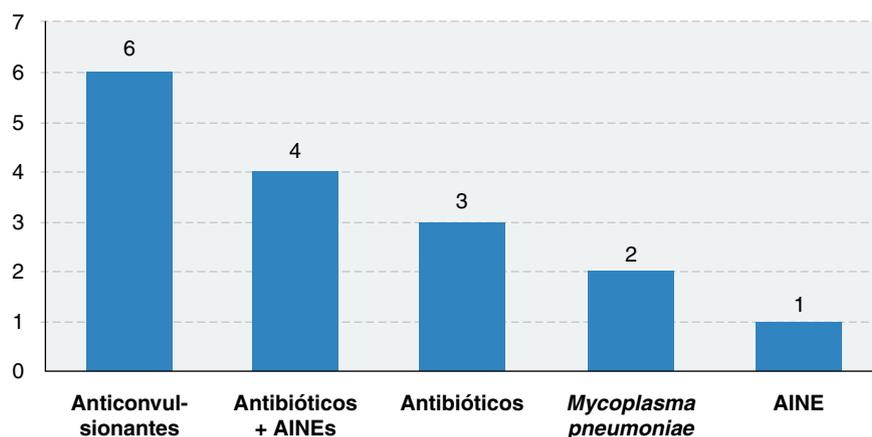


**Figura 2**

Diagnósticos de reações cutâneas graves a medicamentos (RCGM)

SSJ = síndrome de Stevens Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica, DRESS = reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos, PEGA = pustulose exantemática generalizada aguda.

Fonte: dados coletados pelos autores.

**Figura 3**

Medicamentos implicados na etiologia das reações graves

AINE = anti-inflamatório não esteroide.

Fonte: dados coletados pelos autores.

**Tabela 1**

Associação entre tipo de reação e as classes medicamentosas

Classes medicamentosas	DRESS	SSJ/NET	PEGA
Anticonvulsivantes	1	5	–
Antibióticos	1	2	–
AINEs	–	1	–
Associação de antibiótico + AINEs	–	3	1
Outros	–	2	–
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>1</b>

DRESS = reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos, SSJ = síndrome de Stevens Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica, PEGA = pustulose exantemática generalizada aguda, AINE = anti-inflamatório não esteroide.

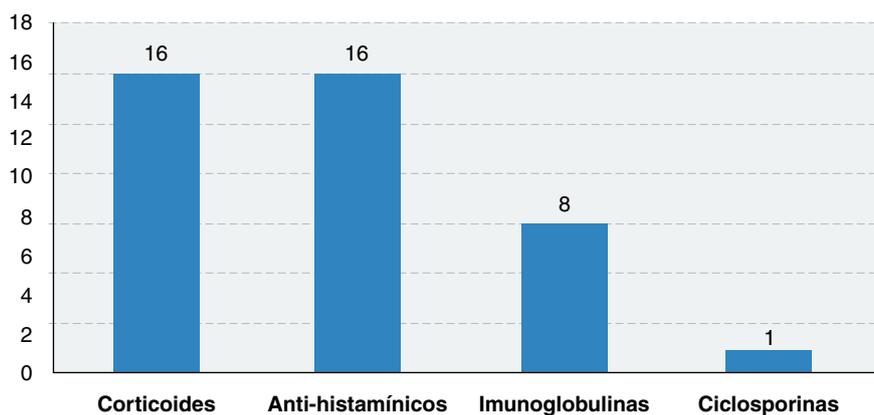
Fonte: dados coletados pelos autores.

Nos prontuários analisados, as comorbidades encontradas foram: 7 pacientes apresentavam crises convulsivas, 4 com infecções de vias aéreas superiores, 3 com pneumonias, 1 com amigdalite e 1 com abscesso. Estes pacientes tinham como doença de base: síndrome de Down, síndrome de West, autismo associado à epilepsia e frutosemia, um paciente para cada doença apresentada.

O tempo médio de permanência hospitalar na fase aguda da reação foi de 16 dias. Quanto ao tratamento, todos fizeram uso corticoides sistêmicos e anti-histamínicos, 8 (50%) fizeram uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV), e 1 (6,5%) de ciclosporina

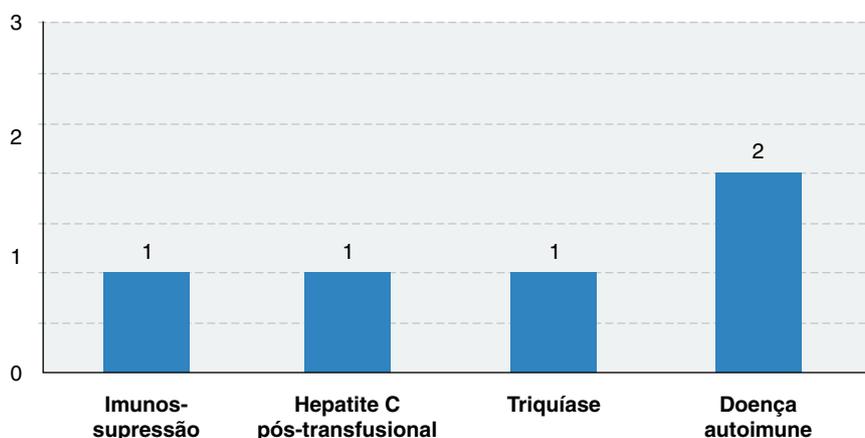
(Figura 4). Os pacientes foram orientados a excluir os medicamentos implicados na reação e, no seguimento ambulatorial após a alta, não observamos recidiva do quadro ou outras reações a medicamentos.

Dos pacientes incluídos nesta série de casos, 2 (12,5%) foram a óbito, sendo 1 na fase aguda da NET e outro em consequências da doença de base (tumor cerebral). Quanto às complicações e sequelas observadas na evolução dos pacientes, encontramos 2 casos (12,5%) de autoimunidade (vitiligo e doença de Behçet), 1 (6,3%) de triquiase, 1 (6,3%) de hepatite C pós-transfusional, e 1 (6,3%) de imunossupressão (associado a ciclosporina) (Figura 5).

**Figura 4**

Distribuição dos pacientes de acordo com o tratamento utilizado nas reações graves

Fonte: dados coletados pelos autores.

**Figura 5**

Complicações e sequelas observadas na evolução dos casos de reações cutâneas graves a medicamentos (RCGM)

Fonte: dados coletados pelos autores.

As características clínicas e demográficas encontradas neste trabalho de acordo com cada RCGM estão descritas na Tabela 2.

## Discussão

No presente estudo, a maior parte dos casos de RCGM ocorreu em adolescentes, sem distinção entre os sexos masculino e feminino. Este resultado pode ser explicado pelas observações realizadas por Lewis e cols.<sup>10</sup>, que em um estudo realizado com

3.182 adolescentes em idade escolar, observaram que o uso indevido de medicamentos nessa faixa etária é mais difundido do que se imagina, com um nível notavelmente alto especialmente entre os adolescentes mais familiarizados com os medicamentos, o que *per se* pode aumentar o número de casos de reações adversas. A despeito do fato de que as reações identificadas em nosso trabalho tenham se originado após o uso de medicamentos sob prescrição médica, vale ressaltar o fato de que este uso é bastante difundido entre os adolescentes,

**Tabela 2**

Características clínicas e demográficas da amostra de acordo com cada reação cutânea grave a medicamento (RCGM)

		DRESS	SSJ	NET	PEGA
Idade (mediana)		11	5	2	17
Sexo	Feminino	1	4	2	1
	Masculino	1	5	2	–
Patologia de base	Crises convulsivas	1	5	–	1
	Infecções de vias aéreas superiores	–	1	3	–
	Pneumonias	–	3	–	–
	Amigdalite	1	–	–	–
	Abscesso	–	–	1	–
Medicamentos implicados	Anticonvulsivantes	1	5	–	–
	Antibióticos + AINE	–	1	2	1
	Antibióticos	1	–	2	–
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	–	2	–	–
	AINE	–	1	–	–
Tratamento recebido	Corticoide + anti-H1	2	4	2	–
	Corticoide + anti-H1 + IGIV	–	5	1	1
	Corticoide + anti-H1+ IGIV+ Ciclosporina	–	–	1	–
Tempo médio de permanência (dias)		10	17	17	14
Complicações/sequelas	Doença autoimune	–	1	1	–
	Triquiase	–	–	1	–
	Hepatite C pós-transfusional	1	–	–	–
	Imunossupressão	–	–	1	–

DRESS = reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos, SSJ = síndrome de Stevens Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica, PEGA = pustulose exantemática generalizada aguda, AINE = anti-inflamatório não esteroide, IGIV = imunoglobulina intravenosa, anti-H1 = anti-histamínicos de primeira geração. Fonte: dados coletados pelos autores.

justificando a elevada ocorrência de RCGM nessa faixa etária, em nossa amostra. Porém, sabe-se que existem alguns grupos de indivíduos que apresentam maior chance de desenvolver RCGM, como pacientes epiléticos<sup>11</sup>. Quanto às crianças, vale ressaltar que, quando questionados, cerca de 10% dos pais relatam suspeita de hipersensibilidade a pelo menos um medicamento em seus filhos. No entanto, apenas algumas dessas reações podem ser confirmadas como alérgicas após uma análise diagnóstica, sugerindo que ainda falta conhecimento sobre a epidemiologia de hipersensibilidade a medi-

camentos, espectro clínico e métodos de diagnóstico apropriados, particularmente em crianças<sup>7</sup>.

Observamos que a SSJ foi a RCGM mais frequente, atingindo mais da metade da amostra avaliada. Segundo Hsu e cols.<sup>12</sup>, que avaliaram a incidência de SSJ no período de 2009 a 2012 nos EUA, erupções bolhosas complexas, características da SSJ são reações adversas graves a medicamentos. Sua incidência atinge algo entre 4,3 a 5,8 crianças em 1 milhão, representando um ônus substancial para os serviços de saúde.

Em nossa amostra, as crises convulsivas se constituíram na comorbidade mais comumente identificada, e os fármacos que mais se associaram aos episódios de RCGM foram os anticonvulsivantes, coincidindo com o estudo de Darjani e cols.<sup>13</sup>, que avaliaram os efeitos das drogas anticonvulsivantes no desenvolvimento de reações cutâneas adversas graves, por meio de um estudo longitudinal envolvendo 440 pacientes admitidos em um Serviço de Dermatologia e encontraram os anticonvulsivantes como causa mais comum de RCGM. Este grupo medicamentoso esteve associado ao desenvolvimento de SSJ e também da necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia de acometimento sistêmico (DRESS)<sup>13</sup>.

Notou-se nesta pesquisa que o tempo médio de duração da fase aguda da doença foi em torno de duas semanas. Para Dibek e cols.<sup>14</sup>, o tempo médio de manutenção dos sintomas após o uso do medicamento foi de aproximadamente 22 dias, embora este período varie bastante de acordo com o agente etiológico. Ainda para os autores, que relataram em seu estudo um tempo médio de duração da fase aguda de 11 dias, muito semelhante ao que foi observado por nós, os sintomas podem ocorrer mais rapidamente, e podem ser mais graves em exposições subsequentes<sup>14</sup>.

O rápido reconhecimento dos quadros de reações a medicamentos tem especial importância na evolução dos pacientes. Brockow e Pfützner<sup>15</sup> recomendam que é necessário adotar medidas aprimoradas que busquem diagnosticar com assertividade especialmente as reações adversas cutâneas graves, identificando o medicamento agressor e detectando indivíduos em risco.

Todos os pacientes receberam corticoides sistêmicos e anti-histamínicos como terapia de base na fase aguda, sendo que a metade da nossa amostra recebeu imunoglobulina endovenosa associada. Ensina e cols.<sup>2</sup> afirmam que para o tratamento das reações medicamentosas graves deve ser preconizada a suspensão do medicamento suspeito e realizado o uso de corticosteroides sistêmicos, anti-histamínicos, e dependendo dos casos de modo ainda controverso, o uso de imunossupressores e imunoglobulina intravenosa.

Segundo Dibek e cols.<sup>14</sup>, embora não exista consenso entre os pesquisadores, a principal estratégia de tratamento nos casos de RCGM é a descontinuação imediata do medicamento suspeito, seguido da administração de corticoides sistêmicos<sup>16</sup>.

Outras modalidades de tratamento, como a imunoglobulina intravenosa, plasmaferese, o uso de ciclofosfamida e ciclosporina também são sugeridas como eficazes no tratamento das reações adversas graves. Ressalta-se que a estratégia de tratamento deve ser modulada de acordo com a gravidade do comprometimento sistêmico observada em cada paciente<sup>14</sup>. Dentre as alternativas terapêuticas para estas síndromes, destaque deve ser dado ao uso da imunoglobulina intravenosa (IVIg), além de outros imunossupressores, como a ciclosporina<sup>17</sup>. No entanto, embora o uso da IVIg tenha reduzido a taxa de mortalidade dos pacientes, não foram observados efeitos mensuráveis na progressão do descolamento ou na velocidade de reconstituição da epiderme. Ainda, não se apoia o uso rotineiro do tratamento com IVIg para pacientes com SSJ ou NET, principalmente em casos de insuficiência renal<sup>18</sup>.

Nos casos indicados, ressalta-se que o uso da IVIg deve ser precoce<sup>19</sup>, a fim de evitar o destacamento cutâneo, e que o *SCORE of Toxic Epidermal Necrosis* (SCORTEN) deve ser utilizado para parametrizar os resultados<sup>20</sup>. Quanto ao mecanismo de ação da imunoglobulina, sabe-se que esta atua por meio de um bloqueio FAS-FASligante<sup>21</sup>, evitando assim a apoptose de queratinócitos.

Neste estudo, apenas um paciente (6,3%) veio a óbito por complicações ocorridas na fase aguda da doença, classificada como NET. Este resultado é semelhante ao observado por Dibek e cols.<sup>14</sup>, que também computaram apenas uma morte em seu estudo longitudinal, todavia incluindo uma amostra bem maior do que a observado em nosso estudo. A despeito da reduzida mortalidade observada em nosso estudo, taxas entre 10% e 34% já foram reportadas<sup>22</sup>. Os preditores de mortalidade incluem idade avançada, doenças crônicas associadas, quadros de infecção (especialmente septicemia, pneumonia e tuberculose), malignidade hematológica (com destaque para linfomas não-Hodgkin e leucemia), e insuficiência renal<sup>22</sup>. Quanto à taxa de mortalidade no Brasil, não existem estudos epidemiológicos controlados que permitam estimá-la, mas apenas relatos de casos isolados. Nesse sentido, novos estudos são necessários para que se possa conhecer a mortalidade associada às RCGM em nosso país.

Deve-se sempre considerar que, embora os casos de reações cutâneas graves a medicamento em crianças não sejam tão comuns, eles são potencialmente graves. Dessa forma, chama-se a atenção mais uma vez para a necessidade de um diagnóstico precoce

e tratamento adequado visando reduzir a incidência de morbidade e mortalidade.

Dentre as complicações e sequelas, o vitiligo e doença de Behçet foram as mais incidentes, embora tendo atingido apenas pouco mais de 10% da amostra. A literatura reporta associação entre as reações cutâneas graves a medicamentos e algumas doenças autoimunes, como por exemplo, o lúpus eritematoso sistêmico<sup>23</sup>, o vitiligo<sup>24</sup> e a doença de Behçet<sup>25</sup>. É fato conhecido que erupções cutâneas medicamentosas são mediadas por mecanismos imunológicos, sugerindo existir uma memória imunológica específica envolvida neste fenômeno, ao invés de toxicidade direta causada pela própria droga. A maioria das erupções medicamentosas parece resultar de hipersensibilidade tardia mediada por células T, e a ativação secundária de diferentes cascatas de citocinas pode contribuir para a heterogeneidade das apresentações clínicas<sup>26</sup>.

## Conclusão

Neste estudo, verificou-se que não houve diferença entre os sexos, prevaleceu a faixa etária dos adolescentes, e os medicamentos mais implicados com o desenvolvimento das lesões cutâneas foram os anticonvulsivantes, sendo os principais a carbamazepina e fenitoína, sem diferença entre eles, seguidos dos antibióticos betalactâmicos.

No tratamento, todos os pacientes fizeram uso de corticoides sistêmicos e anti-histamínicos, sendo associados à imunoglobulina endovenosa em oito, e à ciclosporina em um paciente. A taxa de mortalidade foi baixa, e em relação às complicações e sequelas, a autoimunidade foi a mais incidente. Os pacientes mantiveram seguimento ambulatorial após a alta, e não observamos recidiva do quadro ou outras reações a medicamentos.

Por ser tratar de uma doença grave, com quadro clínico inicial muitas vezes semelhantes às doenças exantemáticas virais da infância, este estudo tem como importância ressaltar as principais características clínicas encontradas nos pacientes pediátricos com diagnósticos de RCGM, suas principais drogas implicadas, bem como o tratamento e sua evolução visando aumentar o conhecimento sobre este assunto nessa faixa etária, uma vez que artigos nessa população são escassos. Em relação às limitações deste estudo, destaca-se o reduzido tamanho da amostra. Entretanto, pode-se afirmar que os casos de RCGM

são eventos raros na faixa etária pediátrica, todavia de alta morbimortalidade e risco de sequelas. O diagnóstico e tratamento precoces contribuem para um melhor prognóstico, sendo de suma importância a identificação da medicação associada, bem como a retirada da mesma.

## Referências

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-97.
2. Ensina LF, Fernandes FR, Malaman MF, Chavarria ML, Bernd LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. *Rev bras alerg imunopatol.* 2009;32(2):42-7.
3. Schnyder B. Approach to the Patient with Drug Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(3):405-18.
4. Fernandes FR, Taguchi MR, Cabral JEB, Ayres SS, Pimentel D, Sá LC, et al. Toxic epidermal necrolysis in newborn period: case report. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011;39(4):240-1.
5. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(5):811-817.e4.
6. Halevy S. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. In: Shear NH, Dodiuk-Gad RP, eds. *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions: Current and Future Trends* [Internet]. Singapore: Springer; 2019 [citado 2 de janeiro de 2020]. p. 105-22. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1489-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1489-6_8)
7. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71(2):149-61.
8. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatr Clin.* 2014;61(2):403-26.
9. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):60-8.
10. Lewis AL, Klintworth EM, Hinton JO, Gray KM. Adolescent Medication Misuse: Results from the MUSC Inventory of Medication Experiences (MIME). *Adolesc Psychiatry Hilversum Neth.* 2013;3(2):184-9.
11. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLA-B\* 1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007;48(5):1015-8.
12. Hsu AP, Fleisher TA, Niemela JE. Mutation analysis in primary immunodeficiency diseases: case studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(6):517-24.
13. Darjani A, Alizadeh N, Abdi H, Hosseini M, Zaresharifi S. Anticonvulsant Drugs and Severe Adverse Cutaneous Drug Reactions: A Longitudinal Observational Study. *Casp J Neurol Sci.* 2019;5(3):127-32.
14. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):757-63.
15. Brockow K, Pfützner W. Cutaneous drug hypersensitivity: developments and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(4):308.

16. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):514-22.
17. Marulli AHCGCM, Carrozzo M, Chimenti MS. High-dose Intravenous Immunoglobulin for Severe Drug Reactions: Efficacy in Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:430-2.
18. Bachot N, Revuz J, Roujeau J-C. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):33-6.
19. Marcus N, Smuel K, Almog M, Prais D, Straussberg R, Landau D, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in pediatric severe DRESS syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1238-42.
20. Sorrell J, Anthony L, Rademaker A, Belknap SM, Callahan S, West DP, et al. Score of toxic epidermal necrosis predicts the outcomes of pediatric epidermal necrolysis. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(4):433-7.
21. Wang R, Zhong S, Tu P, Li R, Wang M. Rapid remission of Stevens-Johnson syndrome by combination therapy using etanercept and intravenous immunoglobulin and a review of the literature. *Dermatol Ther.* 2019;e12832.
22. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J Invest Dermatol.* 2016;136(7):1387-97.
23. Clement K, Nalini N. Case Report on a Rare Adverse Drug Reaction of Cefotaxime Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Young Pharm.* 2019;11(1):108.
24. Lian BS, Busmanis I, Lee HY. Relapsing Course of Sulfasalazine-Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Complicated by Alopecia Universalis and Vitiligo. *Ann Acad Med Singapore.* 2018;47(11):492-3.
25. Lee CH, Jang SJ, Oh SR, Kim HJ, Lee MS. A Case of Fatal DRESS Syndrome Caused by Dapsone in a Patient with Behcet's Syndrome. *J Korean Rheum Assoc.* 2009;16(3):253-7.
26. Roujeau J-C. Immune Mechanisms in Drug Allergy. *Allergol Int.* 2006;55(1):27-33.

---

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

Correspondência:  
Débora Mutti de Almeida Monteiro  
E-mail: dmutti@outlook.com.br

# Fatores relacionados a múltiplas consultas de urgência e internação hospitalar devido à descompensação asmática em pacientes adultos

*Factors related to multiple urgent consultations and hospitalization due to asthmatic decompensation in adult patients*

Roberta Roldi<sup>1</sup>, Natália Cristina Borges<sup>1</sup>, Sofia Silveira Souza Leão<sup>1</sup>, Thamiris Santos Mendes<sup>1</sup>, Fátima Rodrigues Fernandes<sup>1</sup>, Maria Elisa Bertocco Andrade<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A asma é caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Exacerbações são episódios de aumento de sintomas e deterioração da função pulmonar. **Objetivo:** Avaliar fatores relacionados a múltiplas idas à emergência e internação por exacerbação asmática. **Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo e analítico. Analisamos prontuários de pacientes adultos que foram atendidos no pronto-socorro (PS) por duas ou mais vezes em 2019 e receberam diagnóstico de asma. Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com o número de idas a emergência: 2 ou 3 vezes (grupo A), e mais de 4 vezes (grupo B). Posteriormente foram divididos nos grupos Internação Hospitalar (IH) e Não Internação Hospitalar (NIH). **Resultados:** Gênero feminino correspondeu a 74% dos pacientes, e infecção bacteriana foi o fator desencadeante mais relatado. No grupo A, 67% não fazia acompanhamento ambulatorial regular; e no grupo B, 75% não o fazia. No grupo A, 37% usava corticoide inalatório em dose alta *versus* 75% do grupo B. Corticoide inalatório em dose alta foi associado ao risco de quatro ou mais idas ao PS. Foram internados 19% dos pacientes (grupo IH). Procuraram quatro vezes ou mais o PS por asma 29% dos pacientes IH, e 7% dos NIH. Usavam corticoide inalatório em altas doses 86% dos pacientes IH, e 31% dos NIH. No grupo IH, 50% apresentava distúrbio ventilatório obstrutivo moderado, contra apenas 8% do NIH. Múltiplas idas ao PS, CI dose alta e distúrbio ventilatório moderado foram associados à internação hospitalar. **Conclusão:** Múltiplas idas ao PS por asma em pacientes adultos tiveram correlação com a falta de acompanhamento ambulatorial, infecções bacterianas e uso de medicações em altas doses. Foram fatores de risco para a internação hospitalar: quatro ou mais idas ao PS e asma grave.

**Descritores:** Asma, emergências, hospitalização, adulto.

## ABSTRACT

**Introduction:** Asthma is characterized by chronic inflammation of the airways. Exacerbations are episodes of increased symptoms and deterioration of lung function. **Objective:** To evaluate factors related to multiple visits to the emergency room (ER) and hospitalization due to asthmatic exacerbation. **Methods:** In this cross-sectional, retrospective, and analytical study, we analyzed medical records of adult patients who were seen at the ER at least twice in 2019 and were diagnosed with asthma. The patients were divided into groups according to the number of emergency visits: 2 or 3 times (group A) and 4 times or over (group B). Subsequently, they were divided into groups hospitalization (H) and no hospitalization (NH). **Results:** Seventy-four percent of patients were female, and bacterial infection was the most reported triggering factor. Lack of regular outpatient follow-up was found in 67% of patients in group A and 75% in group B. In group A, 37% used high-dose inhaled corticosteroids versus 75% in group B. High-dose inhaled corticosteroids were associated with a risk of 4 visits or over to the ER. Nineteen percent of patients were hospitalized (group H). Twenty-nine percent of group H and 7% of group NH sought the ER four times or over for asthma. Eighty-six percent of group H and 31% of group NH used high-dose inhaled corticosteroids. In group H, 50% had moderate obstructive ventilatory impairment, compared to only 8% in group NH. Multiple visits to the ER, high-dose inhaled corticosteroids, and moderate ventilatory impairment were associated with hospitalization. **Conclusion:** Multiple visits to the ER for asthma in adult patients correlated with lack of outpatient follow-up, bacterial infections, and use of high-dose medications. Four visits or over to the ER and severe asthma were found to be risk factors for hospitalization.

**Keywords:** Asthma, emergencies, hospitalization, adult.

1. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo, Departamento de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 03/02/2021, aceito em: 09/05/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):151-9.

## Introdução

A asma é uma doença heterogênea caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas, apresentando sintomas como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse que variam com o tempo e a intensidade, acompanhado de uma limitação variável ao fluxo expiratório<sup>1</sup>. Estima-se que 235 milhões de pessoas sofram mundialmente de asma, afetando 1 a 18% da população em diferentes países<sup>2</sup>.

Exacerbações do quadro de asma são episódios agudos ou subagudos de aumento de sintomas e deterioração da função pulmonar, exigindo uma intensificação do tratamento. As exacerbações são um importante problema de saúde pública e um risco para progressão para doença grave<sup>1</sup>.

Fatores de risco conhecidos relacionados à exacerbação incluem sexo, idade, raça, status socioeconômico, função pulmonar basal, história de tabagismo, exposição a vírus respiratórios, uma ou mais exacerbações no último ano, pobre aderência ao tratamento, técnica incorreta no uso dos dispositivos inalatório e rinosinusite crônica<sup>1,3</sup>.

O tratamento em longo prazo tem como objetivo obter um bom controle dos sintomas, e assim minimizar os riscos futuros de mortalidade relacionada à asma, exacerbações, limitação persistente do fluxo aéreo e efeitos colaterais do tratamento<sup>1</sup>. Evidências sugerem que a terapia atualmente disponível evita exacerbações, portanto, visitas à emergência é um resultado clínico potencialmente evitável. Sua ocorrência é de grande interesse para a pesquisa em serviços de saúde como um indicador da qualidade do atendimento ao paciente, e também para estudos epidemiológicos<sup>2</sup>.

## Objetivo

### Objetivo primário

Avaliar os fatores relacionados a múltiplas idas ao Pronto-Socorro (PS) e internação hospitalar por exacerbação do quadro de asma em pacientes adultos.

### Objetivos secundários

Avaliar se a maior frequência da descompensação da asma em pacientes adultos está relacionada com a falta de adesão ao tratamento e acompanhamento ambulatorial regular.

## Casuística e método

### Pacientes

Estudo transversal, retrospectivo e analítico, utilizando prontuários de pacientes que foram atendidos no Pronto-Socorro Adulto do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE) no ano de 2019 e que receberam diagnósticos correspondentes aos códigos do CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças - 10): Asma predominantemente alérgica (J45.0), Asma mista (J45.8), Asma não especificada (J45.9), Bronquite crônica não especificada (J42), Bronquite não especificada aguda/crônica (J40), Bronquite aguda não especificada (J20.9 e J21.9). Os CID-10 de bronquite foram incluídos por serem frequentemente confundidos com asma.

Analisamos apenas os dados dos pacientes que apresentaram mais de um atendimento no Pronto-Socorro no período acima especificado, de acordo com o questionário em anexo (Anexo1).

A dose de corticoide inalatório foi classificada em baixa, moderada e alta de acordo com as orientações do *Global Initiative for Asthma 2020* (GINA).

Consideramos acompanhamento ambulatorial regular quando realizado 4 ou mais consultas/ano, irregular de 1-3 consultas/ano e sem acompanhamento se não fez nenhuma consulta no último ano. Utilizamos essa classificação com base nas recomendações do GINA de reavaliação do tratamento a cada 3-6 meses de acordo com o nível de controle da doença. Pacientes apresentando exacerbações necessitam de reavaliações mais precoces. É necessário também renovação a cada 3 meses do receituário de Alto Custo para obtenção da medicação de controle da asma pelo Sistema Único de Saúde.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o número de idas ao PS: 2 ou 3 vezes (grupo A), e mais de 4 vezes (Grupo B). Posteriormente, para avaliação dos fatores relacionados à internação hospitalar, esses pacientes foram divididos em outros dois grupos: internação hospitalar (IH) e não internação hospitalar (NIH).

Os dados obtidos foram tabulados em uma planilha do EXCEL® e submetidos posteriormente à análise estatística.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Conselho de Ética e Pesquisa da Instituição e iniciado após sua aprovação (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 35872620.0.0000.5463).

### Critérios de inclusão

Pacientes que procuraram atendimento por duas ou mais vezes no PS do HSPE no ano de 2019 e que foram diagnosticados de acordo com os CID-10 J45.0, J45.8, J45.9, J42, J40, J20.9 e J21.9.

### Critérios de exclusão

- Pacientes que procuraram atendimento no PS do HSPE no ano de 2019, porém não foram diagnosticados com os seguintes CID-10: J45.0; J45.8; J45.9; J42; J40; J20.9 e J21.9.
- Pacientes que procuraram atendimento apenas uma vez no PS do HSPE no ano de 2019, mesmo sendo diagnosticados com os seguintes CID-10: J45.0; J45.8; J45.9; J42; J40; J20.9 e J21.9.
- Pacientes que procuraram atendimento por duas ou mais vezes no PS do HSPE no ano de 2019, que foram diagnosticados de acordo com os CID-10 J45.0, J45.8, J45.9, J42, J40, J20.9 e J21.9, porém fazem acompanhamento ambulatorial em outro hospital.
- Pacientes que procuraram atendimento por duas ou mais vezes no PS do HSPE no ano de 2019,

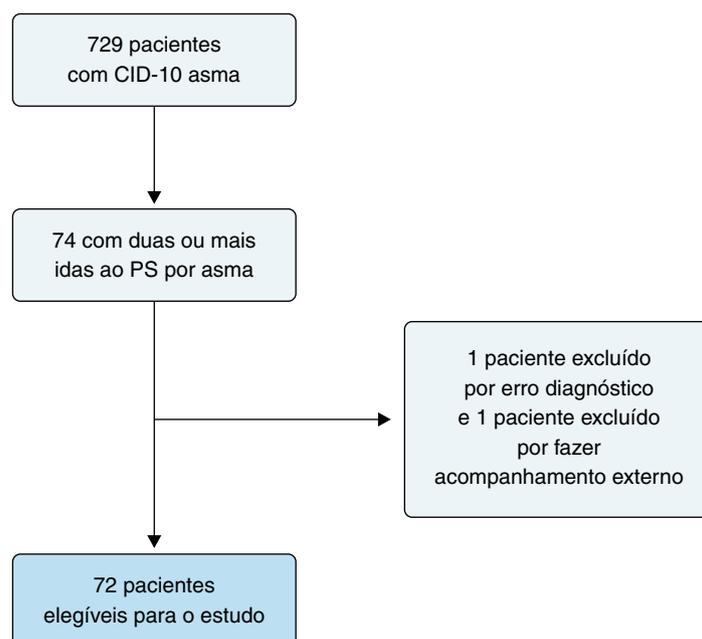
que foram diagnosticados de acordo com os CID-10 J45.0, J45.8, J45.9, J42, J40, J20.9 e J21.9, porém ao analisarmos o prontuário não possuem o diagnóstico de asma.

### Resultados

Dos 729 pacientes que foram ao PS e receberam o CID-10 de asma no ano de 2019, 72 foram elegíveis para o estudo (Figura 1). Gênero feminino correspondeu a 73,6% dos pacientes, e a média de idade foi de 59,3 anos (variação de 20 a 89 anos), sendo que 60% (43) dos pacientes era maior de 60 anos, e apenas 17% (12) tinha menos de 45 anos.

Infecção bacteriana foi o fator desencadeante mais relatado (36,4%), seguido de outros fatores não identificáveis/descritos em prontuário (31,8%) e infecções virais (28,2%).

Encontramos referências de atopias em fichas de 44 pacientes, destes, 75% apresentava rinite alérgica. Entre as comorbidades não atópicas, hipertensão arterial (HAS), *diabetes mellitus* (DM) e doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) foram as mais frequentes (60%, 42% e 30% dos pacientes, respectivamente).



**Figura 1**  
Desenho do estudo

Informação sobre tabagismo estava presente em 44 prontuários, apenas 3 eram tabagistas ativos (7%), 13 ex-tabagistas (30%), 2 tabagistas passivos (4%) e 26 (59%) eram não fumantes.

O número de idas ao PS por paciente variou de 2 a 7 vezes, totalizando 186 atendimentos (Tabela 1).

Dos 64 pacientes que foram ao PS 2 ou 3 vezes (grupo A), 43 (67%) não eram acompanhados em ambulatório de forma regular (23% sem acompanhamento e 44% com acompanhamento irregular). Já, dos 8 pacientes que foram de 4 a 7 vezes (grupo B), 6 (75%) não faziam acompanhamento regular (12% nenhum acompanhamento e 63% acompanhamento irregular). O número de consultas do grupo B correspondeu a 23% dos atendimentos totais. Na Tabela 2 encontra-se a comparação entre as principais características dos grupos A e B.

No grupo A, 37% usavam corticoide inalatório (CI) em dose alta, 39% CI dose média e 5% em dose baixa. Já no grupo B, 75% utilizava CI em dose alta e 12,5% CI dose média. Uso de CI alta dose foi associado a maior chance de 4 ou mais idas ao PS ( $p < 0,05$ ). Rinite alérgica foi relatada em 50% e 51% dos pacientes dos grupos A e B, respectivamente.

Espirometria foi realizada por 42 pacientes (65%) do grupo A, tendo 52% (22) distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) leve, 19% (8) moderado, 7% (3) DVO acentuado, e em 22% (9) a espirometria foi normal. No grupo B, haviam feito espirometria 4 pacientes (57%), todos com DVO leve.

Dos 72 pacientes investigados, 14 (19%) foram internados de 1 a 5 vezes, totalizando 24 internações (grupo IH), sendo 2 em unidade intensiva (14,2%), com 1 evoluindo para óbito.

Em relação a idas ao PS por asma, 29% (4) dos pacientes IH procuraram o PS 4 vezes ou mais, e entre os 58 pacientes dos que não necessitaram de internação hospitalar (grupo NIH) esta procura foi de 7% (4). Verificamos que as múltiplas idas ao PS foi fator relacionado à necessidade de internação hospitalar ( $p < 0,05$ ).

A média de idade do grupo IH foi de 64 anos, e 58 anos no grupo NIH.

Rinite alérgica foi relatada em 43% dos pacientes do grupo IH e em 45% do NIH, e outras patologias pulmonares (DPOC e SAOS) em 14% e 12%, respectivamente. Em ambos os grupos, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e doença de refluxo gastroesofágico foram as comorbidades mais frequentes, não havendo diferença entre os grupos.

Acompanhamento ambulatorial regular era feito por 57% dos pacientes IH (8), e por 28% dos pacientes NIH (16) (Tabela 3). Sobre o uso de medicação, usavam corticoide inalatório contínuo em altas doses 86% (12) dos pacientes IH e 31% (16) dos NIH, sendo esse um fator relacionado a maior chance de internação hospitalar ( $p < 0,05$ ).

A espirometria havia sido realizada anteriormente em 10 pacientes IH, e, destes, 50% (5) apresentavam distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) moderado, 40%

**Tabela 1**

Total de atendimentos por asma

Idas ao Pronto-Socorro	Pacientes	Total de atendimentos
7x	2	14
6x	1	6
5x	2	10
4x	3	12
3x	16	48
2x	48	96
Total	72	186

(4) DVO leve, e 10% (1) acentuado. Possuíam espirometria 37 indivíduos do grupo NIH, e destes, 63% apresentavam DVO leve, com apenas 3 (8%) DVO moderado, 2 acentuado (5%) e em 9 (24%) a prova estava normal. A presença de DVO moderado foi mais associada à internação ( $p < 0,05$ ).

## Discussão

A asma acomete pessoas de todas as idades, e o seu descontrole leva a hospitalizações e frequentes visitas às emergências, além do aumento na morbidade, gerando grande prejuízo social e econômico, com piora da qualidade de vida<sup>4</sup>. Neste trabalho avaliamos os fatores relacionados a exacerbações do quadro de asma em adultos que levam a múltiplos atendimentos no pronto-socorro e internação hospitalar.

Dos 72 pacientes incluídos no estudo, observamos uma grande prevalência do gênero feminino e coexistência de rinite alérgica. Estas características também

foram vistas em um estudo brasileiro, onde a maior frequência de exacerbações ocorreu em pacientes do gênero feminino com sobrepeso e sintomas de rinite alérgica, além de agudizações mais frequentes também nos de baixa escolaridade, baixa renda familiar e com asma grave<sup>5</sup>, não avaliados em nosso estudo por falta de dados em prontuário.

Referência de prévia exacerbação de asma e a presença de comorbidades como rinite alérgica, sinusite crônica, depressão e ansiedade, DRGE, foram achados comuns em um estudo sul-coreano, com mais de 22 mil participantes, e da mesma forma, as comorbidades mais relatadas em nossa pesquisa foram hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e DRGE<sup>6</sup>. Vale ressaltar que DRGE é considerado um fator agravante da asma e atribuída a vários mecanismos como a broncoconstrição induzida pelo ácido gástrico, reflexo mediado pelo sistema nervoso parasimpático, aumento da resposta das vias aéreas e microaspiração<sup>7</sup>.

**Tabela 2**

Comparação entre as características dos grupos A e B

Característica		Grupo A	Grupo B
Sexo	Feminino	75%	63%
	Masculino	25%	37%
Acompanhamento	Regular	33%	25%
	Irregular	44%	63%
	Sem acompanhamento	23%	12%
Corticoide inalatório	Dose baixa	5%	0%
	Dose média	39%	12,5%
	Dose alta	37%	75%
	Sem medicação	19%	12,5%
Espirometria	DVO leve	52%	100%
	DVO moderado	19%	
	DVO acentuado	7%	
	Normal	22%	
Atopia associada	Rinite alérgica	51%	50%

**Tabela 3**

Comparação entre as características dos Grupos IH e NIH

Características		Grupo IH	Grupo NIH
Idade (anos)	Média	64	58
Acompanhamento	Regular	57%	28%
	Irregular	43%	45%
	Sem acompanhamento	0%	27%
Corticoide inalatório	Dose baixa	0%	10%
	Dose média	14%	41%
	Dose alta	86%	31%
	Sem medicação	0%	18%
Espirometria	DVO leve	40%	63%
	DVO moderado	50%	8%
	DVO acentuado	10%	5%
	Normal	0%	24%
Atopia associada	Rinite alérgica	43%	45%

IH = internação hospitalar, NIH = não internação hospitalar, DVO = distúrbio ventilatório obstrutivo.

No estudo sul-coreano também foi evidenciado maior risco de descompensação asmática nos pacientes que pertenciam ao gênero feminino e idade superior a 45 anos, sendo que nos com idade acima de 65 anos o risco de exacerbação foi quase dobrado<sup>6</sup>. Na nossa amostra também observamos uma prevalência de pacientes mais velhos, na faixa etária acima dos 60 anos.

Infecções respiratórias (bacterianas e virais respectivamente) foram os fatores desencadeantes mais relatados por nossos pacientes. Segundo Ferreira e cols., atopia e infecções respiratórias são frequentemente associadas a exacerbações, ocorrendo uma diminuição das agudizações de asma quando realizado tratamento eficaz das infecções e imunoterapia alérgeno-específica<sup>7</sup>.

Quando pacientes asmáticos passam a ser acompanhados em um centro de referência, eles apresentam uma importante redução na necessidade de atendimentos de emergência<sup>5</sup>. A maior parte dos nossos pacientes não faziam acompanhamento am-

bulatorial regular, sendo que o grupo com 4 ou mais idas ao PS foi o que menos o realizou.

Embora a maioria dos nossos pacientes apresentasse quadro de asma leve a moderada com poucas exacerbações, achamos importante também avaliar a frequência de agudizações nestes grupos. Constatamos que exacerbações ocorreram em todos os níveis de gravidade e tratamento, porém, exacerbações frequentes foram significativamente mais associadas ao uso de CI em altas doses, indicado para o tratamento de asma mais grave, como visto também em outros trabalhos<sup>2,8</sup>.

Segundo o banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), ocorrem no Brasil, em média, 350.000 internações anualmente por asma, sendo a terceira ou quarta causa de hospitalizações pelo SUS (2,3% do total), conforme o grupo etário considerado<sup>9</sup>. Em nosso estudo, os pacientes que procuram o serviço de emergência 4 ou mais vezes tiveram uma chance de internação hospitalar maior dos que procuraram apenas 2 ou 3 vezes. Notamos também,

que a maioria dos pacientes internados fazia uso de corticoide inalatório em altas doses e tinha um DVO moderado, sendo, portanto, a gravidade da asma um fator fortemente relacionado à hospitalização. Os pacientes que não internaram apresentavam um quadro de asma mais leve, a maioria usando CI em doses médias e com DVO leve. Provavelmente, devido a essa asma de maior gravidade, os pacientes do grupo IH faziam acompanhamento ambulatorial de forma mais regular do que os do grupo NIH.

Segundo Pola e cols., há um maior risco de hospitalização nos asmáticos com idade avançada, doença não controlada, ausência de um diagnóstico prévio de asma, infecções respiratórias, maior gravidade da exacerbação e presença de DPOC concomitante<sup>10</sup>. Em nosso estudo não encontramos diferença significativa de DPOC entre os grupos IH e NIH, podendo ser decorrido do pequeno tamanho da amostra.

Trabalhos mais antigos também demonstram maior chance de hospitalização nos pacientes de baixa renda, com visitas frequentes ao departamento de urgência para tratamento das agudizações do quadro, doença mais grave, hospitalização recente por asma e uso de corticoides sistêmicos<sup>11</sup>.

Felizmente, o número de internações por asma reduziu nos últimos anos no Brasil, provavelmente devido ao aumento do uso dos corticoides inalatórios após a dispensação gratuita dessa medicação pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>12</sup>. Hospitalização é um resultado potencialmente evitável, e um importante marcador de gravidade da doença em nível populacional<sup>11</sup>.

## Conclusão

Na população adulta estudada, as múltiplas idas ao PS por descompensação da asma tiveram correlação com a falta de acompanhamento ambulatorial, gravidade da doença, infecções bacterianas associadas e DRGE. Foram fatores de risco para a internação hospitalar: 4 ou mais idas ao PS e asma grave, expresso pelo uso de CI em dose alta e presença de DVO moderado. Inferimos que uma parcela considerável dos pacientes poderia ser elegível para outras modalidades terapêuticas para controle da doença, e evitar possíveis complicações. Uma limitação do estudo foi não ter avaliado história prévia de exacerbação por obesidade, escolaridade e renda familiar, por falta de dados nos prontuários.

ANEXO 1

## QUESTIONÁRIO

PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_ PROFISSÃO: \_\_\_\_\_

SEXO: 1- M 2-F

CID: 1- J20.9 2- J21.9 3- J40 4- J42 5- J45.0 6- J45.8 7- J45.9

NÚMERO DE IDAS AO PS: \_\_\_\_\_

### FATOR DESENCADEANTE DE CRISE:

- |                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| 0 - NÃO SE APLICA/ NÃO DEFINIDO | 5 - TABAGISMO                         |
| 1 - INFECÇÃO BACTERIANA         | 6 - INTERRUPÇÃO ABRUPTA DO TRATAMENTO |
| 2 - INFECÇÃO VIRAL              | 7 - MUDANÇA CLIMÁTICA                 |
| 3 - EXPOSIÇÃO A FUMAÇA          | 8 - LÁTEX                             |
| 4 - POEIRA                      | 9 - OUTROS                            |

### MEDICAÇÕES USADAS NO PS:

- |                          |               |                            |               |
|--------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| 1 - B2 AGONISTA CURTA:   | 1- NÃO 2- SIM | 5 - B2 AGONISTA SISTÊMICO: | 1- NÃO 2- SIM |
| 2 - CTC INALATÓRIO:      | 1- NÃO 2- SIM | 6 - B2 DE LONGA AÇÃO:      | 1- NÃO 2- SIM |
| 3 - CTC SISTÊMICO:       | 1- NÃO 2- SIM | 7 - IPRATRÓPIO:            | 1- NÃO 2- SIM |
| 4 - SULFATO DE MAGNÉSIO: | 1- NÃO 2- SIM |                            |               |

NECESSITOU DE INTERNAÇÃO EM ALGUMA DAS IDAS AO PS: 1- NÃO 2- SIM

QUANTAS INTERNAÇÕES: \_\_\_\_\_ (VALOR ABSOLUTO)

NECESSITOU DE UTI: 0- NÃO SE APLICA 1- NÃO 2- SIM

IOT: 0- NÃO SE APLICA 1- NÃO 2- SIM

**DIAS DE INTUBAÇÃO:** 0- NÃO SE APLICA \_\_\_\_\_ (VALOR ABSOLUTO)

**DIAS TOTAIS DE INTERNAÇÃO:** 0- NÃO SE APLICA \_\_\_\_\_ (VALOR ABSOLUTO)

**DIAS NA ENFERMARIA:** 0- NÃO SE APLICA \_\_\_\_\_ (VALOR ABSOLUTO)

**DIAS NA UTI:** 0- NÃO SE APLICA \_\_\_\_\_ (VALOR ABSOLUTO)

**FAZ ACOMPANHAMENTO:**

1- NÃO 2- IRREGULAR (1-3 X ANO) 3- REGULAR (> OU = 4 X ANO)

**LOCAL DE ACOMPANHAMENTO:** 0- NÃO SE APLICA 1- ALERGO 2- PNEUMO 3- ALERGO+PNEUMO 4- CM 5- PED 6- GERIATRIA 7- OUTROS

**TRATAMENTO DE CONTROLE:** B2 AGONISTADE CURTA 1- NÃO 2- SIM  
 CTC INALATÓRIO **BAIXA** DOSE: 1- NÃO 2- SIM 0- SEM INFORMAÇÃO  
 CTC INALATÓRIO **MÉDIA** DOSE: 1- NÃO 2- SIM 0- SEM INFORMAÇÃO  
 CTC INALATÓRIO **ALTA** DOSE: 1- NÃO 2- SIM 0- SEM INFORMAÇÃO  
 ANTILEUCOTRIENO: 1- NÃO 2- SIM  
 B2 AGONISTA LONGA DURAÇÃO: 1- NÃO 2- SIM  
 TIOTRÓPIO: 1- NÃO 2- SIM  
 OMALIZUMABE: 1- NÃO 2- SIM  
 CT SISTÊMICO: 1- NÃO 2- SIM  
 IMUNOTERAPIA: 1- NÃO 2- SIM

**IT:** 0- NÃO SE APLICA 1- DP 2- DP+BLOMIA 3- BLOMIA

**TÉCNICA INALATÓRIA CORRETA:** 0- NÃO SE APLICA 1- NÃO 2- SIM

**DOENÇAS ATÓPICAS:**

RA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 DA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 AA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 CONJUNTIVITE ALERG.: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM

**COMORBIDADES:**

CARDÍACA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 NEUROLÓGICA : 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 GASTROINTESTINAL: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 RENAL: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 AUTOIMUNE: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 PULMONAR: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 NEOPLASIA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 IMUNODEFICIÊNCIA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 ENDOCRINOLÓGICAS: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 PSIQUIÁTRICA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM

**TABAGISMO:** 0- SEM INF 1- NÃO 2- ATIVO 3- PASSIVO 4- EX-TABAGISTA

**PPF:** 0- NÃO SE APLICA

1- NORMAL SEM RESPOSTA À BD  
 2- NORMAL COM RESPOSTA À BD  
 3- DVO LEVE SEM RESPOSTA À BD  
 4- DVO LEVE COM RESPOSTA À BD  
 5- DVO MODERADA SEM RESPOSTA À BD  
 6- DVO MODERADA COM RESPOSTA À BD  
 7- DVO GRAVE SEM RESPOSTA À BD  
 8- DVO GRAVE COM RESPOSTA À BD  
 9- INESPECÍFICA

**EOSINÓFILO PERIFÉRICO:** 0- NÃO SE APLICA/ SEM INFORMAÇÃO  
 \_\_\_\_\_ (VALOR ABSOLUTO):

**HISTÓRIA FAMILIAR DE ATOPIA (PAI, MÃE E IRMÃOS):**

RA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 DA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 AA: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 CONJUNT ALER: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM  
 AB: 0- SEM INFORMAÇÃO 1- NÃO 2- SIM

## Referências

1. Global Initiative for Asthma [Internet]. Disponível em: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
2. Suruki RY, Daugherty JB, Boudia N, Alberts FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017;17:74.
3. Sundaresan AS, Schneider G, Reynolds J, Kirchner HL. Identifying Asthma Exacerbation - Related Emergency Department Visit Using Electronic Medical Record and Claims Data. *Appl Clin Inform*. 2018;9:528-40.
4. Damasceno E, Costa-Carvalho BT, Solé D, Wandalsen GF. Custos diretos e indiretos da asma: revisão de literatura. *Rev bras alerg imunopatol*. 2012;35;6.
5. Brandão HV, Cruz CS, Pinheiro MC, Costa EA, Guimarães A, Souza-Machado A, et al. Fatores de risco para visitas a emergência por exacerbações de asma em pacientes de um programa de controle da asma e rinite alérgica em Feira de Santana, BA. *J Bras Pneumol*. 2009;35(12):1168-73.
6. Kang HR, Song HJ, Nam JH, Hong SH, Yang SY, Ju S, et al. Risk factors of asthma exacerbation based on asthma severity: a nation wide population-based observational study in South Korea. *BMJ Open*. 2018;8:e020825.
7. Ferreira D, Duarte R, Carvalho A. Exacerbações na asma persistente grave – Impacto do controlo dos factores de risco. *Rev Port Pneumol*. 2007;13(5):675-89.
8. Bloom CI, Palmer T, Feary J, Quint JK, Cullinan P. Exacerbation Patterns in Adults with Asthma in England. A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:446-53.
9. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [Internet]. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/espaco-saude-respiratoria-asma/#:~:text=Estima%2Dse%20que%20no%20Brasil,em%20m%C3%A9dia%2C%20350.000%20interna%C3%A7%C3%B5es%20anualmente>. Acessado em: 29/11/2020.
10. Pola B, Dominguez O, Vilà-Nadal G, Entrala A, González C, Barranco P, et al. Asthma Exacerbations in a Tertiary Hospital: Clinical Features, Triggers, and Risk Factors for Hospitalization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):238-45.
11. Eisner MD, Katz PP, Yelin HE, Shiboski SC, Blanc PD. Risk factors for hospitalization among adults with asthma: the influence of sociodemographic factors and asthma severity. *Respir Res*. 2001;2:53-60.
12. Costa E, Caetano R, Werneck GL, Bregman M, Araújo DV, Rufino R. Estimativa de custo da asma em tratamento ambulatorial: estudo com dados de mundo real. *Rev Saude Publica*. 2018;52:27.

---

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

Correspondência:  
Roberta Roldi  
E-mail: [beta\\_roidi@hotmail.com](mailto:beta_roidi@hotmail.com)



# Preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física em crianças com sintomas de asma e/ou rinite

*Preference for behavior conducive to physical activity in children with symptoms of asthma and/or rhinitis*

Aline Piovezan<sup>1</sup>, Karoliny dos-Santos<sup>2</sup>, Bruna Becker da-Silva<sup>2</sup>, Jefferson Traebert<sup>2</sup>, Aline Daiane Schlindwein<sup>3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A asma e a rinite parecem influenciar de diversas formas aspectos da vida das crianças, incluindo o comprometimento do nível de atividade física. **Objetivo:** Analisar a preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física e o nível de atividade física de crianças de 6 a 7 anos com sintomas de asma e/ou rinite em uma cidade do Sul do Brasil. **Método:** Foi realizado um estudo transversal, que estimou a presença de sintomas de asma e de rinite através do questionário *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* e sua relação com a preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física e com o nível de atividade física avaliados com o *Netherlands Physical Activity Questionnaire*. O teste *t* de Student foi utilizado para verificar a associação entre as variáveis independentes e os comportamentos favoráveis à prática de atividade física e o nível de atividade física. ANOVA uma via, seguida do teste *post hoc* de Tukey foram utilizados para comparar os comportamentos favoráveis à prática de atividade física e o nível de atividade física entre grupos. **Resultados:** Participaram do estudo 282 crianças, nestas os sintomas de rinite foram os mais prevalentes, presentes em 20,2% das crianças. A associação de sintomas de asma e rinite foi constatada em 17,7% das crianças, e a presença isolada de sintomas de asma em 12,1%. Em relação ao nível de atividade física, os meninos obtiveram pontuação significativamente maior em relação à preferência por brincadeiras agitadas ( $p = 0,02$ ) e prática de esportes ( $p = 0,01$ ), o mesmo para crianças com sintomas de asma ou rinite. **Conclusão:** Não foi detectada relação entre o nível de atividade física e os sintomas de asma e rinite entre os participantes.

**Descritores:** Asma, rinite, exercício físico, criança.

## ABSTRACT

**Introduction:** Asthma and rhinitis seem to influence different aspects of children's lives, including impairment of physical activity level. **Objective:** To analyze preference for behaviors conducive to physical activity and level of physical activity in children aged 6 to 7 years with symptoms of asthma and/or rhinitis in a city in southern Brazil. **Methods:** This cross-sectional study evaluated the presence of symptoms of asthma and rhinitis using the *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* questionnaire and its association with behavior conducive to physical activity and with physical activity levels, which were evaluated with the *Netherlands Physical Activity Questionnaire*. Student's *t*-test was used to assess if independent variables were associated with behavior conducive to physical activity and physical activity levels. One-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test were used to compare behavior conducive to physical activity and physical activity levels between groups. **Results:** In total, 282 children participated in the study, and the most prevalent symptoms were those of rhinitis, present in 20.2% of children. The association of asthma and rhinitis symptoms was found in 17.7% of children, and the presence of asthma symptoms alone was found in 12.1%. Regarding the level of physical activity, boys obtained a significantly higher score in relation to their preference for active games ( $p = 0.02$ ) and sports ( $p = 0.01$ ), the same for children with symptoms of asthma or rhinitis. **Conclusion:** There was no relationship between level of physical activity and symptoms of asthma and rhinitis among the participants.

**Keywords:** Asthma, rhinitis, exercise, children.

1. Universidade do Sul de Santa Catarina, Curso de Medicina - Palhoça, SC, Brasil.

2. Universidade do Sul de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Palhoça, SC, Brasil.

3. Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, Diretoria Permanente de Educação em Saúde - Florianópolis, SC, Brasil.

**Financiamento:** Projeto Coorte Brasil Sul – FAPESC Processo nº 2016TR222 - PPGCS/UNISUL, Palhoça, SC.

Submetido em: 24/09/2020, aceito em: 24/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):160-8.

## Introdução

A asma tem se mostrado uma condição de alto impacto e alta prevalência entre as crianças brasileiras<sup>1</sup> e pode ser definida como uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas e história de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, que variam ao longo do tempo e em intensidade, associados a limitação variável do fluxo expiratório<sup>2</sup>. Já a rinite, apresenta-se como uma inflamação da mucosa de revestimento nasal, caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes sintomas: obstrução nasal, rinorreia, espirros, prurido e hiposmia<sup>3</sup>. Asma e rinite são condições que se encontram muitas vezes associadas em crianças e estima-se que 60 a 80% das que possuem asma também apresentem sintomas de rinite<sup>4,5</sup>.

O Brasil encontra-se entre os países com as maiores prevalências de asma do mundo<sup>6</sup>. O Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC), desenvolvido a partir de 1990 com o objetivo de padronizar a avaliação da prevalência e gravidade da asma, rinite e eczema em crianças em diferentes populações<sup>7</sup>, mostrou uma prevalência média de 24,3% de asma em crianças entre 6 e 7 anos nos centros brasileiros pesquisados<sup>8</sup>. Na Região Sul, a prevalência de asma foi de 20,6%, e dessas crianças, 6,8% apresentavam asma grave<sup>8</sup>. Com relação à prevalência de rinite, o Brasil apresentou uma taxa de 25,7% e, no Sul do país, de 19,3%, sendo 14% desses casos considerados rinite grave, interferindo nas atividades diárias das crianças<sup>8</sup>. As taxas de prevalência de asma no mundo avaliadas em diversos centros através do ISAAC mostraram uma relação concordante com as taxas de prevalência de rinite<sup>6,9</sup>.

Tanto a asma quanto a rinite podem ter um impacto significativo em vários aspectos da vida das pessoas<sup>10</sup>. Entre estes aspectos, pode-se destacar o comprometimento do nível de atividade física que aparece alterado em crianças com asma<sup>11,12</sup>, podendo resultar em maior risco de sobrepeso<sup>13</sup>, sintomas emocionais<sup>11</sup> e outras consequências, afetando a saúde da população. Alguns estudos têm evidenciado uma diminuição dos níveis de atividade física em crianças asmáticas<sup>11,12</sup>. Estas relatam menos atividades físicas do que as não asmáticas e a presença de asma aparece como o preditor mais forte de atividades físicas diminuídas, apresentando-se como uma barreira significativa ao exercício<sup>11</sup>. As atividades físicas de lazer, como brincadeiras ao ar livre com amigos e andar de bicicleta, são afetadas de forma similar com uma diminuição do tempo dedicado a elas

quando comparado ao tempo de atividades físicas de lazer em crianças saudáveis<sup>12</sup>.

A escassez de estudos que avaliam a preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física e o nível de atividade física em crianças que apresentam asma e/ou rinite destaca a importância desta avaliação, considerando que a associação entre as duas apresenta uma alta prevalência<sup>4,5</sup>. Conhecer o padrão de atividade física destas crianças pode servir para otimizar medidas de intervenção, contribuindo para o desenvolvimento de hábitos saudáveis, uma vez que crianças que não tiverem experiências agradáveis relacionadas à atividade física desde cedo, terão mais dificuldades em manter níveis saudáveis de atividade física quando adultos<sup>11</sup>. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física e o nível de atividade física de crianças de 6 a 7 anos com sintomas de asma e/ou rinite em um município do Sul do Brasil.

## Métodos

Foi realizado um estudo observacional de delineamento transversal com crianças aos 6-7 anos de idade da cidade de Palhoça, Santa Catarina, participantes do projeto Coorte Brasil Sul<sup>14</sup>.

No município havia 1.900 crianças matriculadas que cumpriam os critérios de inclusão, entretanto somente 1.270 crianças participaram do estudo, cujos pais ou responsáveis legais assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foi aplicado um questionário estruturado e previamente testado em um estudo piloto, que contém perguntas referentes ao período gestacional e primeiros dois anos de vida da criança, bem como ao período atual da criança<sup>14</sup>. O período de coleta com aplicação dos questionários ocorreu do final do mês de novembro de 2015 ao final do mês de julho de 2017, o qual foi realizado por agentes comunitárias de saúde capacitadas para a aplicação dos questionários, os quais foram respondidos pelas mães ou o principal cuidador da criança nas residências.

Como critério de inclusão as crianças deveriam estar regularmente matriculadas nas escolas públicas e privadas do município de Palhoça, e ter nascido no ano de 2009. Considerou-se perda, crianças cujas mães ou o principal cuidador não foram encontrados em casa após três visitas, incluindo uma no fim de semana, assim como aqueles que se recusaram a

assinar o TCLE, e foram excluídas as crianças cujos questionários estivessem incompletos ou com erros no preenchimento<sup>14</sup>.

A seleção da amostra para o presente estudo foi feita por amostragem probabilística aleatória. O tamanho da amostra foi calculado no programa Lee do Laboratório de Epidemiologia e Estatística da Faculdade de Medicina da USP<sup>15</sup>. Os dados levaram em consideração a diferença encontrada na pontuação do *Netherlands Physical Activity Questionnaire* entre os grupos “com sintomas de asma e/ou rinite” e “sem sintomas de asma e/ou rinite” em um projeto piloto com avaliação de 40 crianças. Considerando nível de confiança de 95%, poder de 80% para aferir uma diferença entre as médias de 0,20 e desvio padrão de 0,60, estimou-se um tamanho amostral de 141 crianças para cada grupo, totalizando 282 crianças. Os dados referentes às 282 crianças selecionadas como parte da amostra foram extraídos do banco de dados da Coorte Brasil Sul<sup>14</sup>.

A avaliação das crianças em relação à presença de sintomas de asma e de rinite foi realizada através do questionário ISAAC, que se apresenta dividido em módulos e foi previamente traduzido para o português e validado no Brasil<sup>16,17</sup>, sendo utilizado em estudos epidemiológicos de prevalência de asma e doenças alérgicas em crianças e adolescentes.

O módulo referente a asma, validado no Brasil por Solé e cols.<sup>16</sup>, contém oito questões relacionadas aos sintomas, gravidade da doença e seu diagnóstico. São considerados indivíduos com sintomas de asma atual aqueles que responderam afirmativamente à questão que interroga sobre a presença de sibilo nos últimos 12 meses. Validado no Brasil por Vanna e cols.<sup>17</sup>, o módulo sobre rinite contém seis questões relativas aos sintomas da rinite, rinoconjuntivite alérgica e formas mais graves de rinite. Respostas positivas à questão sobre a presença de espirro, coriza e obstrução nasal nos últimos 12 meses demonstra a presença atual de sintomas de rinite.

Para avaliar a preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física e verificar o nível de atividade física, foi utilizado o *Netherlands Physical Activity Questionnaire* (NPAQ), desenvolvido com o objetivo de avaliar a prática de atividade física em crianças. O NPAQ é composto por sete questões através das quais os pais relatam as preferências das crianças com relação a determinadas atividades. Cada questão possui um escore que pode variar de 1 a 5 pontos. Para a opção menos ativa, pontua-se 1, e para opção mais ativa, pontua-se 5. O escore final é

formado pela somatória do escore de cada questão. A pontuação total pode variar de 7 a 35 pontos<sup>18</sup>.

Os dados foram tabulados utilizando o *software* Microsoft Excel®, e posteriormente analisados por meio do programa IBM SPSS Statistics versão 18.0. Os dados qualitativos como sexo e presença de asma e/ou rinite são apresentados na forma de frequências (simples e relativa), e os dados quantitativos como os comportamentos favoráveis à prática de atividade física e o nível de atividade física, em medidas de tendência central (média) e desvio padrão. Para verificar a associação entre as variáveis independentes e os comportamentos favoráveis à prática de atividade física e o nível de atividade física foi utilizado o teste *t* de Student. Para comparar os comportamentos favoráveis à prática de atividade física e o nível de atividade física entre os grupos “asma”, “rinite”, “asma e rinite” e “controle”, foi realizada a análise de variância (ANOVA uma via), seguida do teste post hoc de Tukey. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), sendo aprovado sob número CAAE 38240114.0.0000.5369. Todos os pais e/ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

## Resultados

O presente estudo avaliou 282 crianças. Pouco mais da metade das crianças avaliadas (50,4%, 142 crianças) era do sexo masculino, e metade delas não relatou nenhum sintoma relacionado a asma e rinite. Sintomas de rinite foram os mais prevalentes, presentes em 20,2% (57) das crianças. A associação de sintomas de asma e rinite foi constatada em 17,7% (50) das crianças, e a presença isolada de sintomas de asma em 12,1% (34). A maioria das crianças que apresentaram apenas sintomas de asma eram do sexo masculino (61,8%-21 crianças) conforme observado na Tabela 1. Os meninos também foram maioria no grupo de crianças com apenas sintomas de rinite (52,6%-30 crianças) e no grupo com associação de sintomas de asma e rinite (54,0%-27 crianças).

Com relação à preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física (Tabela 2), a questão relacionada a gostar de praticar esportes como jogar bola e andar de bicicleta apresentou a maior pontuação média dentre as demais (3,98±1,23), en-

quanto a questão relacionada à falta de interesse por desenhar, pintar ou ver revistas apresentou a menor pontuação ( $2,00 \pm 1,32$ ). A média da pontuação total do questionário que se relaciona ao nível de atividade física foi de  $24,3 \pm 4,66$ .

Quando categorizadas as opções de resposta de cada questão em “sempre”, “quase sempre” e “tanto faz” para cada comportamento, a prevalência dos comportamentos favoráveis à prática de atividade física se apresenta como disposto na Tabela 3. A questão relativa a gostar de praticar esportes, como jogar bola e andar de bicicleta apresentou a maior frequência de respostas favoráveis à prática de atividade física, enquanto a questão referente a gostar de desenhar, pintar ou ver revistas apresentou a maior frequência

de respostas relacionadas ao comportamento considerado menos ativo.

A associação entre as características estudadas e a pontuação obtida em cada questão do NPAQ é demonstrada na Tabela 4, sendo que os grupos com maiores médias apresentaram preferências por comportamentos mais favoráveis à atividade física (Tabela 4).

As variáveis independentes estudadas não se mostraram estatisticamente associadas com maior pontuação nas questões relativas à preferência por brincar com outras crianças, à maior extroversão, à preferência por brincadeiras na rua ou pátio e a ser mais ativo fisicamente do que crianças da mesma idade. Os meninos apresentaram uma pontuação

**Tabela 1**

Características relacionadas ao sexo e à presença de sintomas de asma e rinite de crianças de 6 a 7 anos de uma cidade do Sul do Brasil

	Sintomas de Asma n (%)	Sintomas de Rinite n (%)	Sintomas de Asma e Rinite n (%)	Ausência de sintomas n (%)	Total
Feminino	13 (38,2)	27 (47,4)	23 (46,0)	77 (54,6)	140
Masculino	21 (61,8)	30 (52,6)	27 (54,0)	64 (45,4)	142
Total	34 (12,1)	57 (20,2)	50 (17,7)	141 (50,0)	282

**Tabela 2**

Pontuação das questões relacionadas aos comportamentos favoráveis à prática de atividade física do *Netherlands Physical Activity Questionnaire* (NPAQ) em crianças de 6 a 7 anos de uma cidade do Sul do Brasil

	Média	DP
Prefere brincar com outras crianças	3,87	$\pm 1,26$
Prefere brincadeiras agitadas como correr, subir em coisas, lutar, saltar e pular corda	3,72	$\pm 1,27$
Gosta de praticar esportes, como jogar bola e andar de bicicleta	3,98	$\pm 1,23$
É mais extrovertido, gosta de sair	3,74	$\pm 1,41$
Não se interessa por desenhar, pintar ou ver revistas	2,00	$\pm 1,32$
Prefere brincar na rua, no pátio	3,59	$\pm 1,33$
É mais ativo fisicamente em comparação às crianças de sua idade	3,43	$\pm 1,44$
Pontuação total (nível de atividade física)	24,3	$\pm 4,66$

significativamente maior com relação a preferência por brincadeiras agitadas ( $p = 0,02$ ) do que as meninas, o que também ocorreu na questão referente a gostar de praticar esportes ( $p = 0,01$ ). Na questão referente à falta de interesse por desenhar, os meninos apresentaram uma pontuação significativamente maior ( $p < 0,01$ ), assim como as crianças com sintomas de asma ( $p = 0,04$ ) e com sintomas de asma e rinite associados ( $p < 0,01$ ) quando comparadas às crianças sem sintomas. O nível de atividade física não apresentou diferença significativa em nenhuma categoria das variáveis independentes.

Quando comparada a pontuação de cada questão referente aos comportamentos favoráveis à prática de atividade física entre os grupos, observa-se que não houve diferença significativa em nenhuma das questões, com exceção da questão referente a gostar de desenhar, pintar ou ver revistas, como observado na Figura 1. As crianças com apenas sintomas de asma ( $p = 0,01$ ) e as crianças com sintomas de asma e de rinite ( $p = 0,003$ ) apresentaram uma pontuação significativamente maior que as crianças assintomáticas.

## Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar a preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física em crianças de 6 a 7 anos que apresentavam sintomas de asma e/ou rinite em um município do Sul do Brasil.

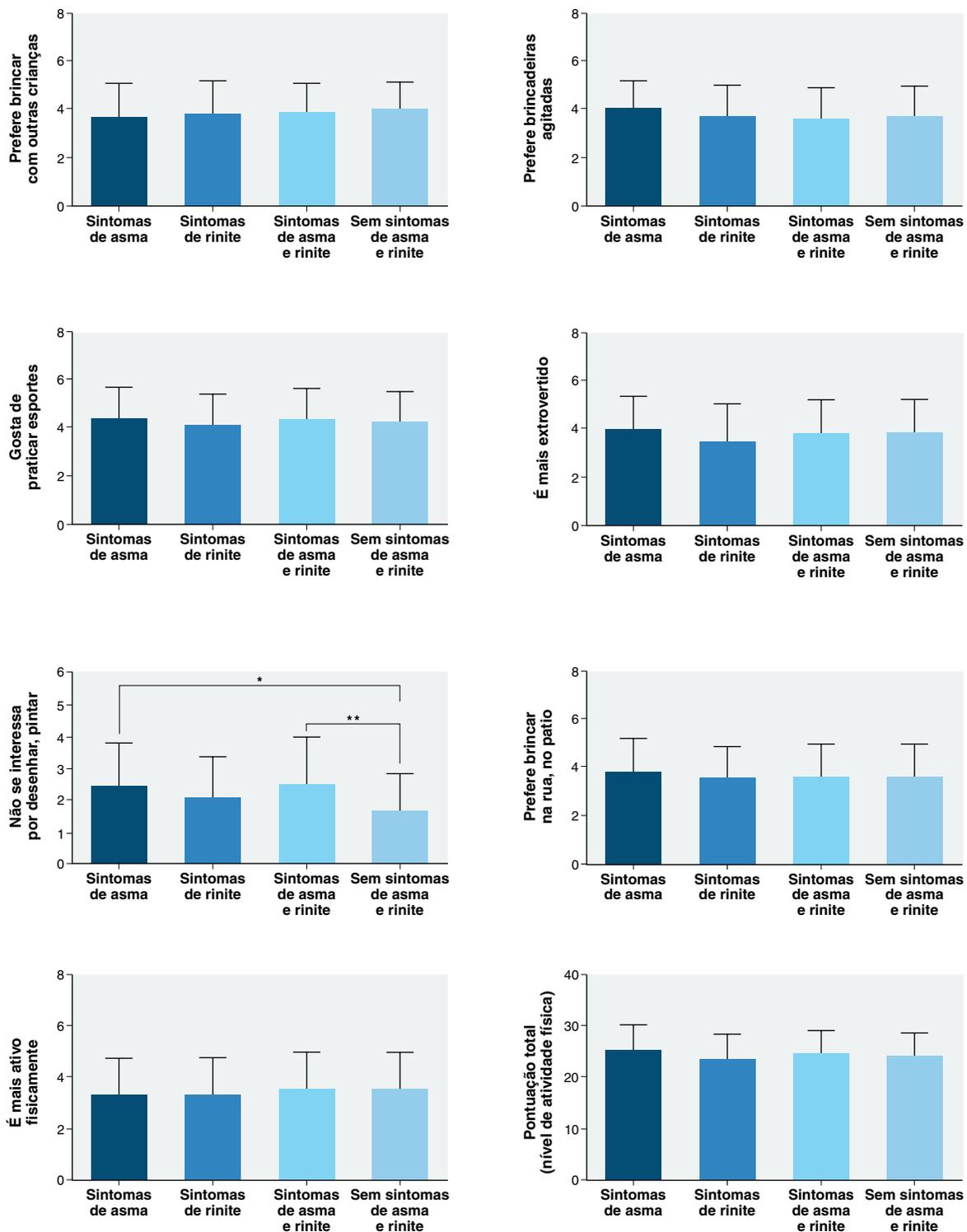
Dentre as crianças com sintomas, houve um predomínio de sintomas de rinite, cuja prevalência se apresentou semelhante à prevalência avaliada também através do ISAAC no Brasil (25,7%), e no Sul do país (19,3%) em 2006<sup>8</sup>. A prevalência de sintomas de asma encontrada neste estudo foi menor quando comparada à prevalência brasileira (24,3%) e à prevalência na Região Sul (20,6%)<sup>8</sup> em crianças de 6 a 7 anos. Valores semelhantes à prevalência no Brasil também foram encontrados em crianças da mesma faixa etária nas cidades de Curitiba (22,9%), Porto Alegre (23,5%) e São Paulo (21,3%)<sup>1</sup>.

Gostar de praticar esportes como jogar bola e andar de bicicleta foi o comportamento ativo mais relatado, quando avaliadas todas as crianças. No estudo de

**Tabela 3**

Prevalência de comportamentos favoráveis à prática de atividade física em crianças de 6 a 7 anos de uma cidade do Sul do Brasil

	Sempre ou quase sempre (1 ou 2) n (%)	Tanto faz (3) n (%)	Sempre ou quase sempre (4 ou 5) n (%)	
Preferem brincar sozinhos	42 (14,9)	56 (19,9)	184 (65,2)	Preferem brincar com outras crianças
Preferem brincadeiras calmas, como quebra-cabeça, cartas, massinha e brinquedos de encaixar	48 (17,0)	71 (25,2)	163 (57,8)	Preferem brincadeiras agitadas, como correr, subir em coisas, lutar, saltar e pular corda
Não gostam de praticar esportes	40 (14,2)	34 (12,1)	208 (73,8)	Gostam de praticar esportes, como jogar bola e andar de bicicleta
São mais introvertidos, quietos e gostam de ficar em casa	62 (22,0)	42 (14,9)	178 (63,1)	São mais extrovertidos, gostam de sair
Gostam de desenhar, pintar ou ver revistas	210 (74,5)	28 (9,90)	44 (15,6)	Não se interessam por desenhar, pintar ou ver revistas
Preferem brincar dentro de casa ou da escola	55 (19,5)	77 (27,3)	150 (53,2)	Preferem brincar na rua, no pátio
São menos ativos fisicamente em comparação às crianças da sua idade	79 (28,0)	62 (22,0)	141 (50,0)	São mais ativos fisicamente em comparação às crianças de sua idade



**Figura 1**

Comparação entre a pontuação das perguntas do *Netherlands Physical Activity Questionnaire* (NPAQ) entre os grupos de crianças com apenas sintomas de asma, crianças com apenas sintomas de rinite, crianças com sintomas de asma e rinite, e crianças assintomáticas em uma cidade do Sul do Brasil

Valores de p obtidos pela ANOVA oneway, seguida do teste post hoc de Tukey. \* p= 0,019. \*\* p= 0,003.

**Tabela 4**

Análise de associação entre a pontuação das perguntas do *Netherlands Physical Activity Questionnaire* (NPAQ) e características das crianças de 6 a 7 anos de uma cidade do Sul do Brasil

	Nível de atividade física (Pontuação total)		Preferência por brincadeiras agitadas		Gosta de praticar esportes		Maior extroversão		Falta de interesse por desenhar		Preferência por brincadeiras na rua, pátio		É mais ativo fisicamente do que outras crianças da mesma idade		Preferência por brincadeiras com outras crianças		
	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	
<b>Sexo</b>																	
Feminino	23,9 (4,75)	0,15	3,54 (1,28)	0,02	3,79 (1,22)	0,01	3,89 (1,37)	0,07	1,73 (1,16)	< 0,01	3,56 (1,31)	0,72	3,50 (1,45)	0,39	3,91 (1,18)	0,61	
Masculino	24,7 (4,55)		3,89 (1,23)		4,17 (1,22)		3,59 (1,44)		2,27 (1,41)		3,62 (1,36)		3,35 (1,43)		3,83 (1,34)		
<b>Sintomas de asma</b>																	
Sim	25,1 (5,17)	0,27	4,03 (1,14)	0,12	4,06 (1,25)	0,70	3,91 (1,37)	0,45	2,44 (1,37)	0,04	3,79 (1,36)	0,34	3,26 (1,46)	0,48	3,65 (1,41)	0,27	
Não	24,2 (4,59)		3,67 (1,28)		3,97 (1,23)		3,72 (1,42)		1,94 (1,30)		3,56 (1,33)		3,45 (1,43)		3,90 (1,24)		
<b>Sintomas de rinite</b>																	
Sim	23,6 (4,94)	0,21	3,70 (1,26)	0,92	3,86 (1,21)	0,40	3,42 (1,60)	0,05	2,05 (1,34)	0,75	3,53 (1,32)	0,67	3,30 (1,46)	0,45	3,79 (1,37)	0,59	
Não	24,5 (4,59)		3,72 (1,27)		4,01 (1,24)		3,82 (1,35)		1,99 (1,32)		3,61 (1,34)		3,46 (1,43)		3,89 (1,23)		
<b>Sintomas de asma e rinite</b>																	
Sim	24,7 (4,60)	0,47	3,58 (1,31)	0,40	4,06 (1,25)	0,62	3,76 (1,43)	0,91	2,46 (1,54)	< 0,01	3,58 (1,37)	0,94	3,48 (1,46)	0,76	3,84 (1,21)	0,85	
Não	24,2 (4,68)		3,75 (1,26)		3,97 (1,23)		3,74 (1,41)		1,91 (1,25)		3,59 (1,33)		3,41 (1,43)		3,88 (1,27)		

Valores de p obtidos pelo teste *t* de amostras independentes. DP = desvio padrão.

Bielemann e cols.<sup>19</sup>, que avaliou os comportamentos relacionados à prática de atividade física em crianças de 4 a 11 anos da cidade de Pelotas (RS), a questão referente a este comportamento apresentou 87,5% de respostas favoráveis à prática de atividade física, enquanto a questão referente a gostar de desenhar, pintar ou ver revistas apresentou 75,3% de respostas relacionadas ao comportamento considerado menos ativo, sendo respectivamente as questões com maior e menor pontuação, apresentando o mesmo padrão do presente estudo.

O nível de atividade física, avaliado a partir da pontuação total do NPAQ, não apresentou diferença significativa entre os grupos avaliados. Nenhuma diferença entre o nível de atividade física em crianças com 4 a 5 anos de idade com e sem sintomas de asma também foi observada por Eijkemans e cols.<sup>20</sup>. De modo similar, uma metanálise recentemente publicada demonstrou não haver evidência de que crianças e adolescentes com e sem asma tenham níveis diferentes de atividade física quando esta foi medida objetivamente por acelerômetros<sup>21</sup>. Apesar destes achados, em alguns estudos a asma tem sido associada a um menor nível de atividade física<sup>11,12</sup> e a uma alteração na capacidade física em crianças<sup>22</sup>. Quando avaliadas com o teste de caminhada de seis minutos, crianças com asma moderada a grave percorreram uma distância significativamente menor que os valores preditos para controles saudáveis, sendo o estilo de vida sedentário o principal fator a influenciar a distância percorrida<sup>22</sup>. Em estudo realizado por Glazebrook e cols.<sup>11</sup>, quando questionadas sobre atividades físicas nas últimas 24 horas, crianças com asma relataram menos atividades do que as não asmáticas, apesar de apresentarem uma quantidade similar de atividades sedentárias no mesmo período. Entretanto, o sedentarismo pode não estar tão relacionado à asma como se imagina. Matsunaga e cols.<sup>23</sup> mostraram que 54% das crianças com asma avaliadas por meio de questionários quanto ao nível de atividade foram classificadas como muito ativas, e apenas 29% como sedentárias.

No presente estudo não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos comportamentos apresentados, com exceção da questão referente a gostar de desenhar, pintar ou ver revistas. As crianças com sintomas de asma associados ou não a sintomas de rinite apresentaram menor interesse por desenhar quando comparadas às crianças assintomáticas. Divergindo dos achados encontrados no presente estudo, Poongadan e cols.<sup>24</sup> verificaram que com-

portamentos sedentários, como assistir televisão e jogar *videogame*, se mostraram fortemente associados à presença de sintomas de asma. No estudo de Arvanniti e cols.<sup>25</sup>, nas crianças que passavam mais de duas horas por dia assistindo televisão ou jogando *videogame*, houve uma prevalência significativamente maior de sintomas de asma do que entre aquelas que permaneciam menos de duas horas em frente à televisão. Outro fator que também pode estar associado à diminuição da atividade física nas crianças asmáticas é a restrição das atividades pelos pais<sup>11,26</sup>. A maioria dos pais acredita que a asma seja uma barreira para realização de atividade física pelos filhos<sup>11</sup> e algumas mães admitem impor restrições, acreditando que as atividades possam piorar os sintomas da asma<sup>26</sup>. Esse comportamento pode desencorajar as crianças, contribuindo para que elas sejam menos ativas<sup>26</sup>. As crianças com sintomas de asma do presente estudo possivelmente tenham menor interesse por comportamentos menos ativos como desenhar, por serem estimuladas à prática de atividade física por profissionais de saúde ou pais e professores orientados sobre a importância do exercício no controle da asma, entretanto estes fatores não foram objetivamente avaliados.

Os resultados conflitantes com os encontrados na literatura podem ter ocorrido, pois o presente estudo não avaliou o grau de controle da doença. Gazzotti e cols.<sup>27</sup> mostraram em seu estudo que crianças de 12 anos com asma não controlada apresentaram um maior impacto da doença nas atividades diárias e no esforço físico quando comparadas àquelas com asma controlada. Outra hipótese a ser considerada consiste no fato de que as crianças com asma podem ter se exercitado mais para um maior cuidado com a saúde, como também as crianças com um maior nível de atividade física possam apresentar sibilos pela presença de broncoespasmo induzido pelo exercício<sup>28</sup>. O broncoespasmo induzido pelo exercício está fortemente relacionado à presença de asma e dos seus sintomas e também pode acontecer em pacientes que apresentam rinite na ausência de asma<sup>29</sup>.

O presente estudo apresenta algumas limitações. O nível de atividade física não pôde ser mensurado objetivamente com pedômetros ou acelerômetros, estes últimos considerados padrão ouro. O instrumento utilizado no presente estudo, apesar de possuir uma capacidade de predição do nível de atividade física baixa, apresenta uma correlação com o padrão ouro similar ao apresentado por outros questionários<sup>18</sup>. Além disso, o NPAQ é uma ferramenta validada para

o uso na população brasileira, sendo um dos poucos disponíveis para avaliação da faixa etária incluída neste estudo.

Em síntese, este estudo não demonstrou relação entre o nível de atividade física e a presença de sintomas de asma e rinite nas crianças avaliadas. O único comportamento que apresentou diferença significativa entre os grupos foi a preferência por desenhar, pintar ou ver revistas, sendo esta menor nas crianças com sintomas de asma associados ou não a sintomas de rinite. Futuros estudos com uma avaliação objetiva do nível de atividade física nesses grupos são necessários, e devem considerar uma avaliação mais global destas crianças, atentando-se para a gravidade e o controle da doença, bem como o estímulo à prática de atividade física por parte de pais, profissionais de saúde e professores.

## Referências

- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):114-25.
- Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/documents/4Gina> 2017. Acessado em: 07/07/2007.
- Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial. III Consenso Brasileiro sobre Rinites. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;75(6):1-52.
- Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H, Atsuta J, Iguchi K. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):517-22.
- Hamouda S, Karila C, Connault T, Scheinmann P, de Blic J. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(5):761-6.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62:758-66.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6.
- Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009;64:123-48.
- Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of Life in Allergic Rhinitis and Asthma: A Population-based Study of Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1391-96.
- Glazebrook C, McPherson AC, Macdonald IA, Swift JA, Ramsay C, Newbould R, et al. Asthma as a barrier to children's physical activity: implications for body mass index and mental health. *Pediatrics*. 2006;118(6):2443-9.
- Kosti RI, Priftis KN, Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Grigoropoulou D, Lentzas Y, et al. The association between leisure-time physical activities and asthma symptoms among 10- to 12-year-old children: the effect of living environment in the PANACEA study. *J Asthma*. 2012;49(4):342-8.
- Sousa AW, Cabral AL, Martins MA, Carvalho CR. Daily physical activity in asthmatic children with distinct severities. *J Asthma*. 2014;51(5):493-7.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE Cidades: Santa Catarina, Palhoça. [Internet]. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=421190>; 2016.
- LEE. Laboratório de Epidemiologia e Estatística. Faculdade de Medicina da USP. [Internet]. Disponível em: <http://www.lee.dante.br>.
- Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1998;8(6):376-82.
- Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Sole D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(2):9-101.
- Bielemann RM, Reichert FF, Paniz VMV, Gigante DP. Validation of the Netherlands physical activity questionnaire in Brazilian children. *J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:45.
- Bielemann RM, Xavier MO, Gigante DP. Preferência por comportamentos favoráveis à prática de atividade física e nível de atividade física de crianças de uma cidade do sul do Brasil. *Cien Saude Colet*. 2014;19(7):2287-96.
- Eijkemans M, Mommers M, de Vries SI, van Buuren S, Staffeu A, Bakker I, et al. Asthmatic Symptoms, Physical Activity, and Overweight in Young Children: A Cohort Study. *Pediatrics*. 2008;121(3):666-72.
- Cassim R, Koplin JJ, Dharmage SC, Senaratna BC, Lodge CJ, Lowe AJ, et al. The difference in amount of physical activity performed by children with and without asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2016;53(9):882-92.
- de Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MC. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):250-7.
- Matsunaga NY, Oliveira MS, Morcillo AM, Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Toro AADC. Physical activity and asthma control level in children and adolescents. *Respirology*. 2017;22(8):1643-8.
- Poongadan MN, Gupta N, Kumar R. Lifestyle factors and asthma in India - a case-control study. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(2):104-8.
- Arvaniti F, Priftis KN, Papadimitriou A, Yiallourou P, Kapsokefalou M, Anthracopoulos MB, et al. Salty-snack eating, television or video-game viewing, and asthma symptoms among 10- to 12-year-old children: the PANACEA study. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(2):251-7.
- Dantas FMNA, Correia MAV, Silva AR, Peixoto DM, Sarinho ESC, Rizzo JA. Mothers impose physical activity restrictions on their asthmatic children and adolescents: an analytical cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:287.
- Gazzotti MR, Nascimento AO, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Level of asthma control and its impact on activities of daily living in asthma patients in Brazil. *J Bras. Pneumol*. 2013; 39: 532-8.
- Ownby DR, Peterson EL, Nelson D, Joseph CC, Williams LK, Johnson CC. The relationship of physical activity and percentage of body fat to the risk of asthma in 8- to 10-year-old children. *J Asthma*. 2007;44:885-9.
- Caillaud D, Horo K, Baiz N, Banerjee S, Charpin D, Lavaud F, et al. Exercise-induced bronchospasm related to different phenotypes of rhinitis without asthma in primary schoolchildren: the French Six Cities Study. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(6):858-66.

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

Correspondência:

Aline Daiane Schlindwein

E-mail: [alineds10@yahoo.com.br](mailto:alineds10@yahoo.com.br)

# Molecular diagnosis and immunotherapy selection in a Portuguese population sensitized to grass and olive pollens

*Diagnóstico molecular e seleção de imunoterapia numa população portuguesa sensibilizada ao pólen de gramíneas e de oliveira*

Joana Cosme<sup>1</sup>, Amélia Spínola Santos<sup>1</sup>, Manuel Branco Ferreira<sup>1,2</sup>,  
Manuel Pereira Barbosa<sup>1,2</sup>, Maria Conceição Pereira Santos<sup>2,3</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** *Phleum pratense* (*Phl p*) and *Olea europaea* (*Ole e*) are common allergenic pollen. **Objectives:** To describe the sensitization patterns to *Phl p* and *Ole e* allergens in a subset of allergic rhinitis patients with positive skin prick tests (SPTs) to these pollens and compare the allergen immunotherapy (AIT) choice before and after determination of molecular components. **Methods:** Candidates to pollen immunotherapy with positive SPTs to both *Phl p* and *Ole e* were recruited. All of them underwent an SPT with a panel of aeroallergens and measurements of serum specific IgE (sIgE) to *Phl p*, *Ole e*, Phl p1, Phl p5, Phl p7, Phl p12, Ole e1, Ole e7, and Bet v2. **Results:** Forty adults were included. Of these, 83% and 65% were sIgE-positive to *Phl p* and *Ole e*, using the 0.35 kUA/L and 0.70 kUA/L cut-offs, respectively. Moreover, 42.5% of patients had positive sIgE to Phl p1 and/or Phl p5, 2.5% only to Ole e1, and 47.5% to both (0.35 kUA/L cut-off). By increasing the cut-off to 0.7 kUA/L, 55% of patients were sensitized to Phl p1 and/or Phl p5, and no patient was sensitized only to Ole e1. After component-resolved diagnosis, AIT choice was changed in 15 (37.5%) patients, with a decrease in the number of prescriptions of AIT with both grass and olive pollens and with olive alone, together with an increase in the prescriptions of AIT with grass pollen alone. **Conclusion:** Genuine sensitization to *Olea europaea* was reduced, and the sensitization patterns were heterogeneous. Knowledge of pattern of sensitization to molecular components changed immunotherapy prescription in more than one third of the patients.

**Keywords:** Allergic rhinitis, component resolved diagnosis, grass pollen, immunotherapy, olive tree pollen.

## RESUMO

**Introdução:** Os polens de *Phleum pratense* (*Phl p*) e de *Olea europaea* (*Ole e*) são fontes alergênicas comuns. **Objetivos:** Descrever os padrões de sensibilização aos alergênicos destes dois polens num subconjunto de pacientes com rinite alérgica polínica e comparar a escolha de imunoterapia, antes e depois da determinação de alergênicos moleculares para *Phl p* e *Ole e*. **Métodos:** Foram recrutados candidatos para imunoterapia com polens, com testes cutâneos positivos para *Phl p* e *Ole e*. Todos realizaram um painel de testes em picada a aeroalergênicos e determinação de IgE séricas específicas para *Phl p*, *Ole e*, rPhl p1, rPhl p5, rPhl p7, rPhl p 12, rOle e 1, nOle e 7, rBet v2. **Resultados:** Foram incluídos 40 adultos. Em relação à sIgE para *Phl p* e *Ole e*, 83% e 65% dos pacientes apresentaram positividade para ambos, usando o *cut-off* de 0,35 kUA/L e 0,70 kUA/L, respectivamente. A positividade para Phl p1 e/ou Phl p 5 foi encontrada em 42,5%, para Ole e 1 apenas em 2,5%, enquanto 47,5% apresentaram sIgE positivo para ambos (*cut-off* corte de 0,35 kUA/L). Aumentando o *cut-off* para 0,7 kUA/L, 55% foram sensibilizados para Phl p1 e/ou Phl p5, nenhum paciente foi sensibilizado apenas para Ole e 1. Após a determinação dos alergênicos para os componentes moleculares, a escolha de imunoterapia foi alterada em 15 (37,5%) pacientes, com uma diminuição no número de vacinas para *Phleum* + *Olea e* apenas para *Olea e* e um aumento na prescrição de vacinas para *Phleum*. **Conclusão:** A sensibilização genuína do *Olea europaea* foi reduzida e os padrões de sensibilização foram heterogêneos. O conhecimento da sensibilização aos componentes moleculares dos alergênicos mudou a prescrição de imunoterapia em mais de um terço dos pacientes.

**Descritores:** Rinite alérgica, diagnóstico por componentes moleculares, pólen de gramíneas, imunoterapia, pólen de oliveira.

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

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

3. Unidade de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina, Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa - Lisboa, Portugal.

Submitted: 12/27/2020, accepted: 03/27/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):169-78.

## Introduction

Grasses, such as timothy grass (*Phleum pratense* [*Phl p*]), and olive tree (*Olea europaea* [*Ole e*]) are common sources of allergenic pollen in Mediterranean countries<sup>1-4</sup> that share cross-reactivity panallergens.<sup>3,5</sup> In Portugal, these pollens are highly allergenic and have overlapping pollination periods from May to June. Therefore, in patients with allergic rhinitis (AR), a careful history, despite being important, is not enough to a precise identification of the clinically relevant sensitizers, especially when we consider prescribing immunotherapy.<sup>6,7</sup> Component resolved diagnosis (CRD) is, for this reason, essential to allow the identification of the allergenic molecules involved in the etiological process of allergic diseases, to establish the individual reactivity profile of each patient, and to identify the relevant sensitizers (genuine or primary sensitization) and cross-reactivity patterns.<sup>3,8-10</sup>

Molecular and biochemical characterization of *Phl p* and *Ole e* has revealed several relevant allergen components. For *Phl p*, Phl p1 (beta-expansin) and Phl p5 (a probable ribonuclease) are the most common genuine sensitization allergens, whereas *Ole e*1 (trypsin inhibitor) is considered the most common for *Ole e*.<sup>3,5</sup> Cross-reactive panallergens found across many species of plants are also relevant: profilin (Phl p12) and polcalcin (Phl p7) for *Phl p*, and nonspecific lipid transfer protein (LTP) *Ole e*7 for olive tree pollen.<sup>3,5,9</sup>

In Spain, some authors<sup>6,8-10</sup> have already characterized the sensitization patterns to the major grass and olive pollen allergens using CRD in adults and children with seasonal AR. These authors also determined how this knowledge affected physicians' selection of allergen immunotherapy (AIT).

In Portugal, no study has been developed yet in order to identify our national *Phl p* and *Ole e* molecular sensitization patterns. Therefore, the aim of this study was to describe the frequency and the molecular sensitization patterns of a sample of Portuguese AR patients sensitized to pollens and to compare AIT selection based on two methodologies: patients' specific IgE (sIgE) to *Phl p* and *Ole e* whole extracts and sIgE to *Phl p* and *Ole e* molecular allergens (Phl p1, Phl p5, Phl p7, Phl p12, *Ole e*1, *Ole e*7). Additionally, we also aimed to investigate the presence of cross-reactivity by determining the levels of sIgE positivity to Bet v2 (profilin). This profilin is a minor allergen from birch pollen and is also involved in pollen-pollen and pollen-food cross-reactivity,<sup>11</sup> but

few data have been published regarding its frequency in the Mediterranean countries.

We believe that these data contribute to improving our knowledge of sensitization patterns in Portuguese AR patients and allows us to compare our results with those from our neighboring country, Spain.

## Materials and methods

### Patients and study design

Patients were recruited from an outpatient clinic, in Lisbon, Portugal, during the first 3 months of 2017. All patients had a medical consistent diagnosis of seasonal moderate-to-severe AR according to the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) classification,<sup>12</sup> with or without associated asthma or conjunctivitis, and clinically related to grass and olive pollinosis. Asthma was classified according to 2018 Global Initiative for Asthma (GINA) criteria.<sup>13</sup> All patients had positive skin-prick test (SPT) results to both *Phl p* and *Ole e* pollens and had indication for AIT according to their attending allergy specialist. This indication was also revised by two of the authors according to patients' clinical history and laboratory results (sIgE to *Phl p* and *Ole e* extracts and molecular allergens) and following the recommendations for AIT established by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).<sup>14</sup> Exclusion criteria were pregnancy, age less than 18 years, previous AIT, or any contraindications for AIT. Patients' demographic, clinical and laboratory data were collected during normal practice. Serum samples were obtained after written informed consent. The study was approved by the Ethical Boards of Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte/Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

### Skin prick tests

SPTs were performed as described by the EAACI guidelines.<sup>15</sup> All patients underwent SPT with a panel of allergens: dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei*, *Lepidoglyphus destructor*, *Blomia tropicalis*, *Glycyphagus domesticus*, *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*), pollens (wild grass mixture, grown grass mixture, *Phleum pratense*, *Parietaria judaica*, *Olea europaea*, *Artemisia vulgaris*, *Plantago lanceolata*, plane tree), molds (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*), cat and dog epithelia, Pho d2 (palm tree profiling extract), and

Pru p3 (peach LTP extract), all from Bial-Aristegui®. Histamine (10 mg/mL) and a 0.9% saline solution were used as positive and negative controls, respectively. Wheals with a mean diameter > 3 mm compared to the negative control were considered positive, but as this study was related to choices of AIT with grass and/or olive pollen, we chose to include only patients that had SPT wheals for these pollens at least 6 mm greater than the negative control, to ensure a stronger sensitization criterion.

### **Determination of sIgE levels**

We evaluated serum levels of sIgE to *Phl p* and *Ole e* whole extracts and to molecular allergens for *Phl p* (*Phl p*1, *Phl p*5, *Phl p*7, *Phl p*12), *Ole e* (*Ole e*1 and *Ole e*7) and *Betula verrucosa* (*Bet v*2). These assessments were performed using the ImmunoCAP® system according to manufacturer's instructions (ThermoFisher Scientific, Uppsala, Sweden). For further analysis, we considered two cut-off values for sIgE ( $\geq 0.35$  kU/L and  $\geq 0.70$  kU/L).

### **AIT selection**

Considering clinical data, SPT results, and the different laboratory results, two of the authors reached a consensus on the indication and composition of AIT for each patient. To make this choice, the authors considered both the clinical data and the SPT results of each patient. Besides this, on a first stage the results of the sIgE to *Phl p* and *Ole e* whole extracts were considered; while, on a second stage, the authors looked at the results of the sIgE to *Phl p* and *Ole e* molecular allergens. Based on this, one of four AIT options was chosen for each patient: AIT with grass pollen, AIT with olive pollen, AIT with both allergens, or no AIT in patients with sIgE < 0.70 kU/L.

### **Statistical analysis**

A descriptive analysis of the demographic and clinical characteristics of the study population was performed. For SPT diameters and sIgE values, median and interquartile range were presented. The number and percentage of patients were used to describe categorical variables. The Spearman's rho correlation index was used to find correlations between in vivo and in vitro tests. A p-value of less than 0.05 was considered significant. Data was compared using GraphPad Prism v5.01 (GraphPad Software Inc.).

## **Results**

### **Clinical and demographical data**

Demographical and clinical data of the studied population are shown in Table 1. Forty patients (65% female, mean±SD age 42.8±16.3 years) were included. All patients had moderate-to-severe rhinitis, according to the ARIA classification<sup>12</sup>, and 10 (25%) had asthma. Of these, 40% had mild persistent asthma, according to 2018 GINA guidelines<sup>13</sup>. The median diameter of the SPT was 11 [9-14.3] mm for *Phl p* extract and 9 [8-12] mm for *Ole e* pollen extract. Conjunctivitis was the most common comorbidity (n=25; 62.5%), and 10 (25%) patients had concomitant asthma. House dust mites were the most frequent co-sensitizations, found in 29 (72.5%) patients.

### **In vitro sensitization to *Phl p* and *Ole e* whole extracts and molecular allergens**

Table 2 shows the results of the different studied sIgE specificities (sIgE to *Phl p* and *Ole e* whole extracts, sIgE to *Phl p* and *Ole e* molecular allergens, and sIgE to *Bet v* 2), according to the two different cut-offs used.

Considering the 0.35 kUA/L cut-off, 33 (82.5%) patients tested positive to *Phl p* and *Ole e*, while six (15%) tested positive only to *Phl p*, and one (2.5%) only to *Ole e*. Despite being SPT-positive to both *Phl p* and *Ole e* extracts ( $\geq 6$  mm), one patient was sIgE-positive to neither *Phl p* nor *Ole e*. With the 0.70 kUA/L cut-off, the number of patients who tested positive to both *Phl p* and *Ole e* decreased to 26 (65%), and the number of those positive only to *Phl p* increased to 12 (30%). One (2.5%) patient was sIgE-positive only to *Ole e*, and one (2.5%) was positive to neither *Phl p* nor *Ole e*.

Some differences between the two cut-off values were also observed for the genuine sensitization allergens *Phl p*1, *Phl p*5, and *Ole e*1 (Table 3). Using the 0.35 kUA/L cut-off value, 17 (42.5%) patients were positive only to *Phl p*1 and/or *Phl p*5, one (2.5%) patient only to *Ole e*1, and 19 (47.5%) to the genuine sensitization allergens of both species. By increasing the cut-off value to 0.70 kUA/L, 22 (55%) patients were sensitized only to *Phl p*1 and/or *Phl p*5, 13 (32.5%) were sensitized to genuine sensitization allergens of both species, and no patient was sensitized only to *Ole e*1. For the 0.35 kUA/L cut-off, all patients were positive both to *Phl p*5 and *Phl p*1. For the 0.70 kUA/L cut-off, one patient had sensitivity to *Phl p*5 but not to *Phl p*1.

Regarding the cross-reactivity allergens, 8-12.5% of patients were sensitized to profilins, 10% to polcalcin, and 5-7.5% to LTP (depending on the two cut-offs of positivity used), as shown in Table 2.

Five (12.5%) patients had positive sIgE values for Bet v 2, all of them with sIgE values above 0.7 kUA/L.

Four of these patients were also sensitized to Phl p12 (Table 2).

There was a very strong correlation between sIgE values to *Phl p* and to Phl p1 (Spearman rho coefficient 0.89;  $p < 0.05$ ) and between sIgE levels to *Phl p* and to Phl p5 (Spearman rho coefficient 0.84;

**Table 1**

Characteristics of the studied population

Demographic and clinical characteristics	
Characteristics	N° patients (%)
<b>Number of patients</b>	40 (100)
Age (years), mean±SD	42.8 ±16.3
Female	26 (65)
<b>Sensitization (according to SPT)</b>	
<i>Phleum pratense</i>	
Wheal diameter 6-10 mm	17 (43)
Wheal diameter ≥ 11 mm	23 (58)
<i>Olea europaea</i>	
Wheal diameter 6-10 mm	28 (70)
Wheal diameter ≥ 11 mm	12 (30)
Other pollens	
Wild grass mixture	39 (98)
Grown grass mixture	37 (93)
<i>Parietaria judaica</i>	11 (28)
<i>Artemisia vulgaris</i>	9 (23)
<i>Plantago lanceolata</i>	16 (40)
Plane tree	15 (38)
Just grass and Olea pollens	10 (25)
Molds	5 (13)
Cat/dog epithelia	18 (45) / 8 (20)
Dust mites	29 (73)
Palm profilin (Pho d 2)	7 (18)
Peach LTP (Pru p 3)	4 (10)
<b>Allergic symptoms</b>	
Rhinitis (persistent moderate-to-severe)	40 (100)
Asthma (2018 GINA criteria <sup>13</sup> )	10 (25)
Intermittent	2 (5)
Mild persistent	4 (10)
Moderate persistent	3 (7.5)
Severe persistent	1 (2.5)
Conjunctivitis	25 (63)
Eczema	3 (8)
Food allergy symptoms	6 (15)

$p < 0.05$ ), as show in Figure 1a and 1b. The correlation between sIgE values to *Ole e* and to *Ole e1* was moderate (Spearman rho coefficient 0.45;  $p < 0.05$ ) (Figure 1c).

### Sensitization patterns

For molecular allergens sIgE results, several patterns of sensitization were found (Table 4). We found 14 different sensitization patterns with the cut-off point of 0.35 kUA/L, and 13 with the higher cut-off point ( $> 0.70$  kUA/L).

### AIT prescription

All the 40 patients in our study were considered by their allergy specialists, after reviewing clinical history and SPT results, to have indication to receive pollen AIT. The selection of the precise AIT changed after knowing the different laboratory results (Figure 2).

When considering only the results of sIgE to *Phl p* and *Ole e* whole extracts, the predominant immunotherapy choice was AIT with both grass and olive pollens ( $n=26$ ; 65%). In 12 (30%) patients the choice was only grass AIT and in 1 (2.5%) patient only

**Table 2**

Frequency and median levels of sIgE to *Phl p*, *Ole e*, and molecular allergens

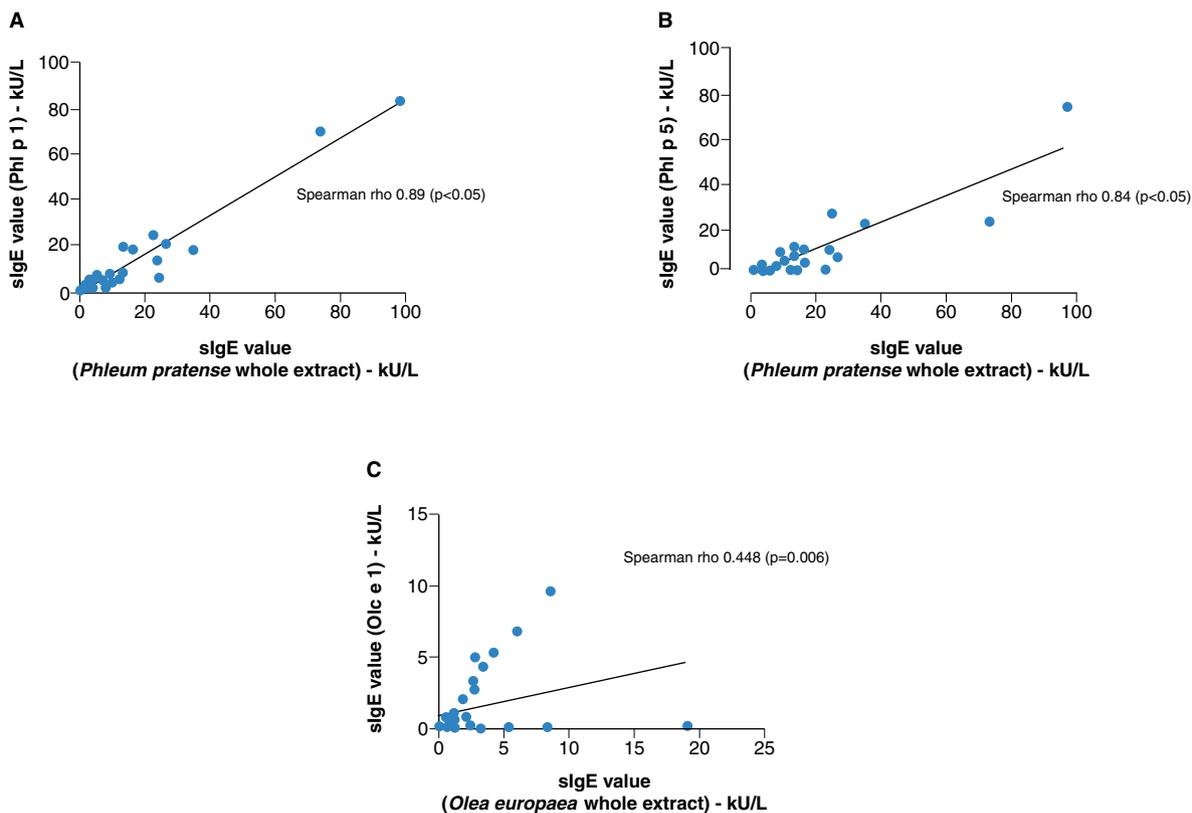
Parameters		Determination of sIgE								
		<i>Phl p</i>	<i>Ole e</i>	<i>Phl p1</i>	<i>Phl p5</i>	<i>Phl p7</i>	<i>Phl p12</i>	<i>Ole e1</i>	<i>Ole e7</i>	<i>Bet v 2</i>
sIgE $\geq 0.35$	Patients, n (%)	39 (97.5)	34 (85)	36 (90)	17 (42.5)	4 (10)	4 (10)	20 (50)	3 (7.5)	5 (12.5)
	Median [Q1-Q3]	4.6	1.5	3.9	5.9	2.5	0.9	2.1	9.6	1.6
	levels, kU/L	[2.1-12.7]	[0.9-3.3]	[1.9-7.3]	[3-8.9]	[1.9-7.8]	[0.7-1.3]	[0.7-4.5]	[5.1-22]	[1.3-4.5]
sIgE $\geq 0.70$	Patients, n (%)	38 (95)	27 (68)	34 (85)	18 (45)	4 (10)	3 (8)	13 (32.5)	2 (5)	5 (12.5)
	Median [Q1-Q3]	4.7	2.6	4.1	5.9	2.5	0.9	3.1	22.6	1.6
	levels, kU/L	[2.6-13]	[1.2-4.8]	[2.1-7.3]	[3-8.9]	[1.9-7.8]	[0.8-1.7]	[1.6-5.2]	[16.1-29.1]	[1.3-4.5]

sIgE = specific IgE; *Phl p* = *Phleum pratense*; *Ole e* = *Olea europaea*.

**Table 3**

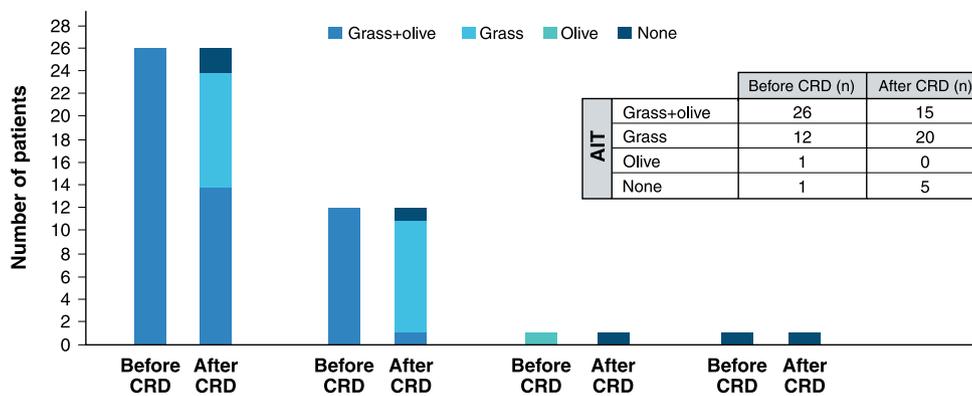
Frequency of patients with genuine sensitization to molecular allergens of *Phleum pratense* and *Olea europaea*

		<i>Phl p1</i> + <i>Phl p5</i>	<i>Phl p1</i>	<i>Phl p1</i> +	Only	Only	Only	None
		+ <i>Ole e1</i>	+ <i>Ole e1</i>	<i>Phl p5</i>	<i>Phl p1</i>	<i>Phl p5</i>	<i>Ole e1</i>	
sIgE $\geq 0.35$	n (%)	7 (17.5)	12 (30)	10 (25)	7 (17.5)	0 (0)	1 (2.5)	3 (7.5)
sIgE $\geq 0.70$	n (%)	4 (10)	9 (22.5)	13 (32.5)	8 (20)	1 (2.5)	0 (0)	5 (12.5)



**Figure 1**

Correlations - a) *Phleum pratense* whole extract sIgE and Phl p 1; b) *Phleum pratense* whole extract sIgE and Phl p 5; c) Between *Olea europaea* whole extract sIgE and Ole e 1



**Figure 2**

Allergen immunotherapy (AIT) selection before and after component resolved diagnosis (CRD)

olive AIT. No AIT was selected in one other patient (2.5%).

After knowing the results of sIgE to molecular allergens, the choice of AIT changed: AIT with both grass and olive tree pollens was selected in only 15 patients (37.5%), and AIT only with grass pollen

was the choice in 20 patients (50%). In five patients (12.5%), AIT was not recommended (Table 4).

Overall, these outcomes confirmed a change in AIT selection in 15 (37.5%) patients, with a decrease in the number of patients receiving olive immunotherapy (olive + grass or only olive AIT) while the number

**Table 4**

Cross table of sensitization patterns according to different sIgE cut-off values

Sensitization patterns		sIgE ≥ 0.35 cut-off				Total
		<i>Phl p</i>	<i>Ole e</i>	<i>Phl p + Ole e</i>	None	
sIgE ≥ 0.35 cut-off	Phl p1 + Ole e1	0	0	10	0	10
	Phl p1 + Phl p5 + Ole e1	0	0	5	0	5
	Phl p1 + Phl p5 + Ole e1 + Ole e7	0	0	1	0	1
	Phl p1 + Phl p5 + Phl p7 + Ole e1	0	0	1	0	1
	Phl p1 + Ole e1 + Ole e7	0	0	1	0	1
	Phl p1 + Phl p12 + Ole e1	0	0	1	0	1
	Phl p1 + Phl p5	2	0	6	0	8
	Phl p1	3	0	2	0	5
	Phl p1 + Phl p5 + Phl p12	0	0	2	0	2
	Phl p1 + Phl p7	0	0	1	0	1
	Phl p1 + Ole e7	0	0	1	0	1
	Ole e1 + Phl p12	0	1	0	0	1
	Phl p7	0	0	2	0	2
	None	1	0	0	0	1
	Total	6	1	33	0	40

Sensitization patterns		sIgE ≥ 0.70 cut-off				Total
		<i>Phl p</i>	<i>Ole e</i>	<i>Phl p + Ole e</i>	None	
sIgE ≥ 0.70 cut-off	Phl p1 + Ole e1	0	0	8	0	8
	Phl p1 + Phl p5 + Ole e1	0	0	3	0	3
	Phl p1 + Phl p5 + Ole e1 + Ole e7	0	0	1	0	1
	Phl p1 + Phl p12 + Ole e1	0	0	1	0	1
	Phl p1 + Phl p5	6	0	4	0	10
	Phl p1	4	0	2	0	6
	Phl p1 + Phl p5 + Phl p12	0	0	2	0	2
	Phl p1 + Phl p7	0	0	1	0	1
	Phl p1 + Ole e7	0	0	1	0	1
	Phl p1 + Phl p5 + Phl p7	1	0	0	0	1
	Phl p5	0	0	1	0	1
	Phl p7	0	0	2	0	2
	None	1	1	0	1	3
	Total	12	1	26	1	40

of patients receiving only grass immunotherapy increased. The number of patients for which no vaccine was recommended also increased.

## Discussion

Our study revealed a substantial degree of heterogeneity of molecular sensitization profiles and a reduced number of positive sIgE to cross-reactive molecules. Moreover, there were changes in AIT prescriptions in more than one fourth of the patients after CRD determination.

The 40 patients included in this study were AIT candidates with pollen AR and positive SPT to *Phl p* and *Ole e* with a wheal diameter  $\geq 6$  mm. Despite these SPT results, only 33 patients (82.5%) had sIgE values  $\geq 0.35$  kUA for both pollens. Increasing the cut-off point to  $\geq 0.70$  kUA/L reduced this number to 65%.

It is known that allergens extract for SPT and for sIgE determination with whole extracts exhibit a considerable heterogeneity regarding the presence of individual allergens, which may contribute to a variability in its results.<sup>16,17</sup> Hence, a single molecular allergen or a combination of a few major molecular allergens can be used for a more precise diagnosis. In this study, we determined seven molecular allergens (Phl p1, Phl p5, Phl p7, Phl p12, Ole e1, Ole e7, and Bet v 2). Considering the *Phl p* species-specific allergens, the percentage of sensitization to Phl p1 (90%) was higher than to Phl p5 (42.5%). These results are in line with the those previously published by Rossi et al.<sup>18</sup> that, in a population of 77 grass allergic adults identified a frequency of 93.5% of sensitization to Phl p1 and of 72.7% to Phl p5 and by Darsow et al.<sup>19</sup> that documented, 101 adults with pollen allergy, a frequency of sensitization to Phl p1 and Phl p5 of 92% and 81%, respectively. These differences between sensitization to Phl p1 and Phl p5 are also found in pediatric patients, since studies have also shown a greater prevalence of sensitization to Phl p1 (90-99%) than to Phl p5 (50-67%).<sup>20,21</sup>

Regarding sensitization to Ole e1, which indicates primary sensitization to Oleaceae pollens,<sup>8</sup> only 50% of our patients were sensitized to this allergen, considering the 0.35 kUA/L cut-off value, and only one patient was sensitized to Ole e1 without positivity to any of the *Phl p* genuine sensitization allergen. These results are different to those published in previous studies.<sup>9,10,22</sup> In Spain, another Mediterranean country, sensitization to Ole e1 varies between 75.3%<sup>21</sup> and

83%<sup>9</sup> in adults. Also, in Spanish pediatric population, Martínez-Cañavate Burgos et al.<sup>10</sup> found a frequency of sensitization to Ole e1 (89%) higher than ours.

In our study, when the 0.35 kUA/L cut-off was considered, there was only one patient sensitized to Ole e1 who did not test positive to any other genuine sensitization molecular allergen. Using the 0.70 kUA/L cut-off, we did not find any patient sensitized only to Ole e1. This finding is different from that of the study by Moreno et al.,<sup>9</sup> which showed that, in a subset of adults polysensitized to olive and grass, the higher cut-off point for sIgE, the higher the percentage of patients sensitized only to Ole e1. We may argue that our results are due to the peculiar characteristics of exposure to this allergen in the Lisbon metropolitan area (Atlantic littoral zone).

Our percentage of sensitization to panallergens was relatively small (10% sensitized to Phl p7; 10% to Phl p12, and 7.5% to Ole e7). Regarding Phl p7 and Phl p12, the frequency of sensitization to these allergens in other European studies is also small (7-32% for Phl p7 and 5-35% to Phl p1.<sup>29,23</sup> However, our percentage of sensitization to Ole e7 was significantly lower than that of those published in previous studies. Scala et al.,<sup>24</sup> for example, reported a 21.5% sensitization to this allergen in a subset of olive tree-pollen allergic while Barber et al.<sup>22</sup> demonstrated a frequency of sensitization of approximately 50%. We believe that this discrepancy between frequencies of sensitization is probably related to a geographical variation in allergen exposure and to the different populations included.

In order to confirm whether there was any difference using other pollen species cross-reactivity allergen, we also determined the levels of sIgE to Bet v2. However, in our population, these levels were similar values to those of sIgE to Phl p12 and were positive in almost the same patients. For this reason, levels of sIgE to Bet v2 did not show any additional value in our study.

Our study revealed differences between AIT choices before and after CRD. Overall, in 15 (37.5%) patients AIT was changed after CRD determination. These changes were mainly due to a decrease in the number of candidates to AIT with both grass and olive pollens and to an increase in the number of candidates to AIT with grass pollen.

In other European countries, similar changes in AIT composition have already been reported. Sastre et al.<sup>25</sup> and Letran et al.<sup>6</sup>, for example, documented

a difference in AIT composition before and after molecular diagnosis in, respectively, 54% and 50% of Spanish patients with pollen sensitization. More recently, Moreno et al.<sup>9</sup> also reported a change in AIT composition after CRD in 56.8% patients allergic to pollen. Similar results were reported by Martínez-Cañavate Burgos et al.<sup>10</sup> in a population of 281 children with grass and olive sensitization: AIT composition was changed in 52.87% of cases after CRD.

Apparently, our results showed a slightly smaller percentage of changes in AIT than results previously published<sup>6,8,9,10,25</sup> in Spanish studies. Although one should note that, in all those studies,<sup>6,9,10,25</sup> changes were considered comparing decisions based on clinical and skin tests with decisions after CRD, while in our study we compared AIT choice based on clinical data, SPT, and sIgE to *Phl p* and *Ole e* whole extracts with AIT choice after CRD.

To our best knowledge, this is the first Portuguese study performed with the purpose of portraying the molecular sensitization profile of polysensitized AIT candidates with sensitization to both grasses and olive tree, in order to achieve a better knowledge of Portuguese molecular sensitization profiles and a more appropriate AIT choice. Nevertheless, some limitations should be considered: patient sensitization was based only on SPT results, and no confirmation was made using provocation tests; no information was considered regarding pollen counts in the area of residence of patients; only patients living in Lisbon area were included; the only *Ole e* major allergen determined was *Ole e*1; and the impact of cross-reactive carbohydrate determinants was not assessed.

## Conclusion

In conclusion, in our study, the frequency of genuine sensitization to *Ole e* and to cross-reactivity allergens was reduced, and the sensitization patterns found were highly heterogeneous. Cross-reactive allergen molecules were present only in a minority of our patients. After CRD, AIT was changed in 15 (37.5%) of the patients, stressing the relevance of CRD in AIT selection.

## Acknowledgement

The authors would like to thank to Elisa Pedro MD, Anabela Lopes MD, Estrella Alonso MD, Fátima

Duarte MD, Ruben Ferreira MD, Mara Fernandes MD, and Sara Carvalho MD for their help in patient selection and clinical characterization. We also thank Thermo Fisher® for providing the in vitro reagents.

## References

1. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007;62:976-90.
2. Soriano JB, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, Kogevinas M, Almar E, et al. Risk of asthma in the general Spanish population attributable to specific immunoresponse. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Int J Epidemiol*. 1999;28:728-34.
3. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy*. 2014;4:28.
4. Newson RB, van Ree R, Forsberg B, Janson C, Lötvall J, Dahlén SE, et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA(2) LEN survey. *Allergy*. 2014;69:643-51.
5. Pablos I, Wildner S, Asam C, Wallner M, Gadermaier G. Pollen Allergens for Molecular Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:1-31.
6. Letrán A, Espinazo M, Moreno F. Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:295-7.
7. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999;29:896-904.
8. Rodríguez R, Villalba M, Batanero E, Palomares O, Quiralte J, Salamanca G, et al. Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(Suppl 1):4-10.
9. Moreno C, Justicia JL, Quiralte J, Moreno-Ancillo A, Iglesias-Cadarso A, Torrecillas M, et al. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy*. 2014;69:1357-63.
10. Martínez-Cañavate Burgos A, Torres-Borrego J, Molina Terán AB, Corzo JL, García BE, Rodríguez Pacheco R, et al. Molecular sensitization patterns and influence of molecular diagnosis in immunotherapy prescription in children sensitized to both grass and olive pollen. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(4):369-74.
11. De Amici M, Mosca M, Vignini M, Quaglini S, Moratti R. Recombinant birch allergens (Bet v 1 and Bet v 2) and the oral allergy syndrome in patients allergic to birch pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:490-2.
12. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*. 2008; 63(Suppl 86):8-160.
13. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31:143-78.
14. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):48-82.
15. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:765-98.
16. Tanabe S. Epitope peptides and immunotherapy. *Curr Protein Pept Sci*. 2007;8:109-18.
17. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;23:1-250.

18. Rossi RE, Monasterolo G, Monasterolo S. Measurement of IgE antibodies against purified grass-pollen allergens (Phl p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, and 12) in sera of patients allergic to grass pollen. *Allergy*. 2000;56:1180-5.
19. Darsow U, Brockow K, Pfab F, Jakob T, Petersson CJ, Borres MP, et al. Allergens. Heterogeneity of molecular sensitization profiles in grass pollen allergy - implications for immunotherapy?. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):778-86.
20. Scaparrotta A, Verini M, Consilvio NP, Cingolani A, Rapino D, Attanasi M, et al. Sensitization to timothy grass pollen allergenic molecules in children. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013;8:17.
21. Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, Macrì F, Pingitore G, Di Rienzo Businco A, et al. Molecular profiles of IgE to *Phleum pratense* in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):834-9.
22. Barber D, De la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008;63:1550-8.
23. Mari A. Skin test with a timothy grass (*Phleum pratense*) pollen extract vs. IgE to a timothy extract vs. IgE to rPhl p 1, rPhl p 2, nPhl p 4, rPhl p 5, rPhl p 6, rPhl p 7, rPhl p 11, and rPhl p 12: epidemiological and diagnostic data. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(1):43-51.
24. Scala E, Abeni D, Pomponi D, Paganelli R, Locanto M, Giani M, et al. Ole e 1, Ole e 7, and Ole e 9: Identifying distinct clinical subsets of olive tree-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:629-31.
25. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67:709-11.

---

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

Corresponding author:  
Joana Cosme  
joanamcosme@gmail.com

# Molecular sensitization profile of patients with lipid transfer protein syndrome and associated clinical characteristics

*Perfil de sensibilização molecular de doentes com síndrome de proteínas de transferência lipídica e associação com características clínicas*

Marisa Paulino<sup>1</sup>, Célia Costa<sup>1</sup>, Elisa Pedro<sup>1</sup>, Maria Conceição Pereira-Santos<sup>2,3</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** Lipid transfer proteins (LTPs) can cause a diversity of food allergy phenotypes, broadly defined as LTP syndrome. **Objective:** The aims of this study were to characterize the molecular profile of patients with this syndrome and to evaluate any possible association with clinical phenotypes. **Methods:** Retrospective study of patients followed up from April 2011 to April 2019. Patients with LTP syndrome and sensitization to Pru p 3, diagnosed by ImmunoCAP ISAC® (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Sweden), were selected. Statistical analysis was conducted in IBM SPSS® v20. **Results:** One hundred patients were assessed, 64% of which were females, with a mean age 27.2±11.8 years (15% pediatric). Mean age at first reaction was 19.9±10 years. According to clinical presentation, two groups were created: local reaction (LR) (n=28) and systemic reaction (SR) (n=72). The following parameters were analyzed in association with the SR group: LTP sensitization profile, co-sensitization to profilins or PR-10 proteins, presence of atopy, and gender. In univariate analysis, a positive association was found between the SR group, female sex (odds ratio [OR] 2.8, p=0.02), and presence of Jug r 3 (OR 2.6, p=0.03). There was a negative association between the SR group, the presence of Par j 2 (OR 0.16, p < 0.01), and co-sensitization to profilins (OR 0.11, p < 0.01). In multivariate analysis, only the presence of Par j 2 kept statistical significance (OR 0.023, p < 0.01). **Conclusions:** Molecular profile characterization may be useful as a predictor of disease expression in an individual, making a relevant contribution to improved follow-up of these patients. Sensitization to Par j 2 seems to provide protection for the occurrence of SR.

**Keywords:** Food hypersensitivity, rosacea, allergens.

## RESUMO

**Introdução:** As proteínas de transferência lipídicas (LTP) são causa de uma variedade de fenótipos de alergia alimentar globalmente definidos como síndrome LTP. **Objetivo:** O nosso objetivo é caracterizar o perfil molecular destes doentes e avaliar associação com os fenótipos clínicos. **Metodologia:** Estudo retrospectivo em que foram selecionados doentes com síndrome de LTP e sensibilização ao alergénio molecular pru p 3 em ImmunoCAP ISAC® (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Suécia) realizados de abril de 2011 a abril de 2019. A análise estatística foi realizada através do *software* IBM SPSS® v20. **Resultados:** Cem doentes, 64% do sexo feminino, com média de idades à data do exame de 27,2±11,8 anos (idade pediátrica - 15%). A média de idades da primeira reação foi de 19,9±10 anos. Foram constituídos dois grupos com base na apresentação clínica à data da realização do exame: local (LR) n = 28; sistémica (SR) n = 72. Os seguintes parâmetros foram avaliados em relação ao grupo SR: perfil de sensibilização a LTP, co-sensibilização com profilinas ou PR-10, presença de atopia e género. Na análise univariada foi encontrada associação positiva com grupo SR para sexo feminino (*Odds ratio* (OR) 2,8, p = 0,02) e presença de Jug r 3 (OR 2,60, p = 0,03). Associaram-se negativamente à doença sistémica a presença de Par j 2 (OR 0,16, p < 0,01) e de profilinas (OR 0,11, p < 0,01). Na análise multivariada apenas manteve significado estatístico a presença de par j 2 (OR 0,023, p < 0,01). **Conclusões:** A caracterização do perfil molecular pode ser útil como preditor da expressão da doença, sendo uma importante ferramenta no seguimento destes doentes. A presença de Par j 2 parece ser fator protetor de reação grave.

**Descritores:** Hipersensibilidade alimentar, *rosaceae*, alérgenos.

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

2. Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa, Clinical Immunology Unit, Faculdade de Medicina - Lisboa, Lisboa, Portugal.

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

## Introduction

Lipid transfer proteins (LTPs) belong to the prolamin protein superfamily and are known to play a role in the defense against bacteria and fungi in plants.<sup>1-4</sup> Furthermore, they are resistant to heat and proteolytic enzymes and are widely distributed throughout the plant kingdom.<sup>1,2,5</sup> LTPs from distinct botanical sources show moderate-to-high degree of homology (35-95%) causing LTP-sensitized patients to have multiple sensitizations and clinically relevant allergies to botanically unrelated plant-derived foods, a condition universally known as LTP syndrome.<sup>3,6</sup>

In the Mediterranean area, LTPs are major panallergens responsible for food allergy in adults.<sup>2,7-9</sup> LTPs are found mainly in epidermal tissues of fruits and are a major allergen in the Rosaceae family. In addition, LTPs are present in nuts, seeds, vegetables, *Hevea brasiliensis* latex, and pollens such as mugwort (Art v 3), plane tree (Pla a 3), *Parietaria judaica* (Par j 2), and olive tree (Ole e 7).<sup>3,5</sup> However, peach LTP, Pru p 3, seems to be the molecule dominating the immune response to LTPs and is considered the marker for severe systemic reaction.<sup>1,10</sup>

LTP syndrome is extremely varied in its clinical expression, varying from asymptomatic presentation to anaphylaxis to one or multiple fruits and vegetables.<sup>9,11</sup> The presence of cofactors, such as exercise, fasting, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can amplify the clinical relevance of LTP sensitization.<sup>8,9</sup> Component-resolved diagnosis (CRD) is invaluable to address complex syndromes such as LTP syndrome and has been used to try to identify severity markers.<sup>5,12</sup> Studies propose sensitization to more than five LTPs and high levels of ISAC standardized units for IgE (ISU-E) as severity factors,<sup>4,13</sup> and co-sensitization to birch pollen, Bet v 1, profilin and Par j 2 as an indicator of milder disease.<sup>4,14</sup>

Cross-reactivity occurs when a patient sensitized to a particular allergen exhibits an allergic response to a homologous allergen from different species with shared epitopes.<sup>5,10,15</sup> CRD involves the use of defined allergen molecules to determine the individual patient's reactivity profile in order to identify the allergens that are causing disease.<sup>12,16</sup> The use of microarray techniques allows us to better understand cross-reactivity syndromes.<sup>5</sup> ImmunoCAP™ ISAC assay is a multiplex specific IgE (sIgE) test with 112 allergen components from 48 different allergen sources, and its results are analyzed with microarray

image analysis software and reported in ISU-E. The LTP family has been widely studied regarding plant-food cross-reactivity.<sup>10</sup>

As sensitization to LTP varies geographically,<sup>9</sup> the aim of this study was to characterize the Portuguese population according to their molecular sensitization profile and its association with clinical allergic phenotypes.

## Materials and methods

### Study design and patient selection

This is a retrospective study of 100 patients with LTP syndrome who were followed up from April 2011 to April 2019. Patients were selected according to two criteria: 1 - food-allergic reactions to peach and to at least one different plant or food not taxonomically related, 2 - in vitro sensitization to Pru p 3. Food allergy diagnosis was based on clinical symptoms and confirmed by skin prick tests and oral food challenge; these data were collected from clinical records. Sensitization to Pru p 3 (> 0.3 ISU-E) was diagnosed by ImmunoCAP ISAC® (Phadia, Thermo Fisher Scientific, Sweden).

According to clinical presentation, two groups were created: local reaction (LR), which included patients who developed symptoms localized to the oral mucosa; and systemic reaction (SR), including those who developed cutaneous (urticaria, angioedema), respiratory, gastrointestinal, or cardiovascular symptoms or anaphylaxis. The following variables were analyzed in association with the SR group: LTP sensitization profile, co-sensitization to profilins or PR-10 proteins, presence of atopy, and gender.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS® v20. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) for those with normal distribution and as median and interquartile range (IQR) for those with non-normal distribution. Categorical variables were expressed in absolute frequency and percentages. LTP values were also dichotomized (presence/absence of sensitization, cut-off value > 0.3 ISU-E) and reanalyzed. Univariate analysis was performed using the chi-square test for categorical variables and Mann-Whitney-U test for continuous variables. Multiple logistic regression was performed for the clinical variables to investigate

whether associations with clinical symptoms were present after simultaneously adjusting for other variables of interest. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### Demographic and clinical findings

One hundred patients were included in the study, with a mean age of 27.2±13.9 years and a female predominance (64%). Most patients (73%) had a history of atopic diseases, with allergic rhinitis being the most significant one (72%), followed by asthma (18%), atopic dermatitis (15%), and other food allergies (10%). The mean age at first reaction of LTP syndrome was 19.9±10 years (Table 1).

Rosaceae fruits were the main trigger for first reaction (73%), followed by tree nuts (17%) and peanuts (7%). Regarding clinical expression, there were 28 patients with oral allergy syndrome, 27 with urticaria and/or angioedema, 44 with anaphylaxis, and one with respiratory symptoms. Twenty-eight patients were classified into the LR group, and 72 into the SR group.

Cofactors for reaction were identified in 21 patients: exercise (n=15), NSAID (n=4), or both (n=2).

When comparing LR with SR groups, women showed increased odds of having systemic symptoms, contrary to patients with a history of atopy, who showed decreased odds of having systemic symptoms (Figure 1). There was no significant age difference between the groups.

### Molecular sensitization profile

Peach LTP (Pru p 3) had a median value of 2.2 (IQR 3.52) ISU-E, being significantly higher in patients from the SR group. Hazelnut LTP (Cor a 8) also had a significantly higher value for those in the SR group. No other LTP values were related to clinical characteristics. The association between ISU-E values for LTPs and symptoms is summarized in Table 2.

After dichotomization of ISU-E values for LTPs, the most frequently found ones were Jug r 3 (n=66), Pla a 3 (n=63) and Ara h 9 (n=61). The presence of Jug r 3 was positively correlated with the SR group, and presence of Par j 2 negatively correlated with SR. LTPs sensitization profile is summarized in Table 3.

Profilins identified were: Pru p 4, Phl p 12, Bet v 2, and Mer a 1. PR-10 proteins identified were: Bet v 1, Cor a, and Mal d 1. Presence of profilins or PR-10 proteins was considered when at least one of

**Table 1**  
Demographic and clinical data

	Total n=100	Local reaction n=28	Systemic reaction n=72	p-value
Female gender	64 (64%)	13 (46.4%)	51 (70.8%)	0.02
Current age (years), mean±SD	27.2±13.9	27.9±13.9	25±11	0.33
Age at first reaction (years), mean±SD	19.9±10	21.6±11.8	19.3±9.3	0.52
Atopic disease	73 (73%)	25 (89.2%)	48 (67.6%)	0.01
Rhinitis	72 (72%)	24 (85.7%)	48 (67.6%)	0.07
Asthma	18 (18%)	6 (21.4%)	12 (16.7%)	0.66
Atopic dermatitis	15 (15%)	9 (32%)	6 (8.3%)	0.03
Other food allergies	10 (10%)	7 (25%)	3 (4%)	0.04

them was positive. Profilin sensitization negatively correlated with the SR group.

Associations between the SR group and LTP sensitization profile, co-sensitization to profilins and/or PR-10 proteins, clinical variables, atopic disease, and female gender were analyzed and are represented in Figure 1.

### Multivariate analysis

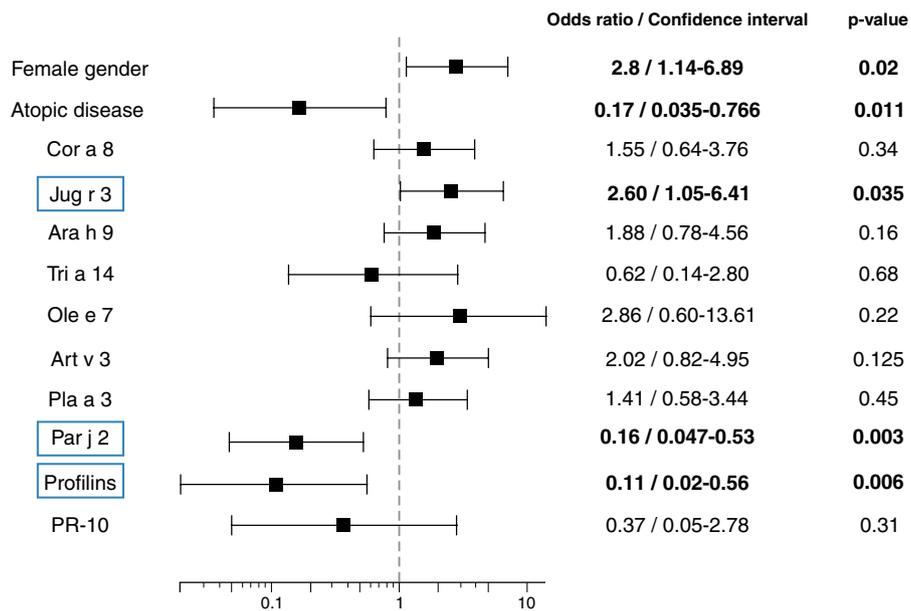
Multiple logistic regression analysis was performed considering molecular sensitization profile, together with gender and history of atopy. Only the presence of Par j 2 sensitization showed a significant relationship with the SR group, regardless of other variables (odds ratio 0.023,  $p < 0.01$ ).

**Table 2**  
Reactivity of LTPs

	Total n=100	Local reaction n=28	Systemic reaction n=72	p-value
Pru p 3	2.2 (IQR 3.52)	1.6 (IQR 3.48)	2.5 (IQR 3.6)	0.03
Cor a 8	1 (IQR 1.42)	0.5 (IQR 1.10)	1.1 (IQR 2.35)	0.02
Jug r 3	1.75 (IQR 2.18)	1.2 (IQR 2.85)	1.9 (IQR 2.02)	0.65
Ara h 9	1.1 (IQR 1.73)	1 (IQR 1.95)	1.1 (IQR 1.69)	0.74
Tri a 14	1.6 (IQR 2.03)	1.9 (IQR 2.28)	1 (IQR 1.8)	0.73
Ole e 7	0.6 (IQR 3.50)	48 (IQR 89.9)	0.5 (IQR 2.7)	0.09
Pla a 3	1.2 (IQR 1.80)	0.85 (IQR 1.30)	1.4 (IQR 1.8)	0.12
Art v 3	1 (IQR 1.15)	0.7 (IQR 1.25)	1.1 (IQR 1.2)	0.78
Par j 2	7.3 (IQR 33.95)	12 (IQR 38.4)	4.5 (IQR 21.2)	0.36

Units in ISU-E.

LTP = lipid transfer protein; IQR = interquartile range.



**Figure 1**  
Graphic representation of bivariate analysis between variables of interest and systemic reaction (SR) group

**Table 3**  
LTP sensitization profile (dichotomized)

	Total n=100	Local reaction n=28	Systemic reaction n=72	p-value
Cor a 8	47	11	36	0.34
Jug r 3	66	14	52	0.04
Ara h 9	61	14	47	0.16
Par j 2	14	9	5	< 0.01
Tri a 14	8	3	5	0.68
Ole e 7	15	2	13	0.22
Pla a 3	63	16	47	0.13
Art v 3	48	10	38	0.45
<b>Co-sensitization</b>				
* Profilins	8	6	2	< 0.01
** PR-10	4	2	2	0.31

LTP = Lipid transfer proteins

\* At least one: Pru p 4, Phl p 12, Bet v 2, Mer a 1.

\*\* At least one: Bet v 1, Cor a, Mal d 1.

## Discussion

Our data showed that there was a significant negative association between sensitization to Par j 2 and SR in multivariate analysis. Furthermore, in bivariate analysis, history of atopy and sensitization to profilins was negatively associated with SR, and presence of Jug r 3 and female gender were positively associated with SR.

Previous studies failed to find differences between genders; hence, this finding requires validation in larger prospective studies.

The independent association of sensitization to Par j 2 with milder clinical presentation has previously been described by Scala et al.<sup>4</sup> Although sensitization to Jug r 3 has not been associated with SR, the study also reported it reached comparable levels of reactivity comparable to those of Pru p 3, potentially suggesting walnut as an alternative source of sensitization to LTPs.

Consistent with findings by Basagaña et al.<sup>17</sup> and Scala et al.<sup>4</sup>, sensitization to profilins is apparently related to milder symptoms. Since we found a low reactivity to PR-10 proteins (probably due to geographical reasons), the same relationship could not be proved for these proteins. Both studies also report higher levels of sIgE/ISU-E to LTPs in patients with SR. We found that ISU-E levels of Pru p 3 and Cor a 8 were significantly higher in those with SR; however, that was not true for other LTPs.

Although olive and wall pellitory, along with grass pollen, are the main plants responsible for pollinosis in Portugal,<sup>8</sup> plane tree and mugwort were the most frequent pollens identified in our population. Art v 3 and Pla a 3 share a 41% and 46% sequence identity, respectively, with Pru p 3.<sup>18</sup> Previous studies found an association between Pru p 3 and sensitization to both Art v 3 and Pla a 3, further hypothesizing their role as primary sensitizers in patients with LTP syndrome, or even acting as triggers or enhancers of the disease.<sup>4,12,19</sup> Despite that, we found no association between sensitization to either Art v 3 or Pla a 3 and occurrence of systemic disease.

History of atopy showed association with milder symptoms. Previous studies showed similar results, implying that respiratory allergy can be an indicator of milder disease.<sup>20</sup>

As a limitation of our study, we identify its retrospective nature and a possible selection bias, since asymptomatic or milder symptoms patients were not indicated to perform microarray analysis.

Larger prospective studies are necessary to better characterize patients with LTP syndrome.

LTP syndrome has a complex clinical pattern with several poorly defined aspects. Overcoming difficulty to predict which patients with more severe symptoms would benefit from immunotherapy is the focus of most researchers. CRD can be an important tool in addressing this problem, since specific patterns seem to relate to clinical phenotypes.

As it appears to suffer from geographical variations, it is important to characterize different populations across the globe. We hope that our paper, as well as other studies, can contribute to a widespread knowledge on recombinant allergens, since this could have potential implications for the diagnosis and for therapeutic options for allergic patients.

## Conclusion

In our study, we demonstrate that the analysis of sensitization profile using molecular components increases the diagnosis accuracy in patients with LTP syndrome and sensitization to Pru p 3, allowing a possible correlation with severity reaction.

The sensitization to Par j 2 seems to provide protection for the occurrence of SR, while presence sensitization to Jug r 3 is associated with SR. We emphasize that ISU-E levels of Pru p 3 and Cor a 8 were also significantly higher in patients with SR, although the same association has not been found for other LTPs.

Further studies are needed to compare the different sensitization profiles and severity reaction in these patients.

## References

1. Edqvist J, Blomqvist K, Nieuwland J, Salminen TA. Plant lipid transfer proteins: Are we finally closing in on the roles of these enigmatic proteins? *J Lipid Res.* 2018;59(8):1374-82.
2. Salminen TA, Blomqvist K, Edqvist J. Lipid transfer proteins: classification, nomenclature, structure, and function. *Planta.* 2016;244(5):971-97.
3. Azofra J, Berroa F, Gastaminza G, Saiz N, Gamboa PM, Vela C, et al. Lipid transfer protein syndrome in a non-mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(3):181-8.
4. Scala E, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, et al. Lipid transfer protein sensitization: Reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(8):933-43.
5. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(Suppl 23):1-250.

6. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. Relationship between peach lipid transfer protein specific IgE levels and hypersensitivity to non-Rosaceae vegetable foods in patients allergic to lipid transfer protein. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2004;92(2):268-72.
7. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G, et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(4):789-95.
8. Mota I, Gaspar Â, Benito-García F, Correia M, Arêde C, Piedade S, et al. Anaphylaxis caused by lipid transfer proteins: an unpredictable clinical syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018;46(6):565-70.
9. Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):6-12.
10. Palacín A, Gómez-Casado C, Rivas LA, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, et al. Graph Based Study of Allergen Cross-Reactivity of Plant Lipid Transfer Proteins (LTPs) Using Microarray in a Multicenter Study. *PLoS One.* 2012;7(12):e50799.
11. Asero R. In patients with LTP syndrome food-specific IgE show a predictable hierarchical order. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46(4):142-6.
12. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: Clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(10):1529-39.
13. Bogas G, Muñoz-Cano R, Mayorga C, Casas R, Bartra J, Pérez N, et al. Phenotyping peach-allergic patients sensitized to lipid transfer protein and analysing severity biomarkers. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020; Online ahead of print.
14. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Scibilia J, Mascheri A, Borronovo L, et al. Pru p 3-sensitized Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(4):362-72.
15. Holgate S, Church M, Lichtenstein L. *Allergy.* 3rd ed. Mosby Elsevier; 2006. 458 p.
16. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):843-9.
17. Basagaña Torrentó M, Elduque C, Teniente-Serra A, Casas I, Roger A. Clinical profile of lipid transfer protein syndrome in a Mediterranean area. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(1):58-60.
18. Asero R, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(4):379-85.
19. Lauer I, Miguel-Moncin MS, Abel T, Foetisch K, Hartz C, Fortunato D, et al. Identification of a plant pollen lipid transfer protein (Pla a 3) and its immunological relation to the peach lipid-transfer protein, Pru p 3. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(2):261-9.
20. Rodrigues-Alves R, Lopez A, Pereira-Santos MC, Lopes-Silva S, Spínola-Santos A, Costa C, et al. Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(1):65-73.

---

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

Corresponding author:  
Marisa Paulino  
marisapaulino.90@gmail.com



# Should a patient with systemic mastocytosis be vaccinated against COVID-19?

*Deve um doente com mastocitose sistêmica ser vacinado contra a COVID-19?*

Márcio Mesquita<sup>1</sup>, Ana Rita Presa<sup>1</sup>, Mariana Ribas Laranjeira<sup>2</sup>, Maria João Sousa<sup>1</sup>,  
Sofia Ramalheira<sup>3</sup>, Ana Reis Ferreira<sup>1</sup>, Susana Cadinha<sup>1</sup>

## ABSTRACT

A 26-year-old woman was referred to the allergy department for two episodes of anaphylaxis after intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs. In both episodes she was evaluated at the emergency department, and her levels of tryptase were 141 ug/L and 117 ug/L, respectively. Baseline tryptase was 92 ug/L. Bone marrow biopsy, myelogram, and immunophenotypic study were performed, confirming systemic mastocytosis. In patients with mast cell disorders, the risk of anaphylaxis after mRNA vaccine against COVID-19 has been under debate. Considering the occupational risk of COVID-19, the risk of anaphylaxis upon exposure to the vaccine was discussed with the patient and, after consent, Pfizer/BioNTech® BNT162B2 was administered under allergist supervision. No premedication was administered and both vaccine inoculations occurred without eliciting mast cell symptoms.

**Keywords:** Systemic mastocytosis, vaccination, coronavirus infections.

## Introduction

The diagnosis and management of mast cell disorders are challenging. The COVID-19 pandemic and consequent massive vaccination for its prevention is an extensively discussed topic when considering patients with mastocytosis. In systemic mastocytosis (SM), there is a production of clonal mast cells and an overabundance of these activated cells in hematopoietic and extra-hematopoietic organs, leading to a highly

## RESUMO

Mulher de 26 anos enviada à consulta de imunoalergologia após dois episódios de anafilaxia no contexto de ingestão de anti-inflamatórios. Em ambos os episódios foi observada no Serviço de Urgência. Os valores de triptase nos episódios foram 141 ug/L e 117 ug/L, respetivamente. A triptase basal 92 ug/L. Realizou biópsia de medula óssea, mielograma e estudo imunofenotípico que confirmaram mastocitose sistêmica. Nos doentes com doença mastocitária, o risco de anafilaxia após administração de vacinas mRNA contra a COVID-19 tem sido debatido. Considerando o risco de exposição à COVID-19, o risco de anafilaxia após administração da vacina foi discutido com a doente e, após consentimento, a vacina Pfizer/BioNTech® BNT162B2 foi administrada sob vigilância de um alergologista. Não foi administrada pré-medicação, e a doente recebeu as duas doses da vacina sem evidenciar sintomatologia relacionada com ativação mastocitária.

**Descritores:** Mastocitose sistêmica, vacinação, infecções por coronavírus.

variable disease phenotype.<sup>1-3</sup> In patients with this disease, proinflammatory mediators (histamine, tryptase, prostaglandin D2, leukotriene C4) may be released from mastocytes without a specific trigger or upon exposure to allergens, such as drugs (including vaccines), foods or venom, inducing symptoms that may range from urticaria or gastrointestinal complaints to potentially life-threatening anaphylaxis.<sup>4</sup> Previous

1. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho, Allergy Department - Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal.

2. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho, Internal Medicine Department - Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal.

3. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho, Hematology Department - Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal.

Submitted: 04/02/2021, accepted: 04/08/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):186-8.

studies have demonstrated that vaccines are potential elicitors of mast cell symptoms and anaphylaxis.<sup>5,6</sup> Unless the patient has a history of allergic reactions to any of the vaccine components, there is no absolute contraindication for the currently approved COVID-19 vaccines; nonetheless, in patients with mast cell disorders, vaccine administration should be performed in a hospital setting and a longer observation period is advisable.<sup>7,8</sup>

### Case report

A 26-year-old female, internal medicine resident, was referred to the allergy department after two episodes of maculopapular rash on the face, trunk, and upper limbs), dyspnea, throat tightness, conjunctivitis, and tachycardia after intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The first episode occurred after intake of oral ibuprofen (400 mg) for upper airway infection, and the second after intravenous administration of diclofenac (50 mg) for a backache. In both episodes, the symptoms developed within a few hours after medication intake, and she was evaluated at the emergency department and treated with intravenous antihistamines and corticosteroids. Serum tryptase was 141 ug/L in the first reaction, and 117 u/L in the second. At the allergy department, skin prick test with inhalants, cereals, and peach non-specific lipid transfer protein (in order to exclude cofactor enhanced food allergy) were negative. Total IgE was 7.78 kU/L, and baseline serum tryptase was 92 ug/L (1.0 -15 ug/L). Considering the elevated serum tryptase, she was evaluated by the hematology department; bone marrow biopsy revealed infiltrates of >15 atypical mast cells, with CD25 positivity on the immunophenotypic study, confirming SM; c-kit D816V mutation was negative. There was no evidence of disease-related organ dysfunction, so it was defined as a case of indolent/smoldering SM. NSAIDs eviction was advised and the patient was prescribed ketotifen 1 mg/once daily and bilastine 20 mg/once daily. No other episodes of anaphylaxis were reported since.

Considering the occupational risk of SARS-CoV-2 infection, the risk of anaphylaxis upon exposure to COVID-19 vaccine was discussed with the patient and, after consent, Pfizer/BioNTech® BNT162B2 was administered under allergist supervision for 1 hour. She maintained her regular treatment with ketotifen and bilastine and the authors decided not to premedicate her with antihistamine and/or corticosteroids,

considering these drugs could mask early signs and symptoms of anaphylaxis. Administration of the first and second doses of the vaccine, given 21 days apart, elicited no symptoms.

### Discussion

Administration of vaccines against COVID-19 in patients with mastocytosis is controversial, considering that these patients have a higher predisposition for mast cell degranulation and anaphylaxis when exposed to a trigger, including vaccines.<sup>5,6</sup> Beyond anaphylaxis, in patients with mastocytosis, vaccines can induce/exacerbate symptoms like flushing, pruritus, urticaria/angioedema, bullous lesions, or gastrointestinal symptoms. The physiopathology underlying unspecific mast cell activation is not clearly understood, but mechanisms including IgE mediated reactions, Toll like receptors activation, or vaccine components acting as superallergens have been hypothesized.<sup>9,10</sup>

The first approved vaccines against COVID-19 were mRNA vaccines developed by Pfizer-BioNTech® and Moderna®. To date, these vaccines have been described as safe, with minor side effects such as inflammatory signs at the injection site, fatigue, headache, myalgia, chills, arthralgia, and fever, most commonly reported.<sup>11,12</sup> After two episodes of anaphylaxis were reported after Pfizer-BioNTech® vaccines (BNT162b2) in two women who had known food and drug allergies and were carrying auto-injectable epinephrine, it was suggested that caution and vigilance should be reinforced in patients with a history of severe allergy to foods and drugs, including vaccines.<sup>12</sup> Systemic allergic reactions to vaccine components are rare, within a range of 1-5 cases per million applications. Risk factors for inducing or potentially aggravating allergic reactions, such as previous severe anaphylactic episodes, uncontrolled asthma, mastocytosis, and other mast cell disorders, have been described and should be clarified when taking the patient's medical history. For the Pfizer/BioNTech® BNT162B2 COVID-19 vaccine, 11.1 cases of allergic reactions (including anaphylaxis) occurred per 1 million doses.<sup>7,8</sup>

The use of premedication is questionable. A recent Portuguese letter to editor reports two cases of health care workers with cutaneous and systemic mastocytosis who received the first doses of Pfizer/BioNTech® BNT162B2 COVID-19 vaccine under premedication with H1 and H2 antihistamines and

montelukast, with no side effects.<sup>13</sup> In our patient, premedication or regular treatment increment was not performed due to the risk of masking the early signs of a possible anaphylactic reaction, considering that early recognition of anaphylaxis symptoms and immediate treatment improves its prognosis. This case highlights that the Pfizer/BioNTech® BNT162B2 COVID-19 vaccine is safe in patients with mast cell disorders, and the potential benefits should be pondered even in high-risk patients. Nevertheless, considering the risk of reaction and that prompt recognition and treatment is fundamental to a positive outcome in case of anaphylaxis, the authors suggest that, whenever possible, COVID-19 vaccination should be performed under allergist supervision and in a hospital setting with prompt medical equipment for timely anaphylaxis treatment, and patients should remain in observation for a longer period (at least 1 hour).

## References

1. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(1):11-23.
2. Weiler CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bonadonna P, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(4):883-96.
3. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1125-1133.e1.
4. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Brockow K, Niedoszytko M, Nedoszytko B, et al. Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: Expert opinions. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):300-6.
5. Parente R, Pucino V, Magliacane D, Petraroli A, Loffredo S, Marone G, et al. Evaluation of vaccination safety in children with mastocytosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Feb;28(1):93-5.
6. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-32.
7. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021;76(6):1629-39.
8. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(50):1922-4.
9. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(6):440-52.
10. Marone G, Rossi FW, Detoraki A, Granata F, Marone G, Genovese A, et al. Role of superallergens in allergic disorders. *Chem Immunol Allergy*. 2007;93:195-213.
11. Ortega Rodríguez NR, Audicana Berasategui MT, de la Hoz Caballer B, Valero Santiago A. The century of mRNA vaccines: COVID-19 vaccines and allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):89-91.
12. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021;384(7):643-9.
13. Rama TA, Moreira A, Castells M. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):877-8.

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

Corresponding author:  
Márcio Mesquita  
m.mesquita.296@gmail.com



# Síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar como diagnóstico diferencial das alergias alimentares: relato de caso

*Food protein-induced enterocolitis syndrome as a differential diagnosis for food allergies: a case report*

Haroldo Teófilo de-Carvalho<sup>1</sup>, Daniela Mitsue Suzuki<sup>2</sup>, Patrícia Golgato Aguiar<sup>2</sup>, Paula Ravanelli Rossi<sup>3</sup>, Cristiane Felipe Toniolo<sup>3</sup>, Deborah Carvalho Cavalcanti<sup>3</sup>

## RESUMO

A síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar, aguda ou crônica, é um tipo de alergia alimentar não mediada por IgE, que surge entre os 5 e 9 meses de idade, e é caracterizada por episódios de vômitos que começam aproximadamente 1 a 4 horas após a ingestão do alérgeno, algumas vezes acompanhados de letargia, palidez cutânea e diarreia com sangue, resultando em instabilidade hemodinâmica e choque em 15% dos casos. Sua epidemiologia em larga escala é desconhecida, assim como o mecanismo imunopatológico, no entanto, sugere-se um papel importante das células T no processo inflamatório. As manifestações e a gravidade dependem da frequência e da dose do alimento desencadeante, bem como do fenótipo e da idade de cada paciente. A suspeita se dá com base principalmente na história clínica e nos sintomas característicos da doença, que tendem a melhorar após a retirada do alimento suspeito. O teste de provocação oral é o padrão ouro para o diagnóstico, mas deve ser reservado para os casos em que a história é confusa e a hipótese incerta. A abordagem de primeira linha no tratamento visa corrigir a desidratação ou estabilizar o choque quando presente, e interromper imediatamente a oferta de alimentos com potencial indutor de reação alérgica. Relatamos o caso de uma lactente de 2 meses de idade com diagnóstico da síndrome, cujo objetivo é atentar o leitor quanto as suas particularidades, auxiliando-o no diagnóstico precoce e adequado a fim de evitar a depleção progressiva e a evolução para sua forma potencialmente grave.

**Descritores:** Hipersensibilidade alimentar, enterocolite, desidratação, pediatria.

## ABSTRACT

Acute or chronic food protein-induced enteropathy syndrome is a type of non-IgE-mediated food allergy occurring between 5 and 9 months of age. It is characterized by episodes of vomiting that begin approximately 1 to 4 hours after allergen intake, sometimes accompanied by lethargy, skin pallor, and bloody diarrhea, leading to hemodynamic instability and shock in 15% of cases. Its epidemiology is largely unknown, as well as its immunopathological mechanism; however, an important role of T cells in the inflammatory process is observed. Manifestations and severity depend on the frequency and dose of the triggering food, as well as the phenotype and age of each patient. Suspicion is based mainly on clinical history and characteristic symptoms of the disease, which tend to improve after the removal of the suspect food. Oral provocation testing is the gold standard for diagnosis, but it should be reserved for cases whose history is confusing and hypothesis is uncertain. The first-line treatment approach seeks to correct dehydration or to stabilize shock, if present, and to immediately stop the supply of food that potentially induce an allergic reaction. We report the case of a 2-month-old infant diagnosed with the syndrome, with the aim of drawing the readers' attention to its particularities, thus assisting in early and adequate diagnosis in order to avoid progressive depletion and deterioration to its potentially severe form.

**Keywords:** Food hypersensitivity, enterocolitis, dehydration, pediatrics.

1. Universidade Federal de São Carlos - UFSCar, Área de Saúde da Criança e do Adolescente - Departamento de Medicina - São Carlos, SP, Brasil.

2. Santa Casa de São Carlos, Residência Médica em Pediatria - São Carlos, SP, Brasil.

3. Hospital Universitário Prof. Dr. Horácio Carlos Panepucci HU-UFSCar, Linha de Cuidado da Criança e do Adolescente - São Carlos, SP, Brasil.

Submetido em: 15/02/2021, aceito em: 30/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):189-94.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20210030>

## Introdução

A alergia alimentar pode ser definida como uma doença resultante de uma resposta imunológica desorganizada que ocorre após a ingestão ou contato com determinados alimentos potencialmente alergênicos, resultando em manifestações clínicas variáveis, de sintomas pouco expressivos até disfunções orgânicas graves e óbito. Dentre as formas graves de alergia alimentar destaca-se a síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar (FPIES), uma alergia não mediada por IgE que se apresenta na infância, com incidência maior em lactentes entre os 5 e 9 meses de idade, marcada por episódios de vômitos que começam aproximadamente 1 a 4 horas após a ingestão de alimentos, algumas vezes acompanhados de letargia, palidez cutânea e diarreia com sangue, culminado em instabilidade hemodinâmica em pelo menos 15% dos casos<sup>1-4</sup>.

A epidemiologia em larga escala e o mecanismo imunológico da síndrome ainda são desconhecidos. Os poucos dados disponíveis estimam uma frequência de 3 para cada 1.000, e sugerem um papel importante das células T na tempestade de citocinas, que ocasiona danos à barreira epitelial e aumento da permeabilidade intestinal, características histológicas que permitem diferenciar a FPIES de outros tipos de alergias alimentares não mediadas por IgE<sup>5,6</sup>.

Apresentamos a seguir um caso de síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar e as características que permitem diferenciá-la das demais alergias alimentares. Nosso objetivo é atentar o leitor quanto as suas particularidades, auxiliando-o no diagnóstico precoce e adequado a fim de evitar a depleção progressiva causada pela doença e a evolução para sua forma grave e potencialmente fatal.

O responsável pelo paciente autorizou o uso de dados do prontuário para a confecção desse relato, diante da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer n° 4.373.857).

## Relato de caso

Lactente do sexo feminino, de 2 meses de idade, em aleitamento materno exclusivo, apresentava há 20 dias diarreia volumosa, com grande quantidade de muco e sangue, associado a vômitos, duas a três horas após a alimentação, resultando em hiporexia e perda de peso (300 gramas nesse período). Em consulta anterior no pronto atendimento a mãe havia informado que consumia grandes quantidades de

proteína animal e derivados lácteos, sendo então aventada a hipótese diagnóstica de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e encaminhada ao serviço de gastroenterologia, entretanto, a persistência do quadro fez com que a mãe procurasse novamente o serviço de urgência e que a criança fosse internada para elucidação diagnóstica. No momento da internação a lactente estava irritada, com os olhos fundos, a fontanela deprimida, a boca seca, e com dificuldade de pega ao seio materno. Ao exame físico seus pulsos eram finos e o tempo de enchimento capilar maior que 4 segundos.

Quando avaliado o turgor da pele, o sinal da prega desaparecia muito lentamente (mais de 2 segundos) e sua pele era descorada. A criança estava taquicárdica (frequência cardíaca de 183 batimentos por minuto), eupneica (frequência respiratória de 36 incursões por minuto) e afebril (temperatura axilar 36,3 °C).

A Tabela 1 traz os resultados dos exames laboratoriais colhidos na admissão hospitalar.

Foi encaminhada imediatamente à sala de emergência, monitorizada, puncionado acesso venoso na mão direita, realizada sondagem vesical de demora (sem diurese na bolsa) e teste de glicemia capilar (93 mg/dL). Infundido 3 alíquotas de 20 mL/Kg de cristaloídes, obtendo melhora do estado hemodinâmico, da desidratação, e débito urinário com urina turva.

O exame radiológico do abdome não evidenciou áreas lucentes que representassem sinais de pneumoperitônio ou pneumatose intestinal, mas as alças eram marcadas pelo edema e pela intensa distensão gasosa, correspondendo com os sinais semiológicos de distensão abdominal e dor à palpação apresentados durante o exame físico.

A paciente foi internada, o aleitamento materno exclusivo foi mantido, e a mãe submetida a regime alimentar isento de alimentos com proteína do leite de vaca (recebia chá, café, pão e bolacha de água e sal e maisena no jejum e nos lanches, e arroz, feijão, uma proteína e uma guarnição nas refeições principais). Devido ao número de perdas decorrentes dos vômitos, da diarreia e a baixa aceitação do leite materno, complementamos a oferta hídrica com soro isotônico e glicose para infusão em 24 horas.

Apesar das medidas iniciais e da restrição alimentar instituída para a mãe, após 3 dias de internação a criança mantinha-se em regular estado geral, alternado sonolência com irritabilidade. Havia persistência dos vômitos sempre 2 a 3 horas após as mamadas e da diarreia com rajadas de sangue,

demandando administração de ondansetrona a cada 8 horas. Diariamente as perdas eram repostas com soro de reposição. Solicitado cultura de fezes, cultura para rotavírus e clostridium, cujos resultados foram normais.

Fazendo uma avaliação retrospectiva do quadro clínico e dos exames laboratoriais, a hipótese diagnóstica de síndrome de enterocolite induzida

por proteína alimentar foi aventada. Após consenso entre as equipes de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição, no quarto dia de internação, optou-se por suspender totalmente o aleitamento materno e iniciar fórmula infantil extensamente hidrolisada, no entanto, os sintomas persistiram, levando à substituição por fórmula à base de aminoácidos após 96 horas da sua introdução (9º dia de internação).

Os vômitos persistiram nos três primeiros dias após a mudança da fórmula infantil, assim como a diarreia, que apesar de presente, diminuiu o número de episódios, o muco e o sangue. Os sintomas cessaram totalmente com cinco dias de uso da fórmula de aminoácidos (14º dia de internação), refletindo na melhora do estado geral da criança e na recuperação nutricional. Ela então recebeu alta após os exames se normalizarem, e é acompanhada no serviço de Pediatria, pela Gastroenterologia e Alergologia Pediátrica, com ganho de peso adequado e ausência de alterações gastrintestinais.

**Tabela 1**

Exames laboratoriais de admissão

Exames	Resultados
Hemograma	
Hemoglobina	11,7 g/L
Hematócitos	32%
Eosinófilos	2%
Bastonetes	17%
Segmentados	20%
Linfócitos	55%
Monócitos	6%
Plaquetas	653.000 mm <sup>3</sup>
Proteína C-Reativa	2,19 (mg/dL)
Sódio sérico	132 mEq/L
Potássio sérico	4,2 mEq/L
Cloro	103 mEq/L
Magnésio	1,8 mEq/L
Creatinina	0,4
Ureia	25
Albumina	1,6
Urina	
Densidade	1035
pH	6,0
Corpos cetônicos	Ausentes
Proteínas	100 mg/dL
Nitrito	Negativo
Sangue	++
Hemácias	1.043.000 / mL
Leucócitos	13.000 / mL
Proteína/Creatinina	2,46
Gasometria venosa	
pH	7,33
PaO <sub>2</sub>	35,4 mmHg
PaCO <sub>2</sub>	27,1 mmHg
Bicarbonato	14,4 mmol/L
Base excess	- 9,7 mEq/L
Lactato	15 mg/dL
IgE Total	12 kU/L
IgE – alfa lactoalbumina	0,3 kU/L
IgE – beta lactoglobulina	0,2 kU/L
IgE – Caseína	0,1 kU/L

## Discussão

Os primeiros relatos da FPIES datam da década de 70, quando Powell descreve uma série de casos de enterocolite em crianças que consumiam leite de vaca ou fórmula à base de soja. Posteriormente, a identificação dos sinais e sintomas relacionados com a síndrome, e sua evolução temporal possibilitaram a classificação em duas formas de apresentação: aguda e crônica. A forma aguda é caracterizada por episódios de vômitos e/ou diarreia recorrentes aproximadamente 1 a 4 horas após a ingestão de um alimento alergênico. O vômito geralmente é prolongado e intenso, resultando em desidratação, letargia, palidez e choque nas formas graves. Já a forma crônica geralmente é encontrada em lactentes com menos de 4 meses de idade, e é resultado da exposição prolongada a alimentos alergênicos, principalmente o leite de vaca, a proteína de soja e alguns grãos, entretanto, também pode acometer crianças em aleitamento materno exclusivo. Cerca de 63% dos pacientes são reativos a um único alimento, enquanto 35% a dois ou mais alimentos indutores<sup>7-10</sup>.

Em condições normais, quando os alérgenos alimentares chegam ao lúmen intestinal, os macrófagos do epitélio intestinal capturam tais alérgenos e os apresentam às células dendríticas CD103+, que por sua vez, processam esses alérgenos e os drenam para os linfonodos regionais, apresentando-os como peptídeos para as células T CD4+ virgens. Durante

esse processo, as citocinas liberadas ajudam a transformar as células virgens em células T-reg, e fazem as células B produzirem IgA específica ao invés de IgE<sup>3,11</sup>.

Já no epitélio intestinal danificado, grande parte dos alérgenos passam entre as células epiteliais e não são capturados pelos macrófagos. Quando encontram as células dendríticas, expressam OX-40L e drenam para os linfonodos regionais, para as células T CD4+ que expressam CD40. Durante esse processo, as citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 ativam uma resposta imune mediada por TH2 e fazem com que as células B produzam IgE específica ao invés de IgA<sup>3,11</sup>.

As manifestações e a gravidade da FPIES dependem da frequência e da dose do alimento desencadeante, bem como do fenótipo e da idade de cada paciente. A Tabela 2 mostra os exames comumente solicitados na investigação, no entanto, vale ressaltar que o diagnóstico se baseia na exclusão de outras causas potenciais e, principalmente, na história clínica e nos sinais e sintomas característicos que melhoram após a retirada do alimento suspeito<sup>2,11</sup>.

O teste de provocação oral é o padrão ouro para o diagnóstico da FPIES e de outras alergias alimentares, sobretudo quando a história não é clara, além de auxiliar na avaliação da aquisição de tolerância e da reatividade clínica. A dosagem de IgE sérica específica pode ser útil para o diagnóstico diferencial, já que na síndrome seus resultados costumam ser negativos, visto que sua fisiopatologia é presumivelmente mediada por células T. Quando há a detecção de IgE específica para proteína do leite de vaca em uma pequena parte dos pacientes nessa situação, alguns autores sugerem uma forma da síndrome denominada de atípica, a qual constitui um fator de risco para persistência dos sintomas além dos 3 anos de idade<sup>12-14</sup>.

Os exames radiológicos não são necessários para elucidação diagnóstica, entretanto, na avaliação inicial das crianças hemodinamicamente instáveis, quando não é possível estabelecer a causa do choque, as radiografias de abdome agudo (radiografia de tórax ortostático, abdome ortostático e decúbito dorsal) podem ser úteis na exclusão de processos obstrutivos, inflamatórios e perfurativos. Quando solicitadas, os achados radiológicos mais frequentes na FPIES são a presença de edema de alça intestinal, níveis hidroaéreos, estreitamento inespecífico do reto e sigmoide e espessamento das plicas circulares no duodeno e jejuno com excesso de líquido intraluminal<sup>15</sup>.

Alguns fatores podem dificultar o estabelecimento do diagnóstico, em especial a presença de sintomas comuns a diversas doenças. Os episódios iniciais podem ser diagnosticados erroneamente como gastroenterite, anafilaxia, estenose hipertrófica de piloro, doença do refluxo gastroesofágico, intolerância à lactose, doença celíaca, doença de Hirschsprung, intussuscepção e sepse. Nowak-Wegrzyn e cols. propuseram critérios diagnósticos para pacientes em investigação de FPIES aguda ou crônica<sup>3,12-16</sup> (Tabela 3).

**Tabela 2**

Exames complementares na FPIES

Exames laboratoriais
Sem alterações <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgE total normal</li> <li>• IgE – alfa lactoalbumina normal</li> <li>• IgE – beta lactoglobulina normal</li> <li>• IgE – caseína normal</li> <li>• Proteína C-Reativa</li> </ul>
Possíveis alterações <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> <li>• Leucocitose</li> <li>• Trombocitose</li> <li>• Acidose metabólica</li> <li>• Metahemoglobinemia</li> <li>• Eosinofilia</li> <li>• Distúrbios hidroeletrólíticos</li> <li>• Hipoalbuminemia</li> <li>• Substâncias reductoras nas fezes</li> <li>• Sangue oculto nas fezes</li> </ul>
<b>Exames de imagem radiológico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nível hidroaéreo</li> <li>• Edema de alça</li> <li>• Pneumoperitônio</li> <li>• Estreitamento inespecífico do reto e sigmoide</li> <li>• Espessamento das plicas circulares</li> </ul>
<b>Endoscópico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrite</li> <li>• Úlceras</li> <li>• Focos hemorrágicos</li> </ul>
<b>Análise histopatológica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia de vilosidades</li> <li>• Edema tecidual</li> <li>• Aumento de células inflamatórias</li> </ul>
<b>Teste de Provocação Oral</b> <p>Positivo: os sintomas podem aparecer algumas horas depois do início do teste e se diferem das demais manifestações não mediadas por IgE</p>

FPIES = síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar. Adaptado de Nowak-Wegrzyn et al.<sup>12</sup>

A abordagem de primeira linha no tratamento é interromper imediatamente a oferta de alimentos com potencial indutor de reação alérgica. O leite materno parece exercer um efeito protetor contra a FPIES, fazendo com que a maioria das crianças não reajam aos alérgenos alimentares presentes nele, o que não exclui a possibilidade de acometimento daqueles em aleitamento materno exclusivo, uma vez que os elementos desencadeadores, especialmente as proteínas do leite de vaca, também podem ser transmitidas na aleitação. Nesse caso, a restrição alimentar materna, apesar de não encontrar consenso na literatura, deve ser instituída se houver persistência dos sintomas alérgicos, e o aleitamento materno descontinuado caso a medida anterior isoladamente não seja eficaz na resolução do problema. Quanto à recomendação de fórmulas infantis hipoalergênicas, deve-se optar, inicialmente, pelas fórmulas extensa-

mente hidrolisadas, reservando as fórmulas de aminoácidos para os não respondedores<sup>1,3,17-18</sup>.

A desidratação ocasionada pelo extravasamento de líquido resultante da intensa permeabilidade intestinal pode causar instabilidade hemodinâmica e choque, simulando um quadro de sepse ou choque séptico de foco abdominal. Quanto à fluidoterapia, devemos nos atentar ao tipo de solução e o tempo de infusão, sobretudo nas situações em que não há serviço de terapia intensiva pediátrica disponível na unidade de atendimento. Deve-se utilizar cristaloides balanceados ao invés de coloides, no volume de 10 a 20 mL/Kg, avaliando frequentemente os sinais de sobrecarga cardíaca. Não se recomenda o uso de amidos e gelatinas. O uso de epinefrina deve ser considerado caso haja hipotensão após reposição volêmica adequada<sup>19</sup>.

**Tabela 3**

Critérios diagnósticos da FPIES aguda e crônica

FPIES aguda	FPIES crônica
<p>Critérios maiores</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de vômitos após 1 a 4 horas da ingestão do alérgeno</li> <li>• Ausência de sintomas respiratórios mediados por IgE</li> <li>• Ausência de sintomas cutâneos mediados por IgE</li> </ul> <p>Critérios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 ou mais episódios de vômitos pós ingestão do mesmo alimento</li> <li>• Vômitos repetitivos após 1 a 4 horas da ingestão de diferentes alimentos</li> <li>• Qualquer reação suspeita associada a letargia</li> <li>• Qualquer reação suspeita associada a palidez</li> <li>• Qualquer reação suspeita com necessidade de atendimento na emergência</li> <li>• Qualquer reação suspeita com necessidade de hidratação endovenosa</li> <li>• Diarreia iniciada em até 24 horas após exposição</li> <li>• Hipotensão</li> <li>• Hipotermia</li> </ul> <p>O diagnóstico requer um critério maior e três ou mais critérios menores</p>	<p>Crônica leve</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposição frequente</li> <li>• Pequena ingesta de alérgeno alimentar</li> <li>• Vômitos Intermitentes e/ou diarreia</li> <li>• Retardo no crescimento</li> <li>• Baixo ganho de peso</li> <li>• Ausência de desidratação</li> <li>• Ausência de acidose metabólica</li> </ul> <p>Crônica grave</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposição contínua</li> <li>• Alérgeno alimentar como base da dieta</li> <li>• Vômitos progressivos</li> <li>• Diarreia, às vezes sanguinolenta</li> <li>• Retardo no crescimento</li> <li>• Baixo ganho de peso</li> <li>• Presença de desidratação</li> <li>• Presença de acidose metabólica</li> </ul> <p>O diagnóstico da forma crônica requer resolução dos sintomas após a suspensão do alérgeno.</p>

Não há consenso quanto ao uso de corticoides no tratamento da FPIES. Acredita-se que o efeito benéfico esteja amparado na hipótese fisiopatológica de lesão intestinal mediada por células inflamatórias. Assim, a metilprednisolona (1 mg/kg) em dose única por via intravenosa tem sido recomendada<sup>2,3,15</sup>.

Optamos pela administração de ondansetrona no paciente relatado por ser o único antiemético disponível para uso intravenoso em nosso hospital, e não observamos efeitos colaterais relacionados ao tratamento com essa droga. Trata-se de um antagonista altamente seletivo dos receptores 5-HT<sub>3</sub> da serotonina, capaz de bloquear estímulos neuroendócrinos induzidos pelo processo inflamatório intestinal e assim inibir os vômitos causados pela FPIES, todavia, sua eficácia e segurança em lactentes nessa idade ainda não está bem estabelecida, sendo usada na maioria das vezes de forma *off label*, contudo, sua administração por via intravenosa ou intramuscular é segura em crianças acima de 1 ano de idade<sup>20-22</sup>.

O prognóstico da FPIES é bom, e a maioria dos casos tem resolução entre os 3 e 5 anos, sem sequelas, desde que feitas orientações dietéticas adequadas, otimização dos nutrientes, uso de fórmulas infantis apropriadas e suplementação vitamínica quando necessária<sup>3,4,13,23,24</sup>.

## Referências

- Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 – Parte 1 – Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):7-38.
- Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):222-8.
- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-26.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:647-53.
- Özdemir Ö. Immuno pathogenesis of food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES). *MOJ Immunol*. 2018;6(3):86-8.
- Vila Sexto L. Latest insights on food protein-induced enterocolitis syndrome: An emerging medical condition. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(1):13-23.
- Powell GK. Milk and soy induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr*. 1978;93:553-60.
- Ruffner MA, Ruyman K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:343-9.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123:e459-e64.
- Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child*. 2009;94:425-8.
- Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-65.
- Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):24-35.
- Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):382-9.
- Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: na update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:95-101.
- Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:371-7.
- Costa YHM, Gutheil-Gonçalves L, Tiemi-Miyakawa D, Rosário CS, Chong-Silva DC, Riedi CA, et al. Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES): um novo diagnóstico diferencial para alergia alimentar. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(3):259-68.
- Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food protein induced enterocolitis syndrome: a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2019;57:261-71.
- Baldo F, Bevacqua M, Corrado C, Nisticò D, Cesca L, Declich V, et al. FPIES in exclusively breastfed infants: two case reports and review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2020;46:144.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Fiori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis associated organ dysfunction in children. *Intensiv Care Med*. 2020;46(1):10-67.
- Sopo SM, Battista A, Monaco SGM. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:137-9.
- Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med*. 2006;354:1698-705.
- Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. The role of oral ondansetron in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: A randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2008;52:22-9.
- Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Chebar Lozinsky A, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Trans Allergy*. 2016;6(1):25.
- Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T. Prognosis of infantile food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *Pediatr Intern*. 2017;59(8):855-60.

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

Correspondência:  
Haroldo Teófilo de-Carvalho  
E-mail: haroldoteofilo@gmail.com



# Dupilumabe na urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe

*Dupilumab in chronic spontaneous urticaria refractory to omalizumab*

Giane Hayasaki Vieira<sup>1</sup>, Laura Siqueira Faria-de-Sá<sup>1</sup>, Arthur de Souza Siqueira<sup>1</sup>,  
Marwan Elias Youssef-Junior<sup>1</sup>, Herberto Jose Chong-Neto<sup>2</sup>, Daniel Strozzi<sup>1</sup>

## RESUMO

A urticária é uma lesão cutânea eritematosa, edematosa e pruriginosa, mais prevalente em mulheres entre 30 a 50 anos de idade, sendo classificada em aguda ou crônica. O quadro clínico da urticária crônica espontânea é desencadeado independentemente de estímulos exógenos, podendo ser acompanhado de angioedema em 40% dos casos. O diagnóstico é clínico e a doença pode ser monitorada com escores. O tratamento da urticária crônica espontânea é baseado em anti-histamínicos H1 de segunda geração como primeira linha. A segunda linha se baseia no aumento da dose de anti-histamínicos H1 em até quatro vezes a dose habitual, a terceira linha consiste na associação de imunobiológicos como o omalizumabe, e a quarta linha no uso de ciclosporina. Este relato de caso teve como objetivo analisar a eficácia e segurança do tratamento com dupilumabe na urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe, utilizando os escores de atividade da urticária e o questionário de qualidade de vida em dermatologia. A partir dos resultados obtidos, verificou-se sucesso terapêutico com dupilumabe, que se manteve mesmo após suspensão do medicamento. O uso *off label* do dupilumabe justificou-se pelo seu mecanismo de ação na fisiopatologia da doença. Este é o primeiro relato de caso brasileiro do uso de dupilumabe para urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe.

**Descritores:** Urticária, imunobiológicos, índice de gravidade de doença, dupilumabe.

## Introdução

A urticária é definida como uma lesão cutânea eritematosa e edematosa bem definida associada a prurido, ocorrendo mais frequentemente em mulheres com idade entre 30 e 50 anos<sup>1</sup>. Os sintomas podem

## ABSTRACT

Urticaria is an erythematous, edematous, and pruritic skin lesion, most prevalent in women between 30 and 50 years of age, and classified as acute or chronic. The clinical features of spontaneous chronic urticaria are triggered regardless of exogenous stimuli and may be accompanied by angioedema in 40% of cases. The diagnosis is clinical and the disease can be monitored with scores. The first-line treatment of spontaneous chronic urticaria is based on second-generation H1 antihistamines. The second-line treatment is based on increasing the dose of H1 antihistamines by up to four times the standard dose, the third line consists of the association with biologics such as omalizumab, and the fourth line consists of the use of cyclosporine. The present case report aimed to analyze the efficacy and safety of dupilumab treatment for chronic spontaneous urticaria refractory to omalizumab, quantifying clinical improvement and quality of life using urticaria activity scores and a dermatology quality of life questionnaire, respectively. The results obtained showed therapeutic success with dupilumab, which was maintained even after drug suspension. Off-label use of dupilumab was justified by its mechanism of action in the pathophysiology of the disease. This is the first Brazilian case report of the use of dupilumab for chronic spontaneous urticaria refractory to omalizumab.

**Keywords:** Urticaria, biologicals, severity of illness index, dupilumab.

se manifestar de forma aguda, com episódios de duração menor que 6 semanas, e crônica para episódios acima desse período, sendo ainda classificada em espontânea e induzida<sup>2-4</sup>. O quadro clínico da urticária

1. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas - Goiânia, GO, Brasil.  
2. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia, Complexo Hospital de Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.

crônica espontânea (UCE) é desencadeado independentemente de estímulos exógenos, mas, no entanto, os sintomas podem ser exacerbados por fatores como infecções, medicamentos, predisposição genética, autoimunidade e reações de hipersensibilidade<sup>2</sup>.

A formação das placas eritematosas decorrentes da UCE ocorre pelo aumento da permeabilidade local de capilares e vênulas cutâneas que desencadeia o edema, e pela vasodilatação causada pela histamina que desencadeia o eritema. O angioedema é desencadeado pelo aumento abrupto da permeabilidade de vasos subcutâneos e submucosos. No entanto, apesar da exata fisiopatologia da UCE e do angioedema ainda não estar totalmente esclarecida, o mastócito desempenha um papel central no processo de patogênese<sup>1</sup>. Além disso, cerca de 40-50% dos pacientes possuem elementos autoimunes responsáveis pelo aparecimento das lesões<sup>5</sup>.

O diagnóstico da UCE é eminentemente clínico e feito a partir de anamnese e exame físico detalhado<sup>3</sup>. Algumas ferramentas podem ser utilizadas na avaliação da UCE, como o escore de atividade da urticária (UAS7) e o questionário de qualidade de vida em dermatologia (DLQI-BRA)<sup>6</sup>. Uma das principais complicações associada ao próprio quadro clínico da UCE se refere ao prurido intenso, que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes<sup>7</sup>. O impacto na qualidade de vida também se relaciona com o sentimento de vergonha pelas lesões, o que está diretamente relacionado com ansiedade e nervosismo<sup>2</sup>.

O tratamento da UCE tem como objetivos principais o controle dos sintomas e a melhora da qualidade de vida do paciente<sup>2,8,9</sup>. O tratamento farmacológico é baseado em anti-histamínicos H1 de segunda geração como primeira linha, e os corticosteroides de uso oral são utilizados apenas por períodos curtos nas exacerbações. Os anti-histamínicos H1 de segunda geração são os medicamentos mais utilizados na UCE e correspondem à primeira escolha no seu tratamento. Seus efeitos estão relacionados à redução da duração das crises, do tamanho das lesões e do prurido<sup>9</sup>.

Os imunomoduladores podem ser utilizados no tratamento da UCE, sendo o principal o omalizumabe. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE que atua bloqueando a ativação dos mastócitos, diminuindo a liberação de histamina e, conseqüentemente, o desenvolvimento da urticária e do angioedema. Como última linha de tratamento, a ciclosporina pode ser utilizada no manejo da UCE, cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da calcineurina<sup>4</sup>. Outro imunomodulador vem apresen-

tando resultados positivos para alguns pacientes com UCE. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano anti-receptor alfa de interleucina 4 e 13 (ILRalfa-4 e IL-13) que contribui para diminuição de IgE. Atualmente, esse medicamento é liberado para uso no tratamento de dermatite atópica moderada a grave, asma moderada a grave e rinosinusite crônica associada a pólipos nasais. Nos pacientes com UCE, os níveis séricos de IL-4 e IL-13 estão elevados, o que pode representar uma nova alternativa de tratamento dessa doença com o dupilumabe<sup>9-11</sup>.

Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar os efeitos terapêuticos do tratamento com dupilumabe para UCE refratária ao omalizumabe. Para avaliar a eficácia do tratamento, foram quantificadas a melhora clínica e a qualidade de vida através do uso do escore de atividade da urticária (UAS7) e do índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI-BRA), respectivamente.

### Relato de caso

Trata-se de um relato de caso sobre o sucesso do tratamento utilizando dupilumabe para UCE refratária ao omalizumabe. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 32211020.3.0000.0037) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Os dados foram obtidos por meio da análise do prontuário de uma paciente atendida em um Centro de Alergia, Imunologia e Imunobiológicos de Goiânia, Goiás.

Paciente do sexo feminino, com 20 anos, branca, solteira, estudante, iniciou com crises ocasionais de urticária aguda em 2016, evoluindo para UCE em dezembro de 2018. Foi diagnosticada com UCE refratária à primeira, segunda e terceira linha de tratamento. Nesse período, utilizou bilastina com dose quatro vezes a padrão, sem melhora dos sintomas e apresentando controle apenas com associação de prednisona 40 mg/dia, porém, os sintomas retornavam depois de cinco a dez dias da suspensão do medicamento.

Após quatro ciclos de tratamento com anti-histamínicos H1, iniciou-se o uso de omalizumabe 300 mg a cada quatro semanas. A paciente manteve as crises de UCE, necessitando de prednisona 40 mg/dia até a terceira dose de omalizumabe 300 mg a cada 4 semanas. Nesse período, apresentou reação anafilática idiopática e optou-se por dobrar a dose

para 300 mg a cada duas semanas. Após quatro semanas sem melhora, foi feita uma última tentativa com 600 mg a cada duas semanas. No total, foram seis aplicações de omalizumabe: três doses de 300 mg a cada quatro semanas, duas doses de 300 mg a cada duas semanas, e uma dose de 600 mg, entre os meses de abril a agosto de 2019.

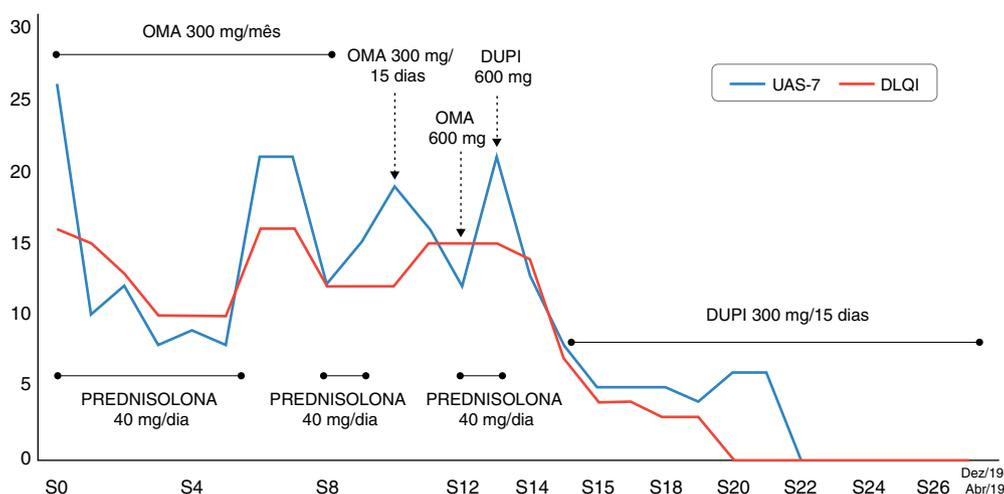
Como a paciente não obteve controle da UCE com omalizumabe, foi iniciado dupilumabe em agosto de 2019, como tentativa terapêutica antes da quarta linha de tratamento com imunossuppressores, sendo sua última aplicação em abril de 2020 (Figura 1). A primeira dose administrada foi de 600 mg, seguido de 300 mg a cada duas semanas (cinco doses) e a cada seis semanas (três últimas doses). No total, foram dez doses de dupilumabe entre agosto de 2019 e abril de 2020. Após duas aplicações de omalizumabe, o UAS7 = 26 e DLQI-BRA = 16. Após as duas primeiras aplicações do dupilumabe, o UAS7 = 6 e o DLQI = 0; após as dez doses, ambos foram iguais a zero. Gradativamente, a paciente apresentou melhora do quadro clínico e da sua qualidade de vida, sendo que as lesões desapareceram e não recidivaram até o presente.

## Discussão

Para UCE refratária a anti-histamínicos H1 de segunda geração é indicada a utilização de imunobiológicos. O único imunobiológico recomendado é o

omalizumabe, devido ao seu mecanismo de ação anti-IgE que atua na sua patogenia. Como qualquer medicamento, o omalizumabe pode não atingir os efeitos terapêuticos almejados em alguns pacientes<sup>12</sup>. Devido à falha terapêutica do omalizumabe na paciente em questão, a próxima linha de tratamento a ser instituída seria a ciclosporina. O principal representante dessa classe para UCE é a ciclosporina, mas essa opção não foi sugerida devido aos seus efeitos colaterais importantes e ao fato de que a paciente é estudante da área da saúde exposta a ambiente hospitalar.

Como tentativa terapêutica foi então prescrito o dupilumabe. Por ser um anticorpo monoclonal humano antirreceptor alfa de IL-4 e IL-13, ele pode representar uma nova alternativa de tratamento de UCE, justificando seu uso *off label*, já que os pacientes com essa doença apresentam níveis séricos elevados dessas interleucinas. O dupilumabe apresentou sucesso terapêutico a partir da segunda aplicação, conforme evidenciado no UAS7 e no DLQI-BRA. A paciente obteve uma resposta clínica excelente e rápida, que se manteve mesmo após suspensão do medicamento. Apenas um estudo foi encontrado apresentando resultados semelhantes utilizando dupilumabe. No caso, uma paciente de 40 anos, história de atopia e diagnóstico de UCE realizou a tentativa terapêutica com o dupilumabe após falha no controle dos sintomas com o uso de omalizumabe 600 mg mensalmente e medicação adjuvante. Apenas em três meses de tratamento utilizando o dupilumabe a



**Figura 1**

Variação do escore de atividade da urticária (UAS7) e do questionário de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) durante o tratamento

paciente obteve êxito. Outros cinco pacientes citados no estudo também foram manejados com base nessa tentativa terapêutica e obtiveram sucesso<sup>10</sup>.

Relatamos o primeiro caso nacional de uso do dupilumabe em uma paciente com quadro grave, sem controle com a primeira, segunda e terceira linha de tratamento para UCE. Concluímos que o tratamento *off label* com dupilumabe apresentou sucesso terapêutico para a paciente em questão com UCE refratária ao omalizumabe, a partir dos resultados dos escores UAS7 e DLQI-BRA. Apesar de ser o imunobiológico de escolha, o omalizumabe não apresentou a melhora clínica esperada e optamos pelo uso *off label* de dupilumabe devido ao seu mecanismo de ação na patogenia da UCE. Estudos clínicos randomizados ainda são necessários para confirmar a eficácia terapêutica do dupilumabe na UCE.

#### Referências

1. Bracken SJ, Abraham S, Macleod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019 Mar 29;10:627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627. eCollection 2019.
2. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:88-101.
3. Valle SOR, Motta AA, Amaral CSF, Ensina LFC, Mallozi MC, Spengler MGMT, et al. O que há de novo na urticária crônica espontânea? *Braz J Allergy Immunol*. 2016;4:9-25.
4. Saini SS, Kaplan AP. Chronic spontaneous urticaria: the devil's itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1097-106.
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:777-87.
6. Criado PR, Maruta CW, Alchorne AOA, Ramos AMC, Gontijo B, Santos JB, et al. Consensus on the diagnostic and therapeutic management of chronic spontaneous urticaria in adults – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94:56-66.
7. Balp MM, Silva NL, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian patients' perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:535-45.
8. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39:184-90.
9. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:380-7.
10. Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *Acad News*. 2019;7:1659-61.
11. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:2-12.
12. Cubiró X, Spertino J, Rozas-Muñoz E, Serra-Baldrich E, Puig L. La efectividad del tratamiento con omalizumab en la vida real es menor en pacientes con urticaria crónica de más de 18 meses de evolución y tratamiento inmunosupresor previo. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:289-96.

---

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

Correspondência:  
Daniel Strozzi  
E-mail: strozzi@pucgoias.edu.br



# Dermatite fotoalérgica ao pigmento azul de tatuagens: relato de um caso e breve revisão da literatura

*Photoallergic dermatitis due to the blue pigment in tattoos: a case report and brief literature review*

Fábio Augusto Peroni Garcia<sup>1</sup>, Aline Centenaro Cintra<sup>1</sup>, Flávia Garcia Michalichen<sup>1</sup>, Flávia Regina Ferreira<sup>1</sup>

## RESUMO

A prática de tatuagens é muito antiga e atualmente tornou-se extremamente popular, porém traz consigo riscos que não podem ser ignorados. As tintas utilizadas nas tatuagens são um fator importante para o aparecimento de reações adversas. A reação de hipersensibilidade aos pigmentos das tintas é uma das mais comuns. Entre elas, encontram-se reações alérgicas tipo dermatites de contato ou reações de fotossensibilidade, sendo esta última o motivo deste relato. O tratamento indicado é o uso de corticoides e a fotoproteção. Neste artigo, discutiremos especificamente sobre a reação de fotossensibilidade ao pigmento azul, com o relato de um caso e breve revisão da literatura.

**Descritores:** Tatuagem, pigmentação, cobalto, dermatite fotoalérgica.

## ABSTRACT

Tattooing is a very old practice that has become extremely popular in recent years; however, it carries risks that cannot be ignored. The inks used in tattoos are an important factor for the appearance of adverse reactions. Hypersensitivity reactions to the pigments in the inks are some of the most common. These include allergic reactions such as contact dermatitis or photosensitivity reactions, the latter being the reason for this report. The recommended treatment is the use of corticosteroids and photoprotection. In this article, we will specifically discuss the photosensitivity reaction to the blue pigment with a case report and a brief literature review.

**Keywords:** Tattooing, pigmentation, cobalt, photoallergic dermatitis.

## Introdução

Os primeiros registros de tatuagem datam de muitos anos antes de Cristo, tendo sido detectados em uma múmia de 5.300 anos, em 1991, e possivelmente relacionados a rituais religiosos e terapêuticos<sup>1,2</sup>. Atualmente a prática das tatuagens encontra-se mundialmente difundida. De acordo com cada período ou lugar, as tatuagens apresentaram diferentes significados. No antigo Egito remetiam à fertilidade e à nobreza; já entre romanos e gregos, podiam ter conotação positiva (identificando grupos religiosos) ou negativa (identificando escravos e criminosos)<sup>1</sup>.

As tatuagens chegaram ao ocidente, inicialmente à Europa, por meio do capitão John Cook, que, após uma expedição ao Taiti e às ilhas do Pacífico Sul, em 1769, teve contato com esta prática. Nestas regiões era chamada de “tatatau” ou “tattau”, uma onomatopeia referente ao som dos instrumentos na pele, a qual originou o termo inglês “tattoo”, ainda usado atualmente<sup>1</sup>.

Desde então, as tatuagens vêm sendo utilizadas por grupos diversos de indivíduos – desde presidiários até ícones da música – com os mais diferentes signifi-

1. Universidade de Taubaté, Serviço de Dermatologia - Taubaté, SP, Brasil.

cados, e pelos mais diversos motivos. Atualmente, as pessoas se tatuam visando expressar sua individualidade, promover alguma melhoria estética, ou apenas por modismo, sem necessariamente vincular a estas algum significado<sup>1</sup>.

Apesar de tratar-se de uma prática antiga e atualmente extremamente popular, cabe ressaltar que as tatuagens trazem consigo riscos que não podem, nem devem ser ignorados. Entre eles, incluem-se: reações inflamatórias/alérgicas, infecções, neoplasias, e também problemas associados a procedimentos médicos, ou a sua remoção<sup>1</sup>. As tintas utilizadas para as tatuagens são importante fator determinante de reações adversas devido a seus componentes, e podem causar principalmente importantes reações inflamatórias/alérgicas<sup>1</sup>.

Neste artigo, abordamos especificamente a reação de fotossensibilidade ao pigmento azul, ilustrando-a com o relato de um caso.

### Caso clínico

Paciente do sexo masculino, 27 anos, branco referindo prurido intenso após exposição solar prolongada sobre tatuagem no braço direito. Ao exame dermatológico observavam-se no braço direito (área da tatuagem): pápulas eritematosas isoladas e confluentes formando placas, discretamente liquenificadas localizadas predominantemente sobre área do pigmento azul da tatuagem (Figuras 1 e 2). Paciente referia realização desta tatuagem há um ano, medindo cerca de 21 x 12 cm e com predomínio dos pigmentos preto, azul, vermelho e amarelo. Negava qualquer sintomatologia prévia. Comorbidades ausentes. O tratamento proposto foi o uso de corticoterapia tópica de alta potência, anti-histamínicos e fotoproteção. Após 10 dias de tratamento houve remissão completa do quadro (Figura 3).

### Discussão

As tatuagens são muito comuns na atualidade e apresentam riscos à saúde, incluindo: reações inflamatórias/alérgicas, infecções, neoplasias, além de problemas associados a procedimentos médicos ou a sua remoção. Destes, apenas as infecções podem ocorrer sem qualquer tipo de relação com as tintas utilizadas. No entanto, estas (tintas) também podem estar contaminadas e determinar quadros infecciosos<sup>1</sup>.

As reações mais comuns às tatuagens são: prurido, pápulas, edema intermitente e cicatrizes no sítio da tatuagem<sup>3</sup>.

As tintas utilizadas nas tatuagens possuem diferentes composições, cuja estrutura química e toxicidade ainda são pouco conhecidas<sup>1</sup>. Geralmente são compostas por solventes, aditivos e pigmentos (inorgânicos, orgânicos ou nanopartículas)<sup>4</sup>. Os pigmentos podem ser classificados em três grupos, baseados em sua origem: pigmentos vegetais, pigmentos inorgânicos (produzidos a partir de minerais) e pigmentos orgânicos (produzidos sinteticamente)<sup>5</sup>. Muitos pigmentos inorgânicos como metais estão relacionados à toxicidade, sendo frequentes: o mercúrio nas tintas vermelhas, o cádmio nas tintas amarelas e vermelhas, o carvão nas tintas negras, o cromo nas verdes e o cobalto nas azuis<sup>1</sup>. As tintas que mais causam reações são as de coloração vermelha<sup>6</sup>.



**Figura 1**

Pápulas ora isoladas, ora confluentes formando placas, com predomínio sobre área do pigmento azul da tatuagem



**Figura 2**

Maior detalhe



**Figura 3**  
Pré e pós-tratamento (10 dias)

Apesar das tintas das tatuagens modernas serem compostas em sua maior parte por pigmentos orgânicos, os metais pesados ainda são relevantes e encontram-se presentes na forma de aditivos, cromóforos ou contaminantes. Elucidar o papel dos sais metálicos nas reações alérgicas não é fácil. Isto se deve ao fato dos testes alérgicos não reproduzirem corretamente a fisiopatologia da tatuagem e também ao fato das tintas conterem em sua composição aditivos e sais metálicos que podem causar reações alérgicas<sup>7</sup>.

Uma das reações mais observadas é a reação de hipersensibilidade aos pigmentos das tintas, que pode ser precoce ou tardia e ocorrer de forma localizada ou generalizada. Dentro das reações de hipersensibilidade, encontram-se as dermatites de contato e as reações de fotossensibilidade<sup>2</sup>.

As reações de fotossensibilidade são aquelas em que o pigmento contido em determinada tinta reage

com a radiação solar levando a uma inflamação, com presença de edema, ardor e, principalmente, prurido, sendo restritos ao local da tinta específica. São descritas principalmente nas tatuagens vermelhas, pretas e azuis<sup>8</sup>.

O mecanismo envolvido é a hipersensibilidade mediada por células (tardia ou do tipo IV), sendo a radiação solar necessária para converter o pigmento da tatuagem num composto imunopatologicamente ativo (fotoproducto) que vai induzir a resposta imunológica, gerando sintomatologia<sup>8,9</sup>. Os sintomas podem se manifestar num intervalo de minutos até semanas após a exposição solar, e permanecer por semanas a meses<sup>3</sup>.

O tratamento de eleição nestes casos, geralmente, é o uso de corticoides; primeiramente de forma tópica, e caso não se obtenha resultado satisfatório, utilizam-se então de forma sistêmica (oral). A fotoproteção deve ser permanente, reduzindo a chance de fotossensibilidade<sup>3</sup>.

Concluindo, apesar da popularidade atual desta prática antiga, ressaltamos que as tintas de tatuagem podem causar reações dermatológicas, incluindo a dermatite fotoalérgica, motivo deste relato. A maioria dos indivíduos não tem conhecimento dessas possíveis reações, devendo informar-se sobre a segurança destes produtos e procedimentos com seu médico alergologista e/ou dermatologista.

## Referências

- Moretti T. Riscos toxicológicos da tatuagens. Rev Inter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade. 2012;5(2):6-18.
- Pires LMBAR. Riscos associados às tatuagens decorativas [dissertação]. Porto: ICABS, Universidade do Porto; 2014. <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/76529>
- Herane MI. Reacción de hipersensibilidad a tatuajes. Rev Chilena Dermatol. 2014;30(1):77-84.
- Arl M. Tintas de tatuagem: identificação dos componentes e respostas toxicológicas [dissertação]. Florianópolis: Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental; 2018. <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/191494/PGEA0595-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>
- Ramos BAO. Desenvolvimento de métodos eletroquímicos para análise de agentes tóxicos em tintas de tatuagem [dissertação]. Évora: Universidade de Évora; 2018. [http://rdpc.uevora.pt/bitstream/10174/23846/1/Mestrado-Bioqu%C3%ADmica-Bruna\\_Alexandra\\_Oliveira\\_Ramos-Desenvolvimento\\_de\\_m%C3%A9todos\\_eletroqu%C3%ADmicos...pdf](http://rdpc.uevora.pt/bitstream/10174/23846/1/Mestrado-Bioqu%C3%ADmica-Bruna_Alexandra_Oliveira_Ramos-Desenvolvimento_de_m%C3%A9todos_eletroqu%C3%ADmicos...pdf)
- Ono MCC, Balbinot P, Morais RLSL, Freitas RS. Reações ao pigmento vermelho. Surg Cosmet Dermatol. 2014;6(1):82-5.
- Serup J, Kluger N, Bäuml W. Tattooed Skin and Health. Curr Probl Dermatol. 2015;48:48-60. doi: 10.1159/000369645.

8. Carlsen KH, Serup J. Photosensitivity and photodynamic events in black, red and blue tattoos are common: A 'Beach Study'. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(2):231-7.
9. Soares MA, Santos D. Reações adversas cutâneas: fotoalergia. In: Soares MA, Santos D. *Guia de Reações Adversas a Medicamentos* [Internet]; 2011. Disponível em: <http://ufn.med.up.pt/wp-content/uploads/2015/06/fotoalergia.pdf> . Acessado em: 25/10/2020.

---

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

Correspondência:  
Fábio Augusto Peroni Garcia  
E-mail: [fabiopgarcia@hotmail.com](mailto:fabiopgarcia@hotmail.com)



# Identification of a thaumatin-like protein as a new allergen in persimmon (*Diospyros kaki*) with cross-reactivity with banana (*Musa acuminata*)

Identificação de uma proteína semelhante à taumatina como um novo alérgeno no caqui (*Diospyros kaki*) com reatividade cruzada com a banana (*Musa acuminata*)

Leonor Esteves-Caldeira<sup>1</sup>, Marta Neto<sup>1</sup>, Moises Labrador-Horrillo<sup>2</sup>, Elisa Pedro<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Allergy to persimmon (*Diospyros kaki*) has been only rarely reported. The antigenic composition of the fruit is not entirely known. Thaumatin-like proteins (TLPs) have been described as allergens in pollens and various fruits, such as kiwi and banana, but not in persimmon. We report the case of a 22-year-old man, with persistent moderate-to-severe allergic rhinitis, sensitized to house dust mites. The patient describes an episode of oral mucosa and ear canal pruritus, followed by diffuse urticaria, which rapidly evolved to dysphonia, dyspnea, and dizziness, after eating raw persimmon. A few months later he developed similar cutaneous symptoms accompanied by nausea, vomiting, abdominal colic, and hypotension immediately after the intake of banana. The prick-prick test with raw persimmon and banana were positive, as well as the serum specific IgE to the extract of these fruits. The ImmunoCAP ISAC\_112i test demonstrated a positive specific IgE against Act d 2 (kiwi thaumatin), which is homologous to banana TLP (Mus a 4). Serum IgE inhibition test with "sponge" of *Diospyros kaki* ImmunoCAP (f301) showed partial inhibition (40%) of IgE to Act d 2. This raises the suspicion that a TLP is at least partially responsible for the referred sensitization. This patient is sensitized to *Diospyros kaki* and *Musa acuminata*. An anaphylactic reaction to consumed persimmon, presumably as a result from cross-allergy with banana thaumatin was diagnosed in our patient. Thaumatin has not been previously described as an allergen of persimmon with cross-reactivity with banana, and in vitro with Act d 2 (kiwi TLP).

**Keywords:** Anaphylaxis, diospyros, food hypersensitivity, musa, cross reactions.

## RESUMO

A alergia ao caqui (*Diospyros kaki*) tem sido raramente documentada, não sendo a composição antigênica da fruta totalmente conhecida. Proteínas semelhantes à taumatina (TLPs) foram descritas como alergênicos em pólenes e várias frutas, como no kiwi e banana, mas não no caqui. Apresenta-se o caso de um doente de 22 anos, com rinite alérgica persistente moderada-grave, sensibilizado a ácaros do pó doméstico. O doente refere episódio de prurido na mucosa oral e canal auditivo, seguido de urticária generalizada, que rapidamente evoluiu para disfonía, dispnéia e tontura, após ingestão de caqui. Poucos meses depois, desenvolveu sintomas cutâneos semelhantes, acompanhados de náuseas, vômitos, cólica abdominal e hipotensão imediatamente após ingestão de uma banana. O teste cutâneo por picada com caqui e banana em natureza foram positivos, bem como o doseamento de IgE específica. O teste ImmunoCAP ISAC\_112i identificou a presença de IgE específica para Act d 2 (taumatina do kiwi), homóloga da TLP da banana (Mus a 4). O estudo de inibição ImmunoCAP ISAC com "esponja" de *Diospyros kaki* (f301) produziu uma inibição parcial (40%) da ligação de IgE a Act d 2, permitindo presumir que uma proteína semelhante à taumatina é, pelo menos, parcialmente responsável pela referida sensibilização. Este doente encontra-se sensibilizado a *Diospyros kaki* e *Musa acuminata*. Uma anafilaxia ao caqui ingerido, presumivelmente resultante de reatividade cruzada com a taumatina da banana foi diagnosticada. Não estão descritas na literatura TLPs como alergênicos do caqui com reatividade cruzada com a banana e com Act d 2 *in vitro* (TLP do kiwi).

**Descritores:** Anafilaxia, diospyros, hipersensibilidade alimentar, musa, reações cruzadas.

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

2. Vall d'Hebron General Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, ARADyAL, Department of Internal Medicine, Allergy section - Barcelona, Barcelona, Espanha.

Submitted: 02/02/2021, accepted: 03/15/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):203-7.

## Introduction

Persimmon (Latin: *Diospyros kaki*) fruit is the edible fruit of the persimmon tree, which belongs to the *Ebenaceae* family. It is native to China and Japan, where it has been cultivated for centuries. In the mid-19th century, persimmon fruit was introduced into Europe.<sup>1,2</sup> Its color varies in different cultivars from yellow and orange to deep red. There are two types of varieties, astringent and non-astringent. The fruits of persimmon are rich in various nutrients and phytochemicals, such as carbohydrates, organic acids, vitamins, tannins, polyphenols, dietary fibers, triterpenoids, and carotenoids, which contribute significantly to taste, color, nutritive and medicinal value of these fruits.<sup>3</sup> Persimmons also have a high antioxidant potential that may have beneficial effects against oxidative stress in humans.<sup>4</sup>

Allergy to persimmon is rare and potentially serious. The first case of IgE-mediated persimmon allergy was published in 1991.<sup>1</sup> Since then, eight papers on allergic reactions to persimmon have been published, concerning a total of 12 patients.<sup>2,5-12</sup> Nine of these patients had anaphylaxis.

The antigenic composition of the fruit is not entirely known. So far, only three allergens have been identified: Dio k 1 (PR-10 protein, 19 kDa), Dio k 4 (profilin, 14 kDa), and Dio k IFR (isoflavone reductase, 38 kDa).<sup>13</sup> Cross-reactivity between birch pollen and persimmon fruit has been demonstrated.<sup>6,7</sup> Additionally, it was discovered that allergens from persimmon may cross-react with latex allergens, through the phenomenon known as latex-fruit syndrome.<sup>11</sup>

Thaumatin-like proteins (TLPs) have molecular masses of 20-30 kDa, with a particularly stable three-dimensional structure that is sustained by six disulphide bridges. They have been mentioned as plant defense proteins (PR-5 proteins) against pathogen attacks, particularly fungal ones, and reported as allergens in various fruits, such as apple, cherry, kiwi, olive, and banana, and in pollens, such as those of cypress and birch, among others. This family is thought to be a panallergen family responsible for cross-reactivity between pollen and fruit.<sup>14-16</sup> TLPs have not been reported as persimmon allergens.

## Ethical issues

Patient gave an informed consent to the use of his clinical data in an anonymous form.

## Case report

We present the case of a 22-year-old male patient, resident in Lisbon, with a persistent moderate-to-severe allergic rhinitis since childhood, which worsens during the autumn months.

In mid-2018, the patient was referred to our outpatient clinic in the Department of Immunoallergology after an allergic reaction to persimmon. He described, in the previous year, an episode of oral mucosa and ear canal pruritus, followed by diffuse urticaria, which rapidly evolved to dysphonia, dyspnea, and dizziness, after eating raw persimmon for the first time. For this reason, he was admitted to the emergency department, where, besides being medicated, he was kept on surveillance for 8 hours, with resolution of the condition. He denied involvement of any cofactors, such as physical exercise, alcohol consumption, or new drugs. Since then, he has been on a diet with an absolute avoidance of persimmon, with no other episodes.

A few months later, he developed similar cutaneous symptoms accompanied by nausea, vomiting, abdominal colic, and hypotension immediately after the intake of banana. He was also admitted to the emergency department, where he was medicated with antihistamine and intravenous corticosteroid, with resolution of symptoms. The patient denies complaints about eating other foods, namely tree nuts, other plant derivatives, or other fruits except persimmon. He also denied ever having eaten some fruits like kiwi.

As a part of the diagnostics performed in our immunoallergology consultation, skin prick tests were performed for common aeroallergens with commercial extracts (Bial-Aristegui™, Bilbao, Spain), namely house dust and storage mites (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei*, *Lepidoglyphus destructor*, *Blomia tropicalis*, *Glycyphagus domesticus*, *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*), dog and cat fur, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, mixtures of grasses, *Phleum pratense*, platanus, *Olea europaea*, *Parietaria judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Plantago lanceolata*, latex, and food allergens (peach lipid transfer protein [LTP], profilin, melon, avocado, and watermelon). Native skin tests with fresh foods (persimmon and banana) were also performed.

Skin prick tests were positive for the mites allergen extracts (wheal average diameter in millimeters): *Dermatophagoides pteronyssinus* 12 mm, *Dermatophagoides farinae* 10 mm, *Euroglyphus*

*maynei* 8 mm, *Lepidoglyphus destructor* 14 mm, *Blomia tropicalis* 6 mm, *Glycyphagus domesticus* 7 mm, *Acarus siro* 14 mm, *Tyrophagus putrescentiae* 8 mm (histamine 8 mm, negative control 0 mm; a result was interpreted as positive in case of a wheal average diameter  $\geq 3$  mm). No skin reaction was observed for other tested allergen extracts, including pollens and latex. Skin prick tests with persimmon and banana in natura were positive, with mean papule diameters of 12 and 10 mm, respectively.

In vitro determination of the concentration of allergen specific IgE to house dust and storage mites was performed, as well as levels of specific IgE to selected allergens – banana, avocado, persimmon (*Diospyros kaki*), kiwi, and peach –, which were determined with the ImmunoCAP system (ThermoFisher Scientific, Uppsala, Sweden), using the Phadia100 equipment according to the manufacturer's instructions. Test was considered positive for values greater than 0.10 kUA/L.

The total IgE level was 93.9 kUA/L. Elevated levels of IgE (above 0.35 kUA/L) were found against all dust mites. The assay of specific IgE food levels using the ImmunoCAP method was positive for banana (0.21 kUA/L), avocado (0.13 kUA/L), *Diospyros kaki* (0.58 kUA/L), and kiwi (0.15 kUA/L), and negative for peach (0.01 kUA/L). These results are presented in Table 1.

**Table 1**

List of results for levels of specific IgE tested using the ImmunoCAP method

Allergen	IgE level (kUA/L)
Banana	0.21
Avocado	0.13
<i>Diospyros kaki</i>	0.58
Kiwi	0.15
Peach	0.01

The diagnostics was expanded by a determination of the level of specific IgE to allergen components, using the ImmunoCAP ISAC method, which identified the presence of specific IgE to Blot t 5 (1.9 ISAC standardized units for IgE [ISU-E]), Der f 1 (1.1 ISU-E), Der f 2 (7.7 ISU-E), Der p 1 (8.5 ISU-E), Der p 2 (11

ISU-E), Der p 23 (0.3 ISU-E), Lep d 2 (2.9 ISU-E), and Act d 2 (2.9 ISU-E) (Table 2).

A high level of specific IgE for Act d 2 (TLP) from kiwi<sup>17</sup> found in ImmunoCAP ISAC test was particularly noteworthy. It is worth to emphasize that Act d 2 presented cross-reactivity to Mus a 4 from banana<sup>18</sup>, which is not available in ImmunoCAP ISAC\_112i. There were no other elevated levels of IgE specific to components of allergens available in ImmunoCAP ISAC, including non-specific LTPs, PR10s, profilins and storage proteins.

ImmunoCAP ISAC has no persimmon or banana allergen components available, so it does not indicate if, in this particular case, the patient's allergy to persimmon was a result of a cross-reactivity with Mus a 4 or an allergy to another molecule, independent from banana or kiwi. To clarify this, an ImmunoCAP ISAC inhibition test was applied, using the "sponge" of *Diospyros kaki* (f301) allergen extract from ImmunoCAP as a source of allergen.

The baseline level of Act d 2 determined by ImmunoCAP ISAC\_112i in patient serum was 2.9 ISU-E. After incubation of the patient's serum with "sponge" of ImmunoCAP *Diospyros kaki* (f301), the level of Act d 2 was 1.8 ISU-E (38% inhibition), which raises the suspicion that sensitization to LTPs is responsible (at least partially) to the referred sensitization. The results for non-inhibition of mites in the same array serve as an inhibition control. The results for these inhibition tests are presented in Table 3.

## Discussion

This patient is sensitized to *Diospyros kaki* and *Musa acuminata*, having had two reported episodes of anaphylaxis after the consumption of a persimmon fruit and a banana, respectively. It was confirmed that the *Diospyros kaki* extract inhibited Act d 2 by ~ 40%, which makes us presume the participation of cross-reaction with other TLP – banana TLP (Mus a 4) – in the development of symptoms.

Considering that the reaction with persimmon occurred at the patient's first exposure to it, and that the patient was not sensitized to any pollens, we assume that this reaction resulted from a primary sensitization to banana. We informed the patient to avoid persimmon, banana, and kiwi, and provided an epinephrine autoinjector for prehospital treatment of anaphylaxis in case of an emergency.

**Table 2**

Results for the ImmunoCAP ISAC test. No increased levels of allergen-specific IgE were found for other allergen components included in the ImmunoCAP test

Allergen source	Allergen component	Allergen type	IgE level (ISU-E)
<i>B. tropicalis</i> (house dust mite)	rBlo t 5	Mites group 5	1.9
<i>D. farinae</i> (house dust mite)	rDer f 1	Cysteine protease	1.1
	rDer f 2	NPC2 family	7.7
<i>D. pteronyssinus</i> (house dust mite)	rDer p 1	Cysteine protease	8.5
	rDer p 2	NPC2 family	11
	rDer p 23	Peritrophin-like proteins	0.3
<i>L. destructor</i> (storage mite)	rLep d 2	NPC2 family	2.9
Kiwi	nAct d 2	Thaumatin-like protein	2.9

ISU-E: ISAC standardized units for IgE.

**Table 3**

Results for the ImmunoCAP ISAC test performed with serum inhibited with “sponge” of ImmunoCAP *Diospyros kaki* (f301)

Allergen source	Allergen component	Allergen type	IgE level (ISU-E) / (% inhibition)
<i>B. tropicalis</i> (house dust mite)	rBlo t 5	Mites group 5	1.8 / (5%)
<i>D. farinae</i> (house dust mite)	rDer f 1	Cysteine protease	1.1 / (0%)
	rDer f 2	NPC2 family	7.6 / (1%)
<i>D. pteronyssinus</i> (house dust mite)	rDer p 1	Cysteine protease	8.3 / (2%)
	rDer p 2	NPC2 family	11 / (0%)
	rDer p 23	Peritrophin-like proteins	0.3 / (0%)
<i>L. destructor</i> (storage mite)	rLep d 2	NPC2 family	2.5 / (14%)
Kiwi	nAct d 2	Thaumatin-like protein	2.9 / (38%)

ISU-E: ISAC standardized units for IgE.

According to previously published reports in the literature, most cases of allergy to persimmon occurred in patients with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, sensitization to birch and grass pollen, and allergy to other plant-derived foods<sup>2,5-12</sup>, or with a cross-reaction with latex allergens<sup>11</sup>, which did not happen in this patient, who was not sensitized to any pollens or to latex (in skin and/or serological tests). There has also been no documented sensitization to pollen allergens, latex, or proteins in the LTP group (such as Pru p 3) in ImmunoCAP ISAC<sub>112i</sub>, neither to other fruit allergens available in ISAC, except for kiwi TLP (Act d 2).

The presented case is interesting because TLPs, as far as we know, have not been previously described as persimmon allergens with cross-reactivity to banana, although, in our patient, the specific allergen has not been isolated and characterized.

Identification of food allergens is a priority in the management of food allergy, considering that well-characterized relevant allergens might replace allergen extracts in a component-based diagnosis of allergy.<sup>19</sup> The rapid progress made in the field of molecular allergen characterization appears to considerably improve the use of recombinant allergens in diagnosis and specific immunotherapy.<sup>20</sup> Thus, further research is needed to fully isolate and characterize the allergen and understand the cross-reactivity of persimmon TLP with banana and/or other foods.

The level of knowledge about persimmon allergens is surely unsatisfactory, and further studies are required. Persimmon fruit certainly contains cross-reacting allergens, but the presence of species-specific allergens cannot be excluded.

## References

- Mowat AD, George AP. 1996. Environmental physiology of persimmons. In: Schaffer B, Andersen PC (eds.). Handbook of Environmental Physiology of Fruit Crops. Boca Raton: CRC Press Inc. p. 195e202.
- Martínez JC, Armentia A, Bartolomé B, Callejo A, Fuentes MJ, Fernández A. Anaphylaxis after ingestion of sharon fruit. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001;29(2):69-71.
- Altuntas E, Cangi R, Kaya C. 2011. Physical and chemical properties of persimmon fruit. *International Agrophysics*. 2011;25:89-92.
- Zhou C, Sheng Y, Zhao D, Wang Z, Tao J. Variation of Oleanolic and Ursolic acid in the flesh of Persimmon fruit among different cultivars. *Molecules*. 2010;15:6580-7.
- Prandini M, Marchesi S. Anaphylaxis to persimmon. *Allergy*. 1999;54:897.
- Anliker MD, Reindl J, Vieths S, Wuthrich B. Allergy caused by ingestion of persimmon (*Diospyros kaki*): detection of specific IgE and cross-reactivity to profilin and carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:718-23.
- Bolhaar ST, van Ree R, Ma Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Vieths S, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Severe allergy to sharon fruit caused by birch pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136:45-52.
- Kitano A, Miyazaki T, Yoshioka K, Kurono T, Kurono S, Matsumoto T. Facial rash and palmoplantar pruritus in an infant after first contact with kaki. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:237-8.
- Pité H, Sokolova A, Bartolomé B, Martins P, Prates S, Pinto PL. Alergia ao dióspiro. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2012;20(3):221-5.
- Rodríguez-Jiménez B, Núñez Acevedo B, Ledesma A, Cava Sumner B, Kindelan-Recarte C, Domínguez-Ortega J. Anaphylaxis in a child after ingestion of persimmon. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(2):142-4.
- Pradubongsap P, Kanechorn-Na-Ayuthaya P. Latex-Fruit Anaphylaxis from Persimmon. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2016;7:340.
- Kim JH, Kim SH, Park HW, Cho SH, Chang YS. Oral Allergy Syndrome in Birch Pollen-Sensitized Patients from a Korean University Hospital. *J Korean Med Sci*. 2018 3;33(33):e218.
- Allergome - The Platform for Allergen Knowledge [Internet]. Disponível em: [http://www.allergome.org/script/dettaglio.php?id\\_molecula=932](http://www.allergome.org/script/dettaglio.php?id_molecula=932). Acessado em: 06/10/2020.
- Breiteneder H. Thaumatin-like proteins – a new family of pollen and fruit allergens. *Allergy*. 2004;59:479-81.
- Palacín A, Rivas LA, Gómez-Casado C, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, et al. The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: a multicenter study using a specific protein microarray. *PLoS One*. 2012;7(9):e44088.
- Jesús-Pires C, Ferreira-Neto JRC, Pacifico Bezerra-Neto J, Kido EA, Oliveira Silva RL, Pandolfi V, et al. Plant Thaumatin-like Proteins: Function, Evolution and Biotechnological Applications. *Curr Protein Pept Sci*. 2020;21(1):36-51.
- Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic T, Vuckovic O, et al. Isolation and biochemical characterization of a thaumatin-like kiwi allergen. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(5):805-10.
- Palacín A, Quirce S, Sanchez-Monge R, Bobolea I, Diaz-Perales A, Martín-Muñoz F, et al. Sensitization profiles to purified plant food allergens among pediatric patients with allergy to banana. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):186-95.
- Pastorello EA, Trambaioli C. Isolation of food allergens. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756(1-2):71-84.
- Valenta R, Vrtala S, Laffer S, Spitzauer S, Kraft D. Recombinant allergens. *Allergy*. 1998;53:552-61.

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

Corresponding author:  
Leonor Esteves-Caldeira  
E-mail: leonor-caldeira@hotmail.com



# Angioedema hereditário inaugural na idade pediátrica

*Hereditary angioedema in a child with no family history of disease*

Marisa Paulino<sup>1</sup>, Célia Costa<sup>1</sup>

## RESUMO

O angioedema hereditário por défice de C1-inibidor é uma doença rara autossômica dominante com uma prevalência estimada em 1:50.000. Habitualmente a história familiar aponta para este diagnóstico. No entanto, a apresentação atípica com história familiar negativa pode atrasar o diagnóstico de meses a anos. Os autores apresentam o caso de uma criança de 6 anos sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes que recorreu ao Serviço de Urgência pediátrico por edema, calor e rubor do cotovelo, joelho e maléolos direitos com 12h de evolução, sem fatores associados. Ao exame objetivo: edema do cotovelo, joelho e maléolos direitos, exantema não pruriginoso maleolar homolateral com discreto desconforto à palpação. Sem elevação dos parâmetros infecciosos ou inflamatórios. Foi iniciada corticoterapia sistêmica, com melhoria lenta do quadro. Teve alta, referenciada à consulta de Imunoalergologia. Na anamnese foram apurados quatro episódios de edema periarticular nos doze meses prévios. A avaliação analítica da criança revelou C1 inibidor 62 mg/dL, C1 inibidor funcional 29%, confirmada em duas determinações, e a dos pais e dos dois irmãos foi normal. No estudo genético não foram identificadas mutações nos genes SERPING. O angioedema hereditário por défice de função do C1-inibidor - tipo II - representa 15 a 20% dos casos. Embora a história familiar seja o maior sinal de alerta para o diagnóstico desta patologia, em 20-25% dos casos ocorre mutação espontânea. Nestes casos um elevado grau de suspeição é necessário e um atraso no diagnóstico pode levar a consequências graves. As opções terapêuticas em crianças menores de 12 anos são ainda limitadas.

**Descritores:** Angioedema, angioedema hereditário tipos I e II, diagnóstico, pediatria.

## Introdução

O angioedema hereditário por défice do inibidor da protease C1 plasmática (C1-INH) é uma doença autossômica dominante rara que afeta uma em cada 50.000 pessoas<sup>1,2</sup>. É causado por mutações

## ABSTRACT

Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency is a rare autosomal dominant disease with an estimated prevalence of 1:50 000. Usually, family history points to this diagnosis. However, atypical presentation with negative family history may delay diagnosis in months to years. The authors describe the case of a 6-year-old girl with apparently no significant family or past medical history, presenting to the emergency department for edema, warmth, and redness of the right elbow, knee, and ankle, which started 12 hours earlier, without associated factors. On physical examination, edema of the right elbow, knee, and ankle, and nonpruritic rash on the right ankle with a slight discomfort on palpation were found. Laboratory infection or inflammation markers were not elevated. Systemic corticosteroids were started, with slow improvement. She was discharged and referred to an immunoallergy outpatient clinic. On medical history taking, four episodes of periarticular edema in the past 12 months were identified. Laboratory evaluation revealed C1-inhibitor at 62 mg/dL and functional C1-inhibitor at 29%, confirmed in two samples; the parents and two siblings were normal. On genetic testing, there were no mutations on the SERPING genes. Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency – ie, type II – accounts for 15 to 20% of cases. Even though family history is the major indicator for diagnosis of this condition, a de novo mutation occurs in 20 to 25% of cases. In these cases, a high suspicion is necessary, and a delayed diagnosis could have severe implications. Therapeutic options in children under the age of 12 are limited.

**Keywords:** Angioedema, hereditary angioedema types I and II, diagnosis, pediatrics.

no gene SERPING 1 que codifica o C1-INH. Estão descritas mais de 400 mutações do gene SERPING 1<sup>3</sup>. O défice quantitativo (tipo 1) ou qualitativo (tipo 2) de C1-INH resulta na libertação de substâncias

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

Submetido em: 01/02/2021, aceito em: 24/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):208-10.

vasoativas, como a bradicinina, aumentando a permeabilidade vascular levando à formação de edema<sup>1,2</sup>. Habitualmente manifesta-se na infância, com a média de idade de início estimada aos 12 anos. Cerca de 90% dos doentes tem o seu primeiro episódio antes dos 20 anos<sup>4-6</sup>.

O angioedema hereditário é caracterizado por episódios recorrentes de angioedema subcutâneo ou submucoso (sem urticária associada), da face, via aérea superior, sistema gastrointestinal, pele e vias geniturinárias<sup>7</sup>. Frequentemente associam-se pródromos, dos quais o eritema *marginatum* – um exantema serpiginoso não pruriginoso, no local do edema – ocorre em 1/3 dos casos<sup>3</sup>. Astenia, adinamia, e parestesias no local do edema podem preceder as crises<sup>3</sup>.

Embora a história familiar seja um dos principais fatores que levam à suspeita desta patologia, esta pode não estar presente<sup>8</sup>. O diagnóstico é feito com base no doseamento da concentração sérica de C1-INH e percentagem de C1-INH funcional. Os níveis de C4 podem também estar reduzidos<sup>1</sup>. As alterações devem ser confirmadas com uma segunda avaliação laboratorial<sup>1,8</sup>.

### Descrição de caso

Descrevemos o caso de uma criança de sexo feminino com 6 anos de idade que recorreu ao Serviço de Urgência Pediátrico (SUP) por edema, calor e rubor do cotovelo, joelho e maléolos direitos. Estes sintomas apresentavam 12 horas de evolução e não responderam a tratamento com anti-inflamatório não-esteróide (AINE) oral (Ibuprofeno). Ao exame objetivo apresentava edema do cotovelo, joelho e maléolos direitos, exantema não pruriginoso maleolar homolateral (Figura 1) e com discreto desconforto à palpação. Não foi encontrado qualquer fator desencadeante. Da avaliação laboratorial no SUP não se verificaram alterações, incluindo parâmetros inflamatórios normais. Após administração de anti-histamínico H1 de segunda geração oral, não se verificou melhoria. Foi admitida no serviço de observação do SUP e iniciada corticoterapia sistêmica com prednisolona 1,5 mg/kg/dia que manteve durante 3 dias, com melhoria progressiva do quadro. Ficou orientada para consulta de Imunoalergologia.

Na consulta de Imunoalergologia, na anamnese apuraram-se quatro episódios anteriores de edema subcutâneo, com início nos quatro meses anteriores,

dois destes acompanhados de dor abdominal e que se seguiram a extrações dentárias. Estes episódios tiveram a duração de 2-3 dias e aparentemente melhoraram após toma de AINE oral (Ibuprofeno). Sem história familiar de angioedema recorrente.

Foi feita avaliação analítica em que se detetou: C1 inibidor 62 mg/dL (21-38), C1 inibidor funcional 29% (> 68%), C4 3,1 mg/dL (15-20). Estes resultados foram confirmados numa segunda determinação, corroborando o diagnóstico de angioedema hereditário tipo 2. Os familiares próximos (mãe, pai, e dois irmãos) foram rastreados, não tendo sido registadas alterações analíticas. Foi efetuado estudo genético com pesquisa de mutações do gene C1 INH (SERPING 1), por sequenciação direta dos exões 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, e do gene F12, por sequenciação direta do exão 9, não tendo sido detectadas mutações na doente ou nos seus familiares diretos.

Por manter episódios de edema recorrentes (1-2 por mês) associados a situações de *stress* emocional ou traumatismos minor, com necessidade de recorrer ao SUP para administração de concentrado de C1-INH, foi medicada com profilaxia em longo



**Figura 1**  
Edema do pé + Eritema *marginatum*

prazo com ácido tranexâmico 500 mg/dia. Desde esta altura (cerca de 1 ano), sem novos episódios de angioedema.

## Discussão

O angioedema hereditário tipo II – representa 15 a 20% dos casos de angioedema hereditário<sup>1,3</sup>. Em 20-25% dos casos a mutação ocorre de forma espontânea, e nestes casos a história familiar está ausente<sup>3</sup>. Embora não seja essencial para o diagnóstico, a caracterização da mutação genética em doentes com doenças raras permite compreender o potencial patogênico destas mutações<sup>7,8</sup>.

O eritema *marginatum* é mais frequente na população pediátrica e é confundido com urticária, podendo levar a erros e atraso no diagnóstico. Sobretudo no sexo feminino, a puberdade pode levar a um aumento da gravidade e frequência das crises.

Frequentemente, a subvalorização dos sintomas ou diagnóstico incorreto levam a atrasos em anos na identificação e tratamento destes doentes. Um estudo de Zanichelli e cols.<sup>9</sup> demonstra que cerca de 42% com história familiar positiva são mal diagnosticadas nas primeiras manifestações e esse número é maior, ainda, quando a história familiar está ausente, chegando aos 65%. Um doente não diagnosticado ou incorretamente diagnosticado não só corre riscos de administração de terapêuticas e cirurgias desnecessárias como tem cerca de 30% maior risco de morte por asfixia causada por crises laringeas<sup>6</sup>.

A terapêutica em crianças é limitada em relação a adultos. Em situações agudas, o concentrado de C1-INH é a terapêutica de escolha para crianças de qualquer idade<sup>1,6-8</sup>. Recentemente, como alternativa o icatibant, um antagonista dos recetores  $\beta_2$  da bradicinina, foi aprovado para crianças maiores de 2 anos<sup>6</sup>. É, no entanto, na terapêutica de manutenção que a idade pediátrica tem maior condicionamento. Androgênios atenuados, como danazol e estanozolol, estão contraindicados em crianças antes do estadio 5 de Tanner<sup>1,8</sup>. O concentrado de C1-INH administrado por via subcutânea é a terapêutica preventiva de escolha para crianças, mas não está disponível em Portugal. Sempre que não esteja disponível o ácido tranexâmico deve ser a alternativa<sup>1,6-8</sup>.

Apesar de ser cada vez maior, é importante continuar a divulgação desta patologia na comunidade médica, sobretudo entre especialidades

com componente pediátrico. Em casos em que a suspeita é elevada pela história clínica sugestiva, mesmo na ausência de história familiar, devem ser avaliados os níveis séricos de C1-INH quantitativo e funcional. Casos como o apresentado, em que não são reconhecidas as mutações, podem ser devido a mutações ainda não identificadas pelos testes atualmente praticados, e mostram a importância de existir uma centralização de doentes de modo a otimizar o conhecimento desta patologia. Através da identificação de biomarcadores genéticos que se correlacionem com a gravidade da doença podemos melhorar os cuidados e prevenir complicações nestes doentes<sup>10</sup>.

## Referências

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(8):1575-96.
2. Savarese L, Bova M, De Falco R, Guarino MD, De Luca Picione R, Petraroli A, et al. Emotional processes and stress in children affected by hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: A multicenter, prospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:115-23.
3. Craig T. Hereditary angioedema. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol*. 2014;27(4):157-8.
4. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267-74.
5. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2005;94(4):498-503.
6. Johnston DT, Smith RC. Hereditary angioedema: Special considerations in children. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S43-6.
7. Pancholy N, Craig T. Hereditary angioedema in children: A review and update. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):863-8.
8. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(2):300-13.
9. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2016;117(4):394-8.
10. Germenis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):170-82.

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

Correspondência:  
Marisa Paulino  
E-mail: marisapaulino.90@gmail.com

# Regionais da ASBAI – Biênio 2021/2022

(Endereços dos Presidentes)

## Alagoas

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

## Amazonas

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

## Bahia

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

## Ceará

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

## Distrito Federal

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

## Espírito Santo

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

## Goias

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

## Maranhão

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

## Mato Grosso

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

## Mato Grosso do Sul

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

## Minas Gerais

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

## Pará

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

## Paraíba

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

## Paraná

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

## Pernambuco

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

## Piauí

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

## Rio de Janeiro

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

## Rio Grande do Norte

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

## Rio Grande do Sul

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

## Santa Catarina

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

## São Paulo

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

## Sergipe

Presidente: Jackeline Motta Franco  
Secretária: Camila Budin Tavares  
Tesoureira: Maria Eduarda Cunha P. de Castro  
Avenida Min. Geraldo Barreto Sobral, 2131 -  
Salas 605-606 – Jardins  
49026010 – Aracaju – SE  
Tel.: (79) 3249.1820

## Tocantins

Presidente: Raquel P. de Carvalho Baldaçara  
Secretária: Edna Cláudia Mendes Barbosa  
Tesoureira: Lorena Carla Barbosa Lima Lucena  
Quadra ACSU 40 (401 Sul) – Av. Joaquim Teotônio  
Segurado, s/nº - S. 1005 - cj. 1 - Ed. Espaço Médico  
77015-550 – Palmas – TO  
Tel.: (63) 3217.7288



## 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](http://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](http://www.bireme.org)) e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br/>). Utilizar a lista de "Medical Subject Headings", publicada pela U.S. National Library of Medicine, do National Institute of Health, e disponível em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Descritores também poderão ser acessados no próprio site do AAAI, no passo 4 da submissão.

### **Contribuição dos autores**

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

### **Agradecimentos**

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

## **CONTEÚDO**

### **Orientações sobre conteúdo de seções específicas**

#### **Resumos**

##### **Resumo em artigo original**

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

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

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

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

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

##### **Resumo em artigos de revisão**

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

##### **Resumo em relatos de casos**

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

##### **Resumo em artigos especiais**

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

#### **Texto**

##### **Texto de artigos originais**

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

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

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

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

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

#### **Texto de artigos de revisão**

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

#### **Texto de relato de caso**

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

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

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

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

#### **Texto de carta ao editor**

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

#### **Referências bibliográficas**

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos entre parênteses. Devem ser formatadas no estilo Vancouver revisado ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](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](http://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](http://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](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo".

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

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

**Tabelas**

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

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

**Legendas das figuras**

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

**Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)**

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

**SITUAÇÕES ESPECIAIS**

**Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**

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

## Confira as vantagens de associar-se à ASBAI !

Como sócio, você terá inúmeros benefícios. Veja alguns:



O nome e endereço na área "Procure seu Especialista"



Descontos no Congresso Brasileiro e nos eventos promovidos pela ASBAI



Afiliação à World Allergy Organization (WAO)



Acesso à Universidade ASBAI (Educação Médica Continuada Online)



Receber e acessar online a revista Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia



Receber boletins informativos impressos e eletrônicos

[www.asbai.org.br](http://www.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](http://www.asbai.org.br)