

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 5 • Número 3 • Julho-Setembro 2021

5/3

■ EDITORIAL

Posicionamento da ASBAI sobre dose adicional e intercambialidade de vacinas contra a COVID-19

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Eficacia y seguridad de la combinación de fexofenadina con montelukast en el tratamiento de la rinitis alérgica

Tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos e na impossibilidade do omalizumabe, nos adultos

Eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento da rinossinusite crônica com polipose nasal

Papel do genoma e do microbioma na patogenia e abordagem terapêutica da asma

O estado da arte das síndromes autoinflamatórias associadas à criopirina

Anafilaxia no primeiro ano de vida: como diagnosticar

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Exposure to indoor air pollution/outdoor air pollution: the silent killers

Avaliação do emprego da IgIV sobre a densidade de infecções em pacientes com mieloma múltiplo

Anafilaxia em estudantes acima de sete anos nas escolas públicas de Imperatriz do Maranhão - MA

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Anafilaxia ao ácido poli-L-lático

Occupational rhinoconjunctivitis to cyclamen

Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in a patient with EGPA

Anafilaxia a alfa-gal

Omalizumabe no tratamento de urticária solar refratária aos anti-histamínicos

■ CARTAS AO EDITOR

Conjuntivites e perda de visão: pediatras estariam na primeira linha de prevenção do ceratocone

■ IMAGENS EM ALERGIA E IMUNOLOGIA

Erupção pigmentar fixa a nimesulida comprovada por teste de contato



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Associe-se à **ASBAI**

E usufrua das seguintes vantagens:

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

Encaminhe sua proposta de associação utilizando o formulário no site:

www.asbai.org.br



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Julho-Setembro 2021

Volume 5, Número 3

Editorial / Editorial

- Posicionamento da ASBAI sobre dose adicional e intercambialidade de vacinas contra a COVID-19 211
ASBAI position statement on additional dose and interchangeability of COVID-19 vaccines
 PEDRO GIVAVINA-BIANCHI, LORENA DE CASTRO DINIZ, EKATERINI GOUDOURIS, ANA KAROLINA B. BERSELLI MARINHO,
 DEWTON DE MORAES VASCONCELOS, NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI, EMANUEL SARINHO

Artigos de Revisão / Review Articles

- Eficacia y seguridad de la combinación de fexofenadina con montelukast
 en el tratamiento de la rinitis alérgica 213
Efficacy and safety of combined therapy of fexofenadine and montelukast for the treatment of allergic rhinitis
 PATRICIA O'FARRILL-ROMANILLOS, MAGDA LUZ ATRIÁN-SALAZAR, LEONEL GONZÁLEZ-GONZÁLEZ,
 DIANA MOLINA-VÉLEZ, ELIZABETH MEDA-MONZÓN, CONCEPCIÓN GARCÍA-MORALES, VANESSA COHEN-MUÑOZ,
 GABRIELA SÁNCHEZ-CASADO
- Tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos e na impossibilidade do omalizumabe, nos adultos 223
Treatment of CSU refractory to antihistamines and in the impossibility of omalizumab therapy in adults
 BRUNA GEHLEN, MARIANA MOUSINHO-FERNANDES, PAULA NATASSYA ARGOLO,
 GRAZIELLY DE FÁTIMA PEREIRA, JORGE KALIL, ANTÔNIO ABILIO MOTTA, ROSANA CÂMARA AGONDI
- Eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento da rinossinusite crônica com polipose nasal 232
Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis
 JULIANA F. BIANCHINI GARCIA, PEDRO GIVAVINA-BIANCHI
- Papel do genoma e do microbioma na patogénia e abordagem terapêutica da asma 237
Role of the genome and microbiome in the pathogenesis and treatment of asthma
 HISBELLO DA SILVA CAMPOS
- O estado da arte das síndromes autoinflamatórias associadas à criopirina 246
The state of the art of cryopyrin-associated periodic syndromes
 KATHARINA RUTH PAGOTTO BETZLER, VICTOR CHIOSINI, ALEX ISIDÓRIO PRADO, BRUNA GEHLEN,
 FABIO FERNANDES MORATO CASTRO, MYRTHES TOLEDO BARROS, JORGE KALIL, LEONARDO OLIVEIRA MENDONÇA

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

Artigos de Revisão / Review Articles

Anafilaxia no primeiro ano de vida: como diagnosticar	255
<i>Anaphylaxis in the first year of life: how to diagnose</i>	
ISABELLA BURLA MANHÃES, CAROLINA SANCHEZ ARANDA, LUCILA DE CAMARGO OLIVEIRA, MÁRCIA CARVALHO MALLOZI, GUSTAVO FALBO WANDALSEN, DIRCEU SOLÉ	

Artigos Originais / Original Articles

Exposure to indoor air pollution/outdoor air pollution: the silent killers – A pilot study	267
<i>Exposição à poluição do ar interno/poluição do ar externo: os assassinos silenciosos – Estudo piloto</i>	
MARILYN URRUTIA-PEREIRA, HERBERTO CHONG-NETO, JENNIFER AVILA, NATIVIDAD L. VIVAS, VERÓNICA RIQUELME MARTINEZ, WILLIAM LÓPEZ RÓNDON, LETICIA AUTH ROCKENBACH, LETICIA BEAL DILL, MAIARA RUBIM XAVIER, NATHALY ELLEN BONOW, PIETRO NUNES RINELLI, DIRCEU SOLÉ	
Avaliação do emprego da imunoglobulina humana endovenosa sobre a densidade de infecções em pacientes com mieloma múltiplo	274
<i>Evaluation of the use of human intravenous immunoglobulin on the incidence density of infections in patients with multiple myeloma</i>	
ELISÂNGELA APARECIDA GALDINO MENEZES, GUILHERME MOREIRA BORGES ARAÚJO, ISADORA ANDRADE RABELO, BEATRIZ JULIANO VIEIRA AARESTRUP, PAULA FONSECA AARESTRUP, EDIR PAULA CORDEIRO CHELONI, MATHEUS FONSECA AARESTRUP, FERNANDO MONTEIRO AARESTRUP	
Anafilaxia em estudantes acima de sete anos nas escolas públicas de Imperatriz do Maranhão - MA	279
<i>Anaphylaxis in public school students aged 7 years or older in Imperatriz do Maranhão, MA, Brazil</i>	
CAYO FERNANDO DE-ARAÚJO-SOUSA, MARCOS DA SILVA OLIVEIRA, ANTONIO FRANCISCO E-SILVA-JUNIOR, RAPHAEL COELHO FIGUEREDO, ELAINE GAGETE	

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

Anafilaxia ao ácido poli-L-láctico	291
<i>Poly-L-lactic acid anaphylaxis</i>	
GIL BARDINI-ALVES, NATÁLIA DAL-PIZZOL, ALINE VIEIRA-SCARLATTELLI-LIMA-BARDINI	
Occupational rhinoconjunctivitis to cyclamen: A case report	295
<i>Rinoconjuntivite ocupacional a cyclamen - Caso clínico</i>	
CRISTIANA SOFIA FERREIRA, JOSÉ FERREIRA, BARTOLOMÉ BORJA, ARMINDA GUILHERME	
Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	298
<i>Mepolizumabe como terapêutica poupadora de esteroides num paciente com granulomatose eosinofílica com poliangiite</i>	
ANA RITA PRESA, CRISTINA LARA VALENTE, MARIA JOÃO SOUSA, DORINDA INÊS LOPES	

Comunicações Clínicas e Experimentais / *Clinical and Experimental Communications*

- Anafilaxia a alfa-gal: um relato de caso paraibano 302
Alpha-gal anaphylaxis: a case report from Paraíba, Brazil
RENATA DE CERQUEIRA PAES CORREA LIMA, CONSTANTINO GIOVANNI BRAGA CARTAXO,
WANNE SABRINI SILVA DE-BRITO
- Omalizumabe no tratamento de urticária solar refratária aos anti-histamínicos:
relato de caso e revisão da literatura 306
*Omalizumab in the treatment of solar urticaria refractory to antihistamines:
a case report and literature review*
BÁRBARA MARTINS DE AQUINO, ALEX EUSTÁQUIO DE LACERDA,
INÊS CRISTINA CAMELO NUNES, LUIS FELIPE CHIAVERINI ENSINA

Carta ao Editor / Letter to the Editor

- Conjuntivites e perda de visão: pediatras estariam na primeira linha de prevenção do ceratocone 312
Conjunctivitis and vision loss: pediatricians should be in the front line of keratoconus prevention
FRANCISCO MACHADO VIEIRA

Imagens em Alergia e Imunologia / Images in Allergy and Immunology

- Erupção pigmentar fixa a nimesulida comprovada por teste de contato 314
Fixed pigmented erythema from nimesulide proven by patch testing
JULIANA LEOCÁDIO MARTINS, TÂNIA MARIA GONÇALVES GOMES,
JOSÉ LUIZ MAGALHÃES RIOS, MARILÚCIA ALVES VENDA, KLEISER APARECIDA MENDES



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2021/2022

Presidente

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

1º Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

2º Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor Financeiro

Marcelo Vívolo Aun (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Científica

Norma de Paula Motta Rubini (RJ)

Diretora Científica Adjunta

Valéria Soraya de Farias Sales (RN)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha (DF)

Diretora de Comunicação e Divulgação

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Educação Médica a Distância

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor de Integração Nacional

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

Diretor de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

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

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Conselho Fiscal

Maria de Fátima Marcelos Fernandes (SP)

Cármio Caliano (SP)

Isaura Barreiro Rodrigues (SP)

Suplentes

Clóvis Eduardo Santos Galvão (SP)

Raul Emrich Melo (SP)

Cynthia Mafra Fonseca de Lima (SP)

Suporte Executivo

José Roberto Colchibachi (SP)

Henrique Ataíde da Silva (SP)

Keyla Cristina Padilha de Almeida (SP)

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editor da Revista:

Pedro Giavina-Bianchi

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

Editor Adjunto:

Fernando Monteiro Aarestrup

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

Editores Associados:

Antônio Condino Neto

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

Dirceu Solé

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

Ekaterini Goudouris

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

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

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

Ernesto Akio Taketomi

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

Fábio Chigres 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 Quirónsalud, Bizkaia, Bilbao, Espanha

Luis Caraballo

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

Luis García-Marcos

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

Maria Antonella Muraro

Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Itália

Mariana Castells

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

Mario Morais-Almeida

Immunology Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

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

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

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

Alfeu Tavares França

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

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

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

Antonio Abilio Motta

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

Antônio Carlos Pastorino

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

Ataualpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

Edécio Cunha Neto

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

Eduardo Costa de Freitas Silva

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

Eli Mansour

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

Eliana Cristina Toledo

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

Emília Faria

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

Faradiba Sarquis Serpa

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

Fátima Rodrigues Fernandes

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

Flávio Sano

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

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

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

Javier Mallol

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriçá

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín Sastre Dominguez

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

Jorge Kalil

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

José E. Rosado Pinto

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Luiz de Magalhães Rios

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

Luís Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luís Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goiânia, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2021-2022

Departamentos Científicos

* Coordenadores(as), ** Jovens Especialistas.

Alérgenos

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

Alergia a Drogas

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

Alergia na Infância e na Adolescência

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

Alergias e Imunidade no Idoso (Imunossenescência)

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

Alergia Ocular

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

Anafilaxia

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

Asma

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

Biodiversidade, Poluição e Alergias

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

Dermatite Atópica

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

Dermatite de Contato

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

Imunizações

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

Imunobiológicos

Régis de Albuquerque Campos*
Aldo José Fernandes da Costa
Eduardo Costa de Freitas Silva
Faradiba Sarquis Serpa
Filipe Wanick Sarinho**
João Negreiros Tebyriçá
Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci
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 Bordini Alves
Marcos Reis Gonçalves
Mariana Graça Couto Miziara**
Sidney Souteban Maranhão Casado
Simone Valladão Curi**
Veridiana Aun Rufino Pereira

Provas Diagnósticas

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

Rinite

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

Urticária

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

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as).

Comissão de Título de Especialista

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

Comissão de Compliance

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

Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços

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

Ligas Acadêmicas

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

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

Biênio 2021-2022

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as).

Comissão de Ética e Defesa Profissional

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

Comissão de Honorários e Exercício Profissional

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

Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas

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

Comissões Especiais

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

Políticas de Saúde

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

Apoio ao Associado

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

Grupo de Trabalho ASBAI COVID-19

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

Assuntos Comunitários

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

Jovem Especialista

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

Normas de Publicação

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

INFORMAÇÕES GERAIS

A revista "Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia" (AAAI) é a publicação científica oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), que tem como missão divulgar estudos e informações que tenham relevância na construção do saber na área de Alergia e Imunologia. A revista atinge mais de 2.000 leitores e instituições no Brasil e em toda a América Latina.

Submissão: a AAAI aceita a submissão de editoriais, artigos de revisão, artigos originais, relatos de casos, cartas ao editor e artigos especiais, podendo ser enviados em português, espanhol ou inglês. O envio de manuscritos deverá ser feito através do sistema de submissão *on-line* disponível no endereço: www.aaai-asbai.org.br. Após análise dos editores, chefe ou associados, os estudos selecionados serão encaminhados para dois revisores com *expertise* no tema, segundo a lista de revisores da revista. Caso seja necessário, um terceiro revisor poderá ser acionado para emitir seu parecer.

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

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

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

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

TIPOS DE ARTIGO

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

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

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

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

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

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

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

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

FORMATO E CONTEÚDO

FORMATO

Orientações gerais

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

Extensão e apresentação

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

Título e autores

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

Resumo e palavras-chave (descritores)

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

Contribuição dos autores

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

Agradecimentos

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

CONTEÚDO

Orientações sobre conteúdo de seções específicas

Resumos

Resumo em artigo original

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

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

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

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

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

Resumo em artigos de revisão

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

Resumo em relatos de casos

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

Resumo em artigos especiais

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

Texto

Texto de artigos originais

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

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

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

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

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

Texto de artigos de revisão

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

Texto de relato de caso

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

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

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

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

Texto de carta ao editor

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

Referências bibliográficas

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

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

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

Artigos em periódicos

a. De autores individuais

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

b. De autor corporativo

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

c. Volume com suplemento

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

d. Número com suplemento

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

e. Volume com parte

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

f. Número com parte

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

Livros ou outras monografias

a. Capítulo em livro

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

b. De autoria pessoal

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

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

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

d. Organização como autora e publicadora

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

f. Anais de conferência

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

Quando publicado em português:

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

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

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

h. Dissertações de tese

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

Material eletrônico

a. Artigo de revista eletrônica

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

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

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

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

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

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

d. Material da Internet

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

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

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

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

Tabelas

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

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

Legendas das figuras

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

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

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

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

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

Posicionamento da ASBAI sobre dose adicional e intercambialidade de vacinas contra a COVID-19

ASBAI position statement on additional dose and interchangeability of COVID-19 vaccines

Pedro Giavina-Bianchi¹, Lorena de Castro Diniz², Ekaterini Goudouris³,
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho¹, Dewton de Moraes Vasconcelos⁴,
Norma de Paula Motta Rubini⁵, Emanuel Sarinho⁶

A COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) causada pelo SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 e tem sido uma catástrofe que assola o mundo com efeitos devastadores na saúde pública, economia e sociedade. Vivenciamos não apenas a pandemia de COVID-19, mas também uma infodemia. Existem muitas publicações importantes, mas outras discordantes, polêmicas e inconclusivas, além da disseminação de informações falsas, irresponsáveis e oportunistas pelo mundo. Nesse contexto a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia publica seu posicionamento em relação à administração de dose adicional no esquema vacinal originariamente estudado contra a COVID-19 e quanto à intercambialidade entre as diferentes vacinas.

As vacinas contra o SARS-CoV-2 têm se mostrado eficazes na prevenção da COVID-19 em ensaios clínicos randomizados e em estudos de vida real, principalmente no que se refere a infecções graves associadas à internação hospitalar e mortes, adquirindo papel principal e sendo imprescindível para

o controle da pandemia. Há evidências científicas robustas para todos os imunizantes registrados e utilizados no Brasil¹⁻⁴.

São propriedades do sistema imune a especificidade, a geração de memória e a autorregulação. A resposta imune se regula e naturalmente vai reduzindo após a cessação do estímulo que a desencadeou, podendo deixar de ser protetora com o tempo. Paralelamente a essas características, alguns grupos, como os idosos e os pacientes com imunodeficiências primárias ou secundárias, têm menor capacidade de desenvolver respostas imunes protetoras e podem ter respostas vacinais inadequadas, ficando suscetíveis a infecções. Estudo brasileiro em população idosa evidenciou que a proteção da vacina CoronaVac foi baixa até a conclusão do regime de duas doses e que a eficácia da vacina diminuiu com o aumento da idade⁵. Há ainda outros grupos, como os profissionais de saúde, que apresentam maior risco de infecções devido à maior exposição ao SARS-CoV-2⁶.

Estudos recentes demonstraram a diminuição da eficiência da vacinação anti-COVID-19 em decorrência da redução da resposta imune, surgimento de

1. Comissão COVID-19 ASBAI. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

2. Comissão COVID-19 ASBAI. Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais - Goiânia, GO, Brasil.

3. Comissão COVID-19 ASBAI. Departamento de Pediatria, FM da UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Comissão COVID-19 ASBAI. Departamento de Dermatologia do HCFMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

5. Diretora Científica ASBAI. Disciplina de Alergia e Imunologia, Escola de Medicina e Cirurgia, UNIRIO - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

6. Presidente ASBAI. Centro de Ciências da Saúde, Departamento Materno-Infantil, Universidade Federal de Pernambuco - Recife, PE, Brasil.

cepas variantes e menor distanciamento social e uso de medidas protetoras^{7,8}. Observou-se uma redução da eficácia das vacinas de mRNA (Pfizer e Moderna) em relação à prevenção de infecções sintomáticas pelo coronavírus de cerca de 95% para 65% em trabalhadores da área da saúde⁸.

Outra discussão referente à intercambialidade de vacinas se iniciou com a escassez e a dificuldade de gestão devido à indisponibilidade dos diferentes imunizantes, assim como da ocorrência de efeitos adversos à determinada vacina. O conceito da intercambialidade das vacinas contra o SARS-CoV-2 consiste na possibilidade de troca dos diferentes tipos de vacinas, inclusive de diferentes plataformas tecnológicas, sem afetar a eficácia e segurança do esquema vacinal. Estudo de grande relevância analisando o tema mostrou que doses heterólogas (diferentes) combinadas das vacinas ChAdOx1 (AstraZeneca-Oxford) e BNT162b2 (Pfizer) foram seguras e superiores em alguns parâmetros da resposta imune humoral e celular na comparação com duas doses homólogas (iguais) da mesma vacina, ChAdOx1 ou BNT162b2. Associadas a esse estudo, outras pesquisas mostraram que as únicas vacinas que desencadearam uma razoável resposta imune após a primeira dose foram as de mRNA (Pfizer, Moderna), em virtude do efetivo treinamento da resposta inata¹⁻⁵. Portanto, no momento, a intercambialidade de vacinas para apenas uma dose adicional ao esquema vacinal inicial tem maior embasamento para as vacinas de mRNA.

Especula-se que doses adicionais no esquema vacinal contra a COVID-19 e que a combinação de imunizantes possam aumentar a eficiência da vacinação na prevenção da COVID-19. Hoje, à luz das evidências científicas, o posicionamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia preconiza a realização de uma dose adicional das vacinas anti-SARS-CoV-2 nos grupos que apresentam maior chance de adquirirem a COVID-19, ou por não estarem imunes após o esquema vacinal inicial, especificamente os idosos e pessoas com imunodeficiências primárias ou secundárias, ou por serem profissionais da saúde em contato com pacientes potencialmente infectados com cargas virais elevadas e com variantes mais virulentas. Em relação à intercambialidade das vacinas, sugerimos que a dose adicional seja feita preferencialmente com uma vacina de mRNA da proteína S (Pfizer, Moderna). Conduta alternativa seria a administração de uma dose adicional de vacina homóloga (igual) àquelas utilizadas na imunização inicial. Estudos começam a ser divulgados mostrando

aumento de proteção com a terceira dose da vacina BNT162b2 (Pfizer)^{10,11} e as pesquisas com as demais vacinas estão em andamento. Apesar de mais estudos serem necessários para determinar a proteção conferida pela terceira dose e, principalmente, seu efeito na doença grave, a indicação dessa dose adicional não poderá esperar.

Referências

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
2. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396(10267):1979-93. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
3. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021;385(10):875-84. doi: 10.1056/NEJMoa2107715.
4. Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, et al. The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab438. doi: 10.1093/cid/ciab438.
5. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;374:n2015. doi: 10.1136/bmj.n2015.
6. Costa SF, Giavina-Bianchi P, Buss L, Mesquita Peres CH, Rafael MM, Dos Santos LGN, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and risk factors among oligo/asymptomatic healthcare workers(HCW): estimating the impact of community transmission. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 13;ciaa1845. doi: 10.1093/cid/ciaa1845.
7. Madhi SA, Koen AL, Izu A, Fairlie L, Cutland CL, Baillie V; WitsVIDA COVID team. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in people living with and without HIV in South Africa: an interim analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1B/2A trial. *Lancet HIV*. 2021 Sep;8(9):e568-e580. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00157-0.
8. Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, Laurent LC, Pride D, Longhurst CA, et al. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMc2112981.
9. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, EICOV/COVIM Study Group. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021:S2213-2600(21)00357-X. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00357-X.
10. Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, Prunas O, Warren JL, Weinberger DM. Short term reduction in the odds of testing positive for SARS-CoV-2; a comparison between two doses and three doses of the BNT162b2 Vaccine. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.29.21262792>.
11. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel. https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_booster-27082021.pdf.

Eficacia y seguridad de la combinación de fexofenadina con montelukast en el tratamiento de la rinitis alérgica

Efficacy and safety of combined therapy of fexofenadine and montelukast for the treatment of allergic rhinitis

Patricia O'farrill-Romanillos¹, Magda Luz Atrián-Salazar², Leonel González-González², Diana Molina-Vélez³, Elizabeth Meda-Monzón³, Concepción García-Morales⁴, Vanessa Cohen-Muñoz⁵, Gabriela Sánchez-Casado⁵

RESUMEN

El propósito de este trabajo fue revisar la literatura científica que evalúa la eficacia y seguridad de las monoterapias de fexofenadina y montelukast, la terapia combinada (fija o en asociación) de montelukast - fexofenadina, así como de montelukast con otros antihistamínicos de segunda generación en el tratamiento de la rinitis alérgica. Se realizó una estrategia de búsqueda bibliográfica de múltiples etapas, en donde se identificaron estudios basados en ensayos clínicos y estudios no aleatorizados (ensayo controlado no aleatorizado, controlado antes-después, de series de tiempo interrumpidas, con controles históricos, de cohorte, de casos y controles, estudio transversal, y series de casos) en pacientes con rinitis alérgica, en las bases de datos MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Cochrane, Redalyc y Colección BVS y debido a la cantidad de resultados obtenidos se incluyó la búsqueda en Hinari. Con base en esta revisión se concluye que las combinaciones de antihistamínicos de segunda generación y antagonistas de leucotrienos y, en particular, la combinación fija de fexofenadina - montelukast es eficaz, segura y favorece la adherencia al tratamiento, y a largo plazo también ayuda a alcanzar el objetivo terapéutico.

Palabras clave: Rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, antagonistas de los receptores histamínicos, eficacia, seguridad.

ABSTRACT

The purpose of this work was to review the scientific literature that evaluates the efficacy and safety of monotherapies of fexofenadine and montelukast, the combined therapy (fixed-dose or separate drug combinations) of montelukast-fexofenadine, as well as the use of montelukast together with other second-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. A multistage literature search strategy was designed, including clinical trials and non-randomized studies (non-randomized controlled trial, controlled before-after study, interrupted time series study, historical control study, cohort study, case-control study, cross-sectional study, and case series) evaluating patients with allergic rhinitis. The databases MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Redalyc, BVS Collection, and, due to the number of results obtained, Hinari were included. Based on this review, the conclusion is that the combinations of second-generation antihistamines with leukotriene antagonists and, in particular, the fixed combination of fexofenadine-montelukast are effective, safe and promote treatment adherence. In the long term, they also help achieve therapeutic goals.

Keywords: Seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, histamine antagonists, efficacy, safety.

1. Instituto Mexicano del Seguro Social, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI - Mexico City - CDMX - México.
2. Instituto Nacional de Salud Pública, Dirección de Planeación - Cuernavaca, Morelos, México.
3. Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas - Cuernavaca, Morelos, México.
4. Comisión para la Protección contra los Riesgos Sanitarios del Estado de Morelos, Epidemiología - Cuernavaca, Morelos, México.
5. Sanofi - México, Consumer Health Care - Mexico City, CDMX, México.

Financiamiento: El desarrollo y la publicación de esta revisión fueron financiados por Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.

Recibido: 05/01/2021; aprobado: 11/07/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):213-22.

Introducción

Entre las enfermedades respiratorias crónicas que se presentan con mayor frecuencia se encuentran las alergias respiratorias; la más común es la rinitis alérgica (RA),¹⁻³ una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal, mediada por la inmunoglobulina E (IgE), como respuesta del sistema inmunitario al inhalar diversos alérgenos.^{4,5}

Los principales aeroalérgenos involucrados en la RA son: ácaros del polvo doméstico; epitelio de animales; pólenes, incluidos los pastos, malezas como *Parietaria*, *Ambrosia*, *Artemisia*, árboles, como abedul, olivo, avellana y ciprés; hongos, cucarachas; y como factores irritantes, los contaminantes del aire, como partículas residuales de combustión de diesel.^{4,6}

De acuerdo con la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) se diagnostica a partir de la presencia de dos o más síntomas nasales por más de 1 hora al día.⁴

El diagnóstico es clínico y se caracteriza por la presencia de los siguientes síntomas: congestión nasal, rinorrea hialina, prurito nasal y ocular, además de estornudos paroxísticos,⁴ la evidencia de sensibilización a través de pruebas *in vivo*, como las pruebas cutáneas, o *in vitro*, como la determinación en sangre de IgE específica a aeroalérgenos. Es fundamental la correlación clínica entre la presencia de los síntomas y la exposición al alérgeno.⁴

Se han propuesto diversas clasificaciones para la RA,^{7,8} siendo que una de las primeras se realizó en 1999 con base en el tiempo de exposición, subdividida en: perenne (PAR, por sus siglas en inglés), estacional (SAR) y ocupacional; sin embargo, no era satisfactoria debido a que no se ajustaba a la vida real por diversos motivos relacionados con los alérgenos, por lo que desde 2001 la *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) la clasificó de acuerdo a la temporalidad (± 4 días a la semana, ± 4 semanas) en persistente o intermitente, y a la severidad (interferencia en actividades cotidianas y sueño), en leve o moderada a severa.⁹

El objetivo del tratamiento es la mejoría en los síntomas. Como parte de la primera línea se incluye evitar el contacto con los alérgenos (en los casos en los que es posible), así como a irritantes. Se identifican dos tipos de tratamiento, el farmacológico con uso de antihistamínicos H1 de segunda generación orales o tópicos, corticoesteroides nasales y antagonistas de leucotrienos, combinaciones de esteroide y antihistamínicos tópicos nasales, así como antihistamínicos

con antagonistas de leucotrienos orales⁹⁻¹² (Figura 1) y la inmunoterapia alérgeno específica, de acuerdo al resultado de pruebas cutáneas, que puede ser por vía subcutánea o sublingual, y que consiste en la administración de dosis crecientes del alérgeno con el objetivo de inducir tolerancia al mismo.^{4,13}

El propósito de este trabajo fue revisar la literatura científica que evalúa la eficacia y seguridad de las monoterapias de fexofenadina y montelukast, la terapia combinada (fija o en asociación) de montelukast – fexofenadina, así como de montelukast con otros antihistamínicos de segunda generación en el tratamiento de la rinitis alérgica.

Métodos

Se realizó una estrategia de búsqueda bibliográfica de múltiples etapas, en donde se identificaron estudios basados en ensayos clínicos y estudios no aleatorizados (ensayo controlado no aleatorizado, estudio controlado antes-después, estudio de series de tiempo interrumpidas, estudio con controles históricos, estudio de cohortes, estudio de casos y controles, estudio transversal, series de casos) sobre RA, en las bases de datos: MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Cochrane, Redalyc y Colección BVS y debido a la cantidad de resultados obtenidos se incluyó la búsqueda en Hinari.

Se empleó el enfoque del vocabulario controlado de términos MeSH; la estrategia para búsqueda en todas las bases de datos fue adaptada de aquella utilizada para buscar en MEDLINE/PubMed. Cada algoritmo de búsqueda fue complementado con palabras clave relevantes que no fueron consideradas como un término MeSH, DeCS o conceptos suplementarios. Los términos fueron: si corresponde, truncados, combinados o ambos con operadores booleanos.

La búsqueda se restringió a publicaciones en español e inglés sin delimitación geográfica. El período de búsqueda para las bases de datos fue del 01 de enero de 2009 al 01 de diciembre de 2018, considerando la fecha de aprobación de la fexofenadina por la FDA en enero de 2011 y al menos 3 años previos para la etapa de pruebas.

Los criterios de inclusión para los estudios fueron los siguientes: a) estudios basados en ensayos clínicos aleatorizados, registros clínicos o administrativos sobre RA; b) estudios observacionales: cohortes, estudios transversales, casos y controles, y casos cruzados; c) resumen disponible para su revisión;

d) realizado en cualquier área geográfica, y e) entre el 01 de enero de 2009 y el 01 de diciembre de 2018.

Los criterios de exclusión para los estudios fueron:

a) estudios publicados a partir de encuestas; b) resúmenes de conferencias, editoriales o comentarios al editor; c) artículos que sólo proporcionan información

descriptiva de registros clínicos o administrativos, y d) no presentan desenlaces médicos, como monografías o artículos de revisión.

El equipo de trabajo estuvo integrado por cinco investigadores, y los resúmenes y los textos completos de los estudios identificados fueron revisa-

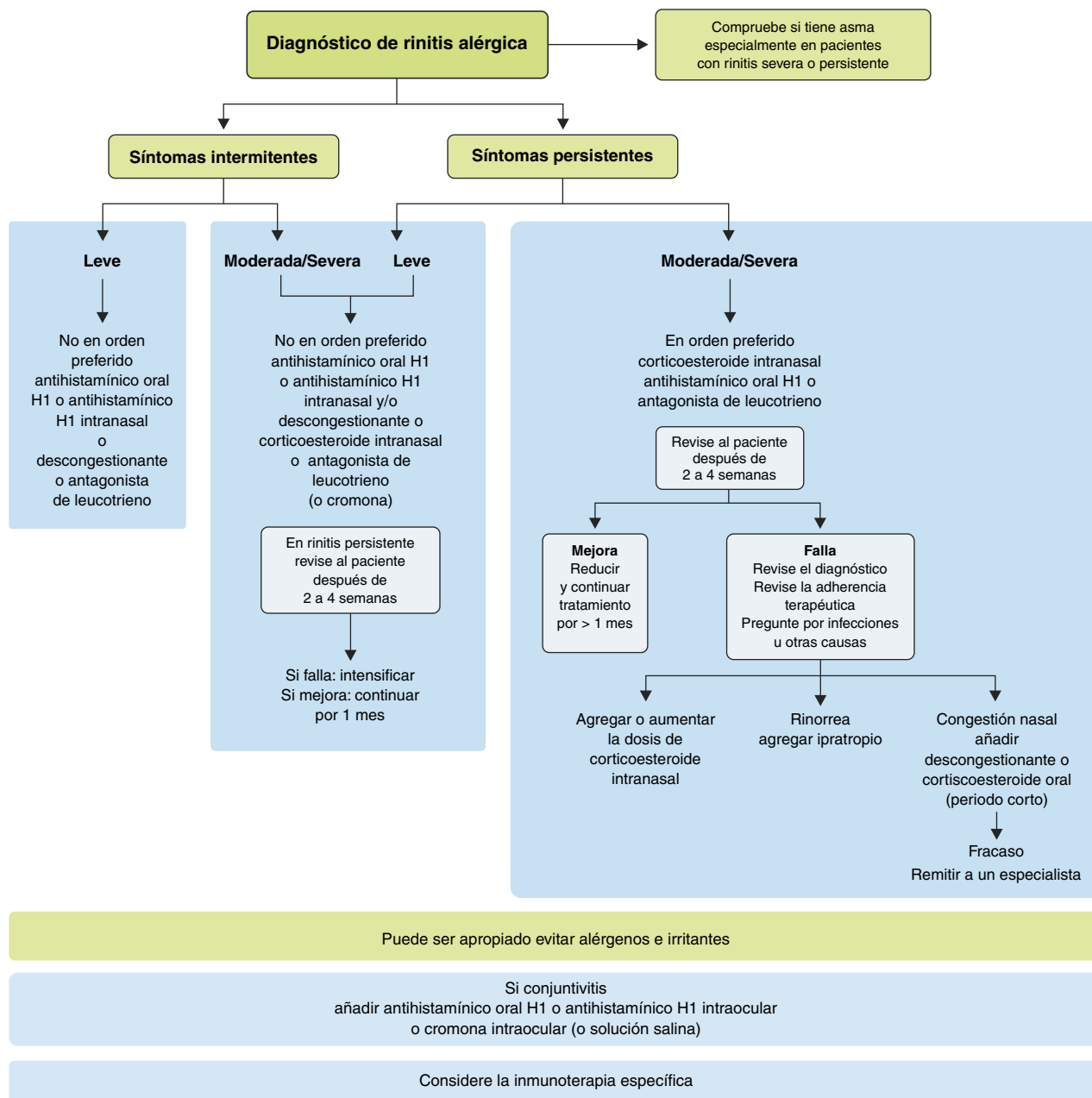


Figura 1

Algoritmo de tratamiento para pacientes con rinitis alérgica

Fuente: Bousquet J, et al., 2008.⁹

dos en equipos de dos investigadores de forma independiente.

Resultados

Se seleccionaron 13 artículos con base en el diseño de estudio. Los estudios se llevaron a cabo en adolescentes y adultos; la media de edad de los pacientes fue de 32 años, con un rango de edad desde 15 hasta 85 años. El tiempo promedio de duración de los estudios incluidos fue de 5.1 meses, mientras que el tiempo de duración de las intervenciones farmacológicas presentó una mediana de 2.6 meses (Tabla 1).

Los antihistamínicos orales de segunda generación están recomendados como tratamiento farmacológico de primera línea en los pacientes con rinitis alérgica.^{13,14} Se prefieren por no tener efecto de sedación y reducen especialmente la rinorrea, el prurito y los estornudos; uno de los más usados y estudiados es la fexofenadina. Mösges y colaboradores mencionan la eficacia de la fexofenadina como monoterapia para síntomas nasales (estornudos, prurito, rinorrea, congestión y obstrucción nasal) y síntomas oculares (conjuntivitis).¹⁵

Por otra parte, los antagonistas de leucotrienos están recomendados también como monoterapia o en combinación con antihistamínicos orales para el manejo de la rinitis alérgica.^{9,16-18}

Se han desarrollado combinaciones de antihistamínicos orales con antagonistas de leucotrienos (como fexofenadina, loratadina y levocetirizina, con montelukast), cuyo objetivo es bloquear, además de la liberación de histamina, la producción de cisteinil leucotrienos, los cuales están involucrados en el aumento de la permeabilidad vascular y de la resistencia de la vía aérea. El uso de una terapia combinada tiene la ventaja del doble efecto farmacológico, así como una mejor adherencia al tratamiento al ser administrado de forma conjunta.^{15,17,19-22}

La adición de montelukast al tratamiento con antihistamínicos H1 ha sido evaluada en múltiples ensayos clínicos; a continuación, se describen algunos de ellos.

Ciebiada y colaboradores²³ realizaron un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, cruzado, de dos brazos durante 32 semanas en 40 pacientes con rinitis alérgica persistente, en el que se comparó la monoterapia de montelukast, desloratadina y levocetirizina vs. la combinación de montelukast

con los antihistamínicos, y vs. placebo. Demostraron que montelukast en combinación con antihistamínicos tuvo ventajas adicionales en comparación con la monoterapia.

Meltzer y colaboradores,²⁴ en un estudio controlado y aleatorizado (ECA) con 460 pacientes con rinitis alérgica estacional (primavera), observaron que la combinación de loratadina con montelukast durante 2 semanas mejoró significativamente los síntomas nasales, oculares y nocturnos, así como las evaluaciones globales y la calidad de vida, en comparación con placebo. La combinación fue bien tolerada.

Gupta y colaboradores²⁵ realizaron un ECA en el que compararon montelukast más levocetirizina vs. levocetirizina en monoterapia durante 6 semanas en 102 pacientes con rinitis alérgica. El cambio en las puntuaciones totales de los síntomas nasales diurnos, los síntomas compuestos y los síntomas nasales nocturnos fue significativamente mayor con la combinación vs. la monoterapia.

La combinación de montelukast - fexofenadina también ha sido evaluada en diversos estudios clínicos que se describen a continuación:

Cingi C y colaboradores²⁶ realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, comparado con placebo, de grupos paralelos, en el que compararon la monoterapia de fexofenadina (120 mg/día) vs. la combinación de fexofenadina (120 mg/día) - montelukast (10 mg/día) y vs. la combinación de fexofenadina (120 mg/día) más placebo por 21 días en 275 pacientes con rinitis alérgica estacional. Los puntos finales del estudio fueron divididos en objetivos: hallazgos en la exploración física y rimanometría anterior; y subjetivos: diario de pacientes para síntomas de rinitis alérgica (bloqueo nasal, prurito nasal, estornudos, rinorrea), evaluación de eficacia y satisfacción con el tratamiento a través de una escala visual análoga (EVA). La terapia combinada tuvo efectos estadísticamente significativos vs. monoterapia con fexofenadina en los objetivos evaluados mediante exploración física: disminución de la congestión nasal ($p < 0.001$), edema de los cornetes ($p < 0.045$). Con respecto al reporte de síntomas en el diario de los pacientes, así como la evaluación de la eficacia del tratamiento, el grupo con la combinación obtuvo mejores resultados: congestión nasal ($p < 0.003$), prurito nasal ($p < 0.009$), estornudos ($p < 0.004$), rinorrea ($p < 0.001$); evaluación de la eficacia comparada con los demás grupos de tratamiento ($p < 0.037$). Los autores concluyeron que la combinación de fexofenadina - montelukast es más eficaz que la monoterapia con

Tabla 1
Características de los estudios seleccionados para la revisión sistemática

Núm	Autor principal y año publicación	Diseño del estudio	Muestra total	Grupos	Muestra por grupo	Combinaciones	Tipo de terapia	Eventos adversos debido al tratamiento	Afección	Comorbilidades
1	Mahatme et al., 2016	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, paralelo, activo-controlado	70	Grupo A Grupo B	35 35	Montelukast-Levocetirizina Montelukast-Fexofenadina	Combinación de dosis fija/diaria Combinación de dosis fija/diaria	Somnolencia y resequedad bucal Somnolencia, resequedad bucal y náuseas	Ambas	Ninguna
2	Kim et al., 2018	Estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego	228	Grupo M+L Grupo M	116 112	Montelukast-Levocetirizina Montelukast	Tableta combinada, dosis fija Monoterapia	Infección del tracto respiratorio, nasofaringitis, trastorno gastrointestinal y amigdalitis Infección del tracto respiratorio, amigdalitis y prurito	Rinitis alérgica persistente o perenne	Asma
3	Ceibladia et al., 2011	Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, doble brazo	40	Grupo A Grupo B	20 20 20 20 20 20 20 20	Montelukast Levocetirizina Montelukast-Levocetirizina Placebo Montelukast Desloratadina Montelukast-Desloratadina Placebo	Monoterapia Monoterapia Tableta combinada, dosis fija Placebo Monoterapia Monoterapia Tableta combinada, dosis fija Placebo	No se describe	Rinitis alérgica persistente o perenne	Ninguna
4	Cingi et al., 2010	Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, grupo paralelo	275	Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3	106 112 57	Fexofenadina Fexofenadina-Montelukast Fexofenadina+Placebo	Monoterapia Concomitante Monoterapia/Placebo	No se describe	Rinitis alérgica estacional (fiebre del heno o hay fever)	Ninguna
5	Horak et al., 2010	Estudio fase III, doble ciego, cruzado controlado con placebo	74	Grupo Tx Grupo control	37 37	Loratadina-Montelukast → Placebo Placebo → Loratadina-Montelukast	Tableta combinada, dosis fija Tableta combinada dosis fija	2 de 3 sujetos con EA pertenecían al grupo placebo y no cruzaron al medicamento L/M y 1 EA fractura de rodilla	Rinitis alérgica estacional (fiebre del heno o hay fever)	No se describe

* Clasificación de la Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA).

** TNSS: Total Nasal Symptom Score.

Tabla 1 (Continuación)
Características de los estudios seleccionados para la revisión sistemática

Núm	Autor principal y año publicación	Diseño del estudio	Muestra total	Grupos	Muestra por grupo	Combinaciones	Tipo de terapia	Eventos adversos debido al tratamiento	Afección	Comorbilidades
6	Day et al., 2009-1	Estudio fase III, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo	310	Grupo 1 Grupo 2	155 155	Loratadina-Montelukast Placebo	Tableta combinada, dosis fija Placebo	Cefalea, mareo y migraña Somnolencia, epistaxis, faringitis y urticaria	Rinitis alérgica estacional (fiebre del heno o hay fever)	Ninguna
7	Lu et al., 2009-1	Estudio 1: fase II de grupos paralelos aleatorizados	632	Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3 Grupo 4 Grupo 5	174 173 112 116 57	Montelukast+Loratadina Beclometasona Montelukast Loratadina Placebo	Concomitante Monoterapia Monoterapia Monoterapia Placebo	Se reporta 161 (25.5%) de experiencias adversas, pero no se describen cuáles fueron	Rinitis alérgica estacional (fiebre del heno o hay fever)	Asma, Conjuntivitis
	Lu et al., 2009-2	Estudio 2: fase II de grupos paralelos aleatorizados	530	Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3 Grupo 4	209 103 164 54	Montelukast+Loratadina Montelukast Loratadina Placebo	Tableta combinada, dosis fija Monoterapia Monoterapia Placebo	Se reporta 127 (24%) de experiencias adversas, pero no se describen cuáles fueron	Rinitis alérgica estacional (fiebre del heno o hay fever)	Asma, Conjuntivitis
8	Day et al., 2009-2	Estudio de fase III, dosis única, doble ciego, doble simulado, aleatorizado, controlado con placebo, tres brazos, grupo paralelo	379	Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3	127 126 126	Loratadina-Montelukast Fenilefrina Placebo	Combinación de dosis fija/diaria Monoterapia Placebo	Distensión abdominal, dolor abdominal, malestar epigástrico, dolor de cabeza y somnolencia Diarrea, dolor de cabeza sinusal (n = 2) y erupción cutánea + epistaxis Dolor abdominal, flatulencia (n = 2), náuseas, hipoestesia, desorientación y urticaria	Rinitis alérgica estacional (fiebre del heno o hay fever)	Asma
9	Yamamoto et al., 2012	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	148	Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3	95 21 21	Montelukast Montelukast+Loratadina Montelukast+Placebo	Monoterapia Tableta combinada, dosis fija Monoterapia/Placebo	No se describe	Rinitis alérgica estacional (fiebre del heno o hay fever)	Ninguna

* Clasificación de la Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA).

** TNSS: Total Nasal Symptom Score.

Tabla 1 (Continuación)
Características de los estudios seleccionados para la revisión sistemática

Núm	Autor principal y año publicación	Diseño del estudio	Muestra total	Grupos	Muestra por grupo	Combinaciones	Tipo de terapia	Eventos adversos debido al tratamiento	Afección	Comorbilidades
10	Penner et al., 2009	Estudio aleatorizado, multicéntrico, de grupo paralelo, doble ciego, doble simulado	1095	Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3	363 369 363	Loratadina-Montelukast Pseudoefedrina Placebo	Tableta combinada, dosis fija Monoterapia Placebo	Cefalea, náusea y boca seca Cefalea, náusea, insomnio y boca seca Cefalea, insomnio y boca seca	Rinitis alérgica estacional (fiebre del heno o <i>hay fever</i>)	Ninguna
11	Andhale et al., 2016	Estudio aleatorizado y prospectivo	75	Grupo I Grupo II Grupo III	25 28 22	Montelukast-Levocetirizina Montelukast Levocetirizina	Tableta combinada, dosis fija Monoterapia Monoterapia	Cefalea, mareo y boca seca No se describe	Rinitis alérgica persistente o perenne	Ninguna
12	Mösges et al., 2009	Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de dos fases	12 12	Grupo 1 Grupo 2	12 12	Fexofenadina → Placebo Placebo → Fexofenadina	Monoterapia → Placebo Monoterapia → Placebo	No se describe	Rinitis alérgica (fiebre del heno o <i>hay fever</i>)	No se describe
13	Cingi et al., 2013	Ensayo clínico prospectivo y multicéntrico, serie de casos	50	1 grupo	50	Desloratadina-Montelukast	Tableta combinada, dosis fija	No se describe	Rinitis alérgica persistente o perenne	Ninguna

* Clasificación de la Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA).

** TNSS: Total Nasal Symptom Score.

fexofenadina en el control de los síntomas de la rinitis alérgica, principalmente en la congestión nasal.

Naik M y colaboradores²⁷ llevaron a cabo un estudio post-marketing, observacional, en la India, en el que evaluaron la eficacia y seguridad de fexofenadina (120 mg) - montelukast (10 mg) en combinación fija (una vez al día) durante 14 días, en 809 pacientes con rinitis alérgica. El objetivo primario de evaluación fue el cambio en la puntuación total de síntomas (suma de la puntuación total de síntomas nasales más puntuación total de síntomas oculares). Los objetivos secundarios fueron la puntuación total de síntomas nasales (congestión nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos) y la puntuación total de síntomas oculares (prurito/ardor ocular, lagrimeo y enrojecimiento) al final del estudio, comparado con el basal y la evaluación global del médico y del paciente de eficacia y tolerabilidad.

La combinación fija de fexofenadina - montelukast fue significativamente eficaz en la reducción de la suma de la puntuación total de síntomas, puntuación total de síntomas nasales (TNSS, por sus siglas en inglés), y puntuación total de síntomas oculares ($p < 0.0001$ para todos los parámetros). El estudio demostró la eficacia de la combinación fija de fexofenadina - montelukast en la reducción de la congestión nasal. La evaluación global de eficacia, tanto para el investigador como para el paciente, fue “de excelente a buena” en $>95\%$ de los pacientes. La mayoría de la población del estudio reportó “buena” tolerabilidad con la combinación fija.

Los resultados de este estudio demuestran que la combinación fija de fexofenadina - montelukast es una

opción de tratamiento efectiva, con adecuado perfil de tolerabilidad para el tratamiento de la rinitis alérgica.

Mahatme MS y colaboradores²⁸ realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con controlador activo, en el que se comparó la eficacia, seguridad y costo-efectividad de la combinación fija de montelukast-levocetirizina vs. la combinación fija de montelukast - fexofenadina durante 4 semanas en 70 pacientes con rinitis alérgica. Los resultados fueron medidos en términos de eficacia, y el parámetro principal de la evaluación fue la puntuación total de síntomas nasales. La seguridad fue evaluada a través del monitoreo y seguimiento del reporte de eventos adversos. Para el análisis de costo-efectividad fueron considerados únicamente los costos directos. La puntuación total de síntomas nasales con respecto al valor basal disminuyó en ambos grupos de tratamiento; sin embargo, el grupo con montelukast - fexofenadina tuvo una mayor reducción estadísticamente significativa ($p < 0.0033$) (Tabla 2). No se reportaron eventos adversos serios, y no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos entre los grupos. La relación costo-efectividad fue menor en el grupo con la combinación de montelukast-levocetirizina. Se concluyó que la combinación fija de montelukast – fexofenadina es más eficaz en el control de los síntomas de la rinitis alérgica, aunque la combinación de montelukast-levocetirizina resultó ser más costo-efectiva.

Ciebiada M y colaboradores²⁹ realizaron un estudio prospectivo, cruzado, en el que compararon

Tabla 2

Comparación de la puntuación total de síntomas nasales a las 4 semanas en pacientes con rinitis alérgica

Parámetro	Cambio de la medición basal a las 4 semanas, media (DE)		p
	Grupo A (n = 33)	Grupo B (n = 32)	
TNSS	8.0 (2)	9.46 (1.41)	0.0033
IC	7.29 – 8.70	8.951 – 9.987	

$p < 0.05$ comparado con Grupo A, prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney.

Grupo A: montelukast 10 mg más levocetirizina 5 mg.

Grupo B: montelukast 10 mg más fexofenadina 120 mg.

TNSS: puntuación total de síntomas nasales.

DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.

Fuente: Mahatme MS, et al., 2016²⁸.

fexofenadina (120 mg/día) más fluticasona (200 µg/día) vs. fexofenadina (120 mg/día) - montelukast (10 mg/día) en dos periodos de 6 semanas cada uno, en 40 pacientes con rinitis alérgica persistente y asma de diagnóstico reciente. Los objetivos primarios de eficacia consistieron en la concentración sérica de la molécula de adhesión intracelular tipo-1 (sICAM-1), puntuación total de síntomas nasales (TNSS), puntuación de síntomas de asma y puntuación de rinoscopia anterior. Los objetivos secundarios, uso de medicamentos concomitantes y eventos adversos.

Dentro de los resultados, se encontró que ambos grupos de tratamiento fueron eficaces en la mejoría y reducción de todos los puntos evaluados en los objetivos primarios, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fexofenadina más fluticasona: basal, 243.4 ± 20.7 ; después del tratamiento, 221 ± 20.4 ; fexofenadina más montelukast: basal, 240.9 ± 19.8 ; después del tratamiento, 218.3 ± 17.6). Por otro lado, no se reportaron eventos adversos en ninguno de los dos grupos, y no hubo diferencias entre los grupos respecto al uso de medicamentos de rescate. Los autores concluyeron que la adición de montelukast al tratamiento con fexofenadina produjo la misma mejoría en todos los parámetros evaluados vs. la adición de fluticasona a fexofenadina en este grupo de pacientes con rinitis alérgica persistente y asma de recién diagnóstico.

Recientemente se llevó a cabo una revisión sistemática en la que se incluyeron las monoterapias de fexofenadina y montelukast, así como la combinación de montelukast - fexofenadina, y montelukast con otros antihistamínicos de segunda generación. Los resultados corroboran que estos fármacos en monoterapia y en combinación son eficaces y seguros en pacientes con rinitis alérgica.³⁰

Conclusiones

La principal contribución de este trabajo es que reúne evidencias de la eficacia y seguridad del uso de terapias combinadas fijas de antihistamínico con antagonistas de leucotrienos, lo cual favorece también el apego terapéutico, considerando la evidencia disponible que plantea que las combinaciones fijas mejoran el apego al tratamiento en comparación con las terapias libres y, a largo plazo, ayudan a alcanzar el objetivo propuesto.³¹ Al tratarse de una enfermedad respiratoria crónica es fundamental identificar cuál es la mejor combinación de fármacos para el manejo y control que permita mejorar la calidad de vida de

los pacientes que la padecen, así como una menor incidencia de eventos adversos.

- A partir de la evidencia científica disponible, se concluye que las monoterapias de fexofenadina y montelukast son eficaces y seguras en el control de los síntomas de pacientes con rinitis alérgica.
- Las combinaciones de antihistamínicos de segunda generación (fexofenadina, loratadina y levocetirizina) con antagonistas de leucotrienos (montelukast) son eficaces y seguras en el control de la rinitis alérgica, además de ser una alternativa que ofrece la ventaja de una mejor adherencia terapéutica para los pacientes con este padecimiento.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). OMS - Enfermedades respiratorias crónicas. WHO, 2016 [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/respiratory/about_topic/es/. Consultado el 05/12/2019.
2. World Health Organization (WHO). Action plan of the Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Action Plan 2008-2013. Italy: World Health Organization, (WHO); 2008. p. 34.
3. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):S103-15.
4. Akdis CA, Hellings PW, Agache I, eds.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Zurich: EAACI; 2015.
5. U.S. National Library of Medicine (NLM). Enciclopedia médica. Rinitis alérgica. U.S. National Library of Medicine (NLM); 2018.
6. Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. N Engl J Med. 2015;372(5):456-63. doi: 10.1056/NEJMcp1412282.
7. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline – 2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950-8.
8. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2000;55(2):116-34.
9. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. Allergy. 2008;63(Suppl. 86):8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
10. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(1 Suppl):S45-53.
11. Camelo-Nunes IC, Solé D. Rinite alérgica: indicadores de qualidade de vida. J Bras Pneumol. 2010;36(1):12-33.
12. Xiao J, Wu WX, Ye YY, Lin WJ, Wang L. A network meta-analysis of randomized controlled trials focusing on different allergic rhinitis medications. Am J Ther. 2016;23(6):e1568-e1578.
13. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. Allergy, Asthma Clin Immunol. 2018;14(2):51. doi:10.1186/s13223-018-0280-7.
14. México, Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de Rinitis Alérgica. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. [Internet] México, IMSS; 2017. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>.

15. Mösges R, Lehmacher W, Pasch N, Vent J. Assessment of the antiobstructive effect of fexofenadine on nasal allergy challenge in patients with seasonal allergic rhinitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2009;27(4):1-10.
16. Escuela Andaluza de Salud Pública. Nuevos tratamientos del asma: antagonistas de los leucotrienos. *Bol Ter Andal*. 1999;15(6):21-2.
17. Walekar A, Chodankar D, Naqi M, Trivedi C. Assessment of Bioequivalence of Fexofenadine and Montelukast Fixed Dose Combination Tablet Versus Separate Formulations of the Individual Components at the Same Dose Levels. *Indian J Pharm Sci*. 2016;78(5):651-6.
18. Baños ZM, Somonte ZDE, Morales PV. Leucotrienos y antileucotrienos en medicina basada en la evidencia. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2015;62(3):157-62.
19. Takahashi G, Matsuzaki Z, Okamoto A, Ito E, Matsuoka T, Nakayama T, et al. A randomized control trail of stepwise treatment with fluticasone propionate nasal spray and fexofenadine hydrochloride tablet for seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int*. 2012;61(1):155-62.
20. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. Onset of action of loratadine / montelukast in seasonal allergic rhinitis patients exposed to grass pollen. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(5):249-55.
21. Yamamoto H, Yamada T, Sakashita M, Kubo S, Susuki D, Tokunaga T, et al. Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;(c):17-22.
22. Kim MK, Lee SY, Park HS, Yoon HJ, Kim SH, Cho YJ, et al. A Randomized, Multicenter, Double-blind, Phase III Study to Evaluate the Efficacy on Allergic Rhinitis and Safety of a Combination Therapy of Montelukast and Levocetirizine in Patients With Asthma and Allergic Rhinitis. *Clin Ther*. 2018;40(7):1096-107.
23. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Barylski M, Kmiecik T, Gorski P. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(1):1-6.
24. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):917-22.
25. Gupta V, Matreja PS. Efficacy of montelukast and levocetirizine as treatment for allergic rhinitis. *J Aller Ther*. 2010;1:103. doi: 10.4172/2155-6121.1000103.
26. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant stherapy in allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2010;120(9):1718-23. doi:10.1002/lary.20941.
27. Naik M, Nayak A, Khandeparkar P, Mukaddam Q. Efficacy and safety of montelukast plus fexofenadine fixed dose combination in allergic rhinitis: Results of post-marketing study in India. *Indian Medical Gazette*. 2013;8:314-8.
28. Mahatme MS, Dakhale GN, Tadke K, Hiware SK, Dudhgaonkar S, Wankhede S. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis: A randomized, double-blind clinical trial. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(6):649-53. doi:10.4103/0253-7613.194854.
29. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Fexofenadine with either montelukast or a low-dose inhaled corticosteroid (fluticasone) in the treatments of patients with persistent allergic rhinitis and newly diagnosed asthma. *Arch Med Sci*. 2009;5:564-9.
30. González-González E, García-Morales C, Molina-Vélez D, et al. Protocolo de revisión sistemática de literatura sobre la eficacia y seguridad de las monoterapias de fexofenadina y montelukast, y la terapia de montelukast en combinación con fexofenadina u otros antihistamínicos de segunda generación para el tratamiento. 2019. [Internet]. Disponible en: <https://osf.io/mfzdp/>. Consultado el 24/02/2020.
31. Escobar C, Barrios V. Combined therapy in the treatment of hypertension. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:3-8.4.

Conflicto de Intereses

Ninguno de los autores de este proyecto presenta conflicto de intereses para participar en el estudio, a excepción de las autoras Vanessa Cohen-Muñoz y Gabriela Sánchez-Casado, que son empleadas de Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.

Autor correspondiente:

Leonel González-González

E-mail: leonel.gonzalez@insp.mx

Tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos e na impossibilidade do omalizumabe, nos adultos

Treatment of CSU refractory to antihistamines and in the impossibility of omalizumab therapy in adults

Bruna Gehlen¹, Mariana Mousinho-Fernandes¹, Paula Natassya Argolo¹, Grazielly de Fátima Pereira¹, Jorge Kalil¹, Antônio Abílio Motta¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

Há o empenho contínuo de especialistas no desenvolvimento de tratamentos resolutivos ou eficazes nos controles das doenças, no entanto, a entidade urticária crônica espontânea (UCE), quando refratária à primeira linha de tratamento, os anti-histamínicos, apresenta um prognóstico desfavorável. Existe um arsenal de medicamentos biológicos disponíveis já consolidados como eficazes e seguros, porém eventualmente nos deparamos com a inacessibilidade a estes medicamentos, devido aos custos dos mesmos e aos trâmites necessários para dar início ao tratamento. Tais fatos fundamentam a discussão sobre terapias alternativas com outros fármacos, visando manter o manejo adequado da doença e a qualidade de vida dos pacientes.

Descritores: Urticária, imunossuppressores, ciclosporina.

ABSTRACT

Specialists have made a continuous effort for the development of effective treatments for disease control; however, chronic spontaneous urticaria (CSU), when refractory to the first line of treatment, ie, antihistamines, has an unfavorable prognosis. There are biological medicines available, which have been consolidated as effective and safe, but we are occasionally faced with a lack of access to these medicines due to their costs and the necessary procedures to start treatment. Such facts support the discussion about alternative therapies with other drugs, aiming at maintaining the adequate management of the disease and the quality of life of patients.

Keywords: Urticaria, immunosuppressive agents, cyclosporine.

Introdução

Urticária crônica espontânea (UCE) é caracterizada pelo desenvolvimento de urticas, angioedema ou ambos, com duração de pelo menos 6 semanas. Na UCE, não se identificam agentes externos ou fatores específicos na sua etiologia, e a exclusão de diagnósticos diferenciais se faz necessária^{1,2}.

A fisiopatologia da UCE não está totalmente esclarecida, porém, a ativação dos mastócitos cutâneos e a liberação de seus mediadores inflamatórios são a via final comum de todas as formas de urticária. Estudos sustentam esta hipótese pela demonstração

de concentrações aumentadas de histamina no tecido cutâneo e pela resposta clínica da urticária aos anti-histamínicos³.

Portanto, medicamentos anti-histamínicos e aqueles que impeçam a desgranulação dos mastócitos/basófilos são os medicamentos com maior potencial para o controle da UCE. Os anti-histamínicos são agonistas inversos dos receptores H1 da histamina, ou seja, a histamina se liga a sítios específicos no receptor H1 levando à ativação do receptor; os anti-histamínicos se ligam a outros sítios no receptor H1,

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

Submetido em: 01/02/2021, aceito em: 21/04/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):223-31.

inativando este receptor. Os anti-histamínicos de primeira geração, mais antigos, incluem clorfeniramina, difenidramina, hidroxizina e cetotifeno, penetram prontamente no sistema nervoso central, onde causam sedação, sonolência, fadiga e prejudicam a concentração e a memória; causam diminuição do desempenho cognitivo e psicomotor. O uso de anti-histamínicos de primeira geração deve ser desencorajado e não é recomendado pelo consenso mundial de manejo e tratamento da urticária crônica^{1,4,5}.

Os anti-histamínicos H1 de segunda geração, mais novos, são mais seguros, causam menos sedação e são mais eficazes. Destes, azelastina, olopatadina, cetirizina e loratadina podem causar sonolência em alguns indivíduos, mas isso geralmente é leve. Publicações recentes sugeriram que, em doses recomendadas pelo fabricante, a levocetirizina é menos sedativa do que cetirizina. A ocupação dos receptores de histamina no cérebro pelas fexofenadina e bilastina é desprezível. Isto ocorre devido ao mecanismo de ação destes dois anti-histamínicos, eles são substratos para a glicoproteína-P, que é uma proteína transportadora transmembrana, uma bomba de efluxo dependente de ATP que limita a passagem destes medicamentos através da barreira hematoencefálica. Os anti-histamínicos de segunda geração têm um início de ação rápido entre 1 e 4 horas, e são clinicamente eficazes por 24 horas⁵.

Portanto, o tratamento de primeira linha da UCE, conforme a diretriz mundial, é o anti-histamínico H1 de segunda geração, porém, a terapia com anti-histamínicos H1 leva à ausência de sintomas em menos de 50% dos pacientes com UCE, mesmo esses sendo eficazes na redução do prurido, eritema, número, tamanho e duração da urticária^{6,7}.

Na urticária, devido aos altos níveis locais de histamina na pele, as doses padronizadas de anti-histamínicos frequentemente não são capazes de controlar os sintomas. Nesse caso, se os sintomas persistirem após duas semanas, a segunda linha de tratamento da UCE é aumentar a dosagem de um mesmo anti-H1 de segunda geração em até quatro vezes⁵.

Por fim, vários estudos apoiam a segurança em utilizar-se anti-histamínicos H1, em doses quadruplicadas ou administradas prolongadamente nos pacientes com UCE^{1,6,7}. Deve-se orientar o paciente quanto à aceitabilidade do medicamento e à adesão ao tratamento, visto que isso afeta os resultados. É importante escolher os anti-histamínicos de modo individualizado a cada paciente, visando controle de sintomas e buscando menos efeitos colaterais, como dificuldade na performance cognitiva e rendimento, além de prejuízo sobre a qualidade de vida dos pacientes, desestimulando os mesmos a seguir o tratamento indicado⁸.

Tabela 1

Anti-histamínicos e suas particularidades

Características	AH1 de 1ª geração	AH1 de 2ª geração
Início de ação	Mais lento	Mais rápido
Duração de ação	Menor (múltiplas doses)	Maior
Seletividade pelo receptor H1	Baixa	Alta
Efeitos colaterais	Sonolência, alteração cognitiva, efeito anticolinérgico, metabolização hepática	Pouco frequentes

Para os pacientes refratários aos anti-histamínicos, conforme a diretriz mundial de urticária, a indicação é adicionar-se o omalizumabe ao anti-histamínico. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1, anti-IgE. Ele se liga ao domínio Cε3 da IgE livre formando complexos inativos, o domínio Cε3 é o local de ligação da IgE com seus receptores de alta afinidade nos mastócitos e basófilos, portanto, o omalizumabe impede a ligação das moléculas de IgE livres com seus receptores. Com a redução das moléculas de IgE ligadas aos seus receptores nos mastócitos e basófilos, há internalização destes receptores e não há a desgranulação celular^{1,5,9}.

O omalizumabe e os anti-histamínicos em dose indicada em bula são os únicos medicamentos aprovados para o tratamento da UCE, sendo que este último é efetivo e seguro nas doses de 150 e 300 mg ao mês^{1,10-15}.

Zhao ZT e cols.¹⁶, em uma metanálise de estudos clínicos randomizados, mostraram que o omalizumabe foi mais eficaz que o placebo no tratamento de pacientes com urticária crônica espontânea e também apresentou um perfil de segurança semelhante

ao placebo. A resposta ao algoritmo de tratamento da UCE, recomendado pelo consenso mundial, está em torno de 55% para os anti-histamínicos (uma a quatro vezes ao dia), e entre 65% e 80% para o omalizumabe. Quando o paciente não responde à adição de omalizumabe ao anti-histamínico, a opção é a substituição do omalizumabe pela ciclosporina, sendo que até 70% dos pacientes podem alcançar o controle da UCE com este medicamento; entretanto, a frequência de eventos colaterais é elevada¹⁷.

Tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos e inaccessibilidade ao omalizumabe

De acordo com a diretriz mundial de urticária, o objetivo do tratamento da UCE é alcançar o controle completo dos sintomas, até que a doença entre em remissão (*the goal of treatment is to treat the disease until it is gone*), considerando-se priorizar os medicamentos com melhor eficácia e maior segurança para o paciente¹. O algoritmo de tratamento da UCE conforme consenso mundial está demonstrado na Figura 1.



Figura 1

Algoritmo de tratamento da urticária crônica espontânea recomendado por consenso mundial
Modificado de Zuberbier et al.¹.

Existem questionários para a avaliação inicial da doença e que devem ser utilizados para o acompanhamento do paciente após o início do tratamento. São ferramentas de avaliação validadas para o seguimento do paciente: o Escore de atividade da urticária (UAS), o Escore de atividade do angioedema (AAS), o Questionário de qualidade de vida da urticária crônica (CU-Q2oL), o Questionário de qualidade de vida do angioedema (AE-QoL) e o Teste de controle da urticária (UCT). Logo, as pontuações nesses questionários podem ser usadas para orientar a seleção do tratamento de acordo com o status da doença do paciente^{1,18}. Kaplan e cols.¹⁹ sugeriram que a resposta ao tratamento poderia ser baseada no UAS7 (UAS usado pelo período de 7 dias, com escore variando de 0 a 42), sendo a resposta completa quando UAS7 = 0 e urticária bem controlada quando UAS7 ≤ 6.

O algoritmo mundial de tratamento da UCE visa utilizar os medicamentos mais eficazes e seguros, entretanto, vários pacientes não respondem aos anti-histamínicos, e alguns outros também não respondem ao omalizumabe ou não têm acesso a este medicamento. Nesta situação, podemos fazer uso de medicamentos alternativos, devendo-se considerar a eficácia, a segurança, a conveniência e o custo destes medicamentos²⁰. Vários medicamentos alternativos têm sido utilizados para o manejo de pacientes com UCE refratária. As evidências que sustentam a eficácia para a maioria destes medicamentos são limitadas e, apesar disso, o uso de medicamentos alternativos tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida e reduzir o uso crônico de corticoide sistêmico²¹.

Vários medicamentos foram sugeridos na literatura como opções terapêuticas alternativas para UCE, entretanto, as evidências de eficácia são baixas. Embora a manutenção destes medicamentos alternativos em um algoritmo de tratamento não seja recomendada, eles podem ter relevância clínica, pois são acessíveis em alguns sistemas de saúde. Alguns medicamentos podem ser eficazes para certos grupos de pacientes. A escolha do medicamento alternativo dependerá da experiência clínica individual do médico^{1,22}.

Ciclosporina

A ciclosporina é recomendada como quarta linha de tratamento da UCE, conforme as orientações de diretrizes nacionais e internacionais. A ciclosporina é um medicamento imunossupressor potente que inibe a ativação do linfócito T bloqueando a produção de citocinas inflamatórias. A ciclosporina foi o

primeiro medicamento imunossupressor descrito que agia seletivamente nos linfócitos, especialmente os linfócitos T *helper*. O complexo entre a ciclosporina e o seu receptor citoplasmático, a ciclofilina, inibe a atividade da fosfatase de calcineurina, uma fosfatase dependente de calmodulina, resultando na diminuição da transcrição de genes de citocinas (IL-2, 3, 4 e TNF-alfa). Além da inibição de linfócito T, estudos *in vitro* mostraram que leucócitos pré-incubados com ciclosporina inibiam a liberação de histamina após estímulo com soro de pacientes com UCE. Estudos também mostraram que a ciclosporina inibiu a liberação de histamina mediada por IgE dos mastócitos por um efeito dependente da sua concentração e, também, que após o uso de ciclosporina houve uma redução na atividade de liberação de histamina sérica e na resposta do teste do soro autólogo (TSA). Esses achados sustentam a hipótese de que os mecanismos de ação da ciclosporina, na UCE, podem envolver efeitos nas células T ativadas, nos basófilos, e, também, nos mastócitos^{1,23,24}.

Alguns fatores estariam associados a uma melhor resposta à ciclosporina. Grattan e cols.²³ mostraram que dois terços dos pacientes com UCE, com resposta incompleta ao anti-histamínico e teste do soro autólogo positivo, apresentaram melhora clínica após o uso da ciclosporina. Um estudo de metanálise mostrou que a taxa de resposta à ciclosporina dos pacientes com UCE pode chegar a 70%²⁵.

Na UCE, estudos mostraram que a dose entre 2,5 a 3 mg/kg/dia foi considerada eficaz por 4 a 6 semanas, mostrando melhora significativa no controle da doença. O tratamento com ciclosporina em baixa dose (2,5 mg/kg/dia) reduziu os níveis séricos de citocinas IL-2, IL-5 e fator de necrose tumoral alfa, que se encontram aumentados nos pacientes com UCE. O tempo exato de duração do tratamento com a ciclosporina não foi definido, a maioria necessitaria deste medicamento por 3 meses, enquanto alguns pacientes utilizariam o medicamento por 2 a 3 anos. O uso de longo prazo, no entanto, não é recomendado. A dose de ciclosporina sugerida por alguns autores é de 3 mg/kg/d (dividida em duas doses) por 6 semanas, seguida de redução gradual por mais 6 semanas^{24,26}.

Vários efeitos colaterais estão associados ao uso da ciclosporina, especialmente com doses mais elevadas. Um dos efeitos colaterais mais comuns é a toxicidade renal, que se apresenta com aumento da creatinina sérica. O quadro pode se apresentar como nefrotoxicidade aguda, reversível e dependente da

dose, que é secundária à vasoconstrição das artérias aferentes e disfunção dos túbulos. Entretanto, em alguns casos, a nefrotoxicidade também pode se apresentar com dano renal progressivo, crônico e irreversível que resulta da toxicidade renal cumulativa em pacientes com tratamento de longo prazo. O quadro deve ser acompanhado rigorosamente, podendo-se, eventualmente reduzir a dose, mas sugere-se suspender este medicamento²⁶.

Se houver uma elevação da creatinina sérica acima de 25% a 30% do basal em duas leituras separadas, realizadas com 2 semanas de intervalo, a dose da ciclosporina deve ser reduzida em 25% e a creatinina deve ser verificada novamente em 1 a 2 semanas. Além do controle da creatinina sérica, deve-se acompanhar os valores séricos de potássio, bilirrubina, ácido úrico, magnésio e enzimas hepáticas. O controle pressórico também deve ser monitorado^{26,27}.

A hipertensão induzida pela ciclosporina se desenvolve durante os estágios iniciais, nas primeiras semanas de tratamento. Isso ocorre devido à vasoconstrição renal e retenção de sódio, que é dose-dependente e responde bem à redução da dose de ciclosporina²⁶.

Opções terapêuticas alternativas para tratamento da UCE

Montelukaste

Os cisleucotrienos são mediadores pró-inflamatórios potentes cujos efeitos podem ser bloqueados pelos antagonistas dos receptores de leucotrienos, como o montelukaste, zafirlucaste e pranlucaste. Vários estudos avaliaram o efeito destes medicamentos no tratamento da UCE, porém, esta eficácia é controversa na literatura, resultando em uma não recomendação deste medicamento no algoritmo de tratamento da UCE pelas diretrizes nacionais e internacionais. Entretanto, alguns estudos mostraram uma boa eficácia para os pacientes com UCE exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). O montelukaste inibe o receptor de leucotrieno D4 (LTD4), e alguns estudos mostraram redução do UAS7 nos pacientes com UCE. O montelukaste não deve ser usado em monoterapia^{20,28}.

Sarkar TK e cols.²⁹, em um estudo duplo-cego randomizado, compararam o uso da levocetirizina 10 mg/dia isolada à levocetirizina 5 mg/dia associada ao montelukaste 10 mg/dia. Os autores concluíram

que ambos os tratamentos melhoram escores de atividade da doença, entretanto, os efeitos colaterais dos anti-histamínicos, como a sonolência, foram mais frequentes nos pacientes que utilizaram levocetirizina 10 mg/dia.

Recentemente, Akenroye AT e cols. avaliaram retrospectivamente o uso do montelukaste associado ao anti-histamínico como segunda linha de tratamento para pacientes com UCE nos quais o angioedema era a manifestação predominante. Os autores observaram que houve uma melhora significativa da gravidade e da frequência da doença em mais de 90% dos pacientes. Entretanto, este estudo apresenta limitações, servindo como incentivo a futuros estudos³⁰.

Vários estudos na literatura descreveram a segurança do montelukaste, entretanto, outros mais recentes relataram reações adversas graves ao montelukaste que compreendem as reações alérgicas e dor torácica. Há uma associação entre o montelukaste e a granulomatose eosinofílica com poliangiite não bem esclarecida, entretanto, deve-se ficar atento às manifestações clínicas desta enfermidade rara. Adultos e crianças podem evoluir com alterações neuropsiquiátricas ao se iniciar o tratamento com o montelukaste. Os eventos adversos descritos na literatura, em crianças e adultos, incluem angioedema, depressão, agressividade, cefaleia, pesadelos e ideação suicida³¹.

Conforme diretrizes mundiais, o nível de evidência que sustenta a utilização do antagonista de receptor de leucotrieno é baixo. Devido ao seu custo e a uma boa tolerância, este medicamento foi recomendado como tratamento complementar em caso de indisponibilidade do omalizumabe, porém, as diretrizes mundiais de manejo e tratamento da urticária crônica não incluíram o montelukaste no algoritmo de tratamento da UC, sendo uma opção terapêutica conforme a experiência do especialista. Entretanto, no momento, seu uso não está aprovado para o tratamento de UCE⁶.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é um medicamento antimalárico frequentemente usado para reduzir a inflamação nas condições autoimunes e inflamatórias. Em adultos, a hidroxicloroquina pode ser usada como agente alternativo para tratar UCE refratária aos anti-histamínicos. Estudos observaram que a hidroxicloroquina foi eficaz, a curto prazo, como opção

terapêutica adjuvante alternativa no tratamento de UCE refratária aos anti-histamínicos em adultos, contribuindo para a remissão da doença^{32,33}. Entretanto, o mecanismo de ação da hidroxicloroquina no tratamento da UCE é desconhecido, e as descrições de êxito do seu uso no tratamento são limitadas. Alguns estudos relatam como possíveis mecanismos na UCE, a supressão da ativação dos linfócitos T e a interferência na apresentação antigênica e na alcalinização de vacúolos intracelulares^{33,34}.

A hidroxicloroquina é considerada um medicamento bem tolerado, administrado por via oral, de baixo custo e com efeitos colaterais graves infrequentes. A dose utilizada de hidroxicloroquina na UCE é de 200 mg duas vezes ao dia^{32,33,35}.

As desvantagens da hidroxicloroquina incluem a necessidade de 2 a 3 meses para se atingir o efeito desejado do medicamento, além da necessidade de monitoração oftalmológica previamente e no seguimento do paciente devido ao potencial de retinopatia pelo medicamento. A medicação eleva o risco de retinopatia, condição que pode ser irreversível, após os primeiros 5 anos de uso, logo se preconiza a avaliação oftalmológica no primeiro ano e anualmente após os 5 primeiros anos. Outros efeitos colaterais, que de modo geral são reversíveis, incluem sintomas gastrointestinais, cefaleia e prurido cutâneo^{34,35,36}.

Dapsona

A dapsona é um antibiótico sulfonamida que inibe a quimiotaxia de neutrófilos e a produção de espécies reativas de oxigênio; isso explicaria sua eficácia em doenças neutrofílicas, como pioderma gangrenoso e urticária vasculite. A dapsona também inibe a 5-lipo-oxigenase nas células polimorfonucleares humanas e em mastócitos de camundongos, levando à redução da produção de leucotrienos³⁷.

O mecanismo de ação na UCE não foi totalmente esclarecido, entretanto, os efeitos anti-inflamatórios da dapsona abrangem uma variedade de possíveis propriedades relevantes na urticária. Estas incluem interferência com a liberação ou função de enzimas lisossomais e com a geração de mieloperoxidase, mas, também interferência com a adesividade de neutrófilos mediada por integrina e inibição da atividade de prostaglandinas e leucotrienos^{36,38,39}.

As doses variam de 50 a 100 mg diários, e para os respondedores, a eficácia foi aparente após uma

semana. O principal evento adverso com a dapsona é a anemia, em média 80% dos pacientes em uso de 100-150 mg/dia apresentam uma queda de pelo menos 1 g/dL na concentração de hemoglobina, outro efeito colateral comum é a metemoglobinemia, sendo que a maioria dos pacientes apresenta-se assintomático e este efeito se resolve com a suspensão do medicamento. Outros efeitos colaterais menos comuns incluem anemia hemolítica devido à deficiência de G6PD, agranulocitose, neuropatia periférica, cefaleia, nefrite e hipotireoidismo. Todos os pacientes devem realizar previamente avaliação de hemograma completo, de função renal e de G6PD; além disso, os pacientes deveriam ser monitorados mensalmente através de avaliação de hemograma e função renal nos primeiros 6 meses e depois periodicamente^{35,39}. No entanto, este medicamento continua não comprovado como tratamento eficaz para a urticária crônica e necessita de mais estudos clínicos que favoreçam o uso dessa terapia em UCE^{27,38}.

Sulfassalazina

Os mecanismos de ação não são bem conhecidos, mas estudos mostraram que a sulfassalazina reduziria a síntese de anticorpos e influenciaria a produção de linfócitos T e citocinas. Alguns estudos mostraram que a sulfassalazina atua na liberação de histamina de mastócitos mediada por IgE, mas esses resultados não foram confirmados por outros pesquisadores. A sulfassalazina também aumenta a produção de prostaglandina E2, que pode ter propriedades anti-inflamatórias, como a inibição da liberação de mediadores inflamatórios dos mastócitos. A sulfassalazina também inibe a síntese de leucotrienos. Em um estudo com pacientes com UCE corticodependente, a introdução da sulfassalazina reduziu ou descontinuou o uso de corticoide³⁷.

Estudos sugerem que se inicie a dose de sulfassalazina com 500 mg/dia e que se aumente 500 mg semanalmente até a dose de 2 g/dia. Para os respondedores à sulfassalazina, seus efeitos já podem ser observados com 1 mês do início do tratamento. As doses acima de 2 g/dia não adicionam benefício e estão associadas a efeitos colaterais mais graves. Os efeitos colaterais mais comuns são sintomas gastrointestinais e cefaleia. Outros efeitos colaterais são as alterações hematológicas, especificamente leucopenia. Estas alterações são mais frequentes com doses mais elevadas de sulfassalazina^{34,36,40}.

Tabela 2

Características gerais de medicamentos alternativos para o tratamento da urticária crônica espontânea

Medicamento	Dose preconizada	Início de ação	Principais efeitos colaterais
Montelukaste	10 mg/dia	1 semana	Angioedema, dor torácia, manifestações neuropsiquiátricas
Hidroxicloroquina	400 mg/dia	2 a 3 meses	Sintomas gastrointestinais, leucopenia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e retinopatia
Dapsona	50 a 100 mg/dia	1 semana	Anemia, metemoglobinemia, anemia hemolítica quando deficiência de G6PD
Sulfassalazina	Até 2 g/dia	1 mês	Sintomas gastrointestinais, cefaleia e alterações hematológicas (leucopenia)
Metotrexato	7,5 a 15 mg/kg/dia	2 semanas	Sintomas gastrointestinais, <i>rash</i> , hepatotoxicidade, infecções
Colchicina	0,6 mg 2 vezes ao dia	1 mês	Sintomas gastrointestinais, depressão, <i>rash</i> , neuropatia periférica

Fonte: Khan²¹, Seth³⁴ e Morgan^{36,39}.

G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase.

Outras opções

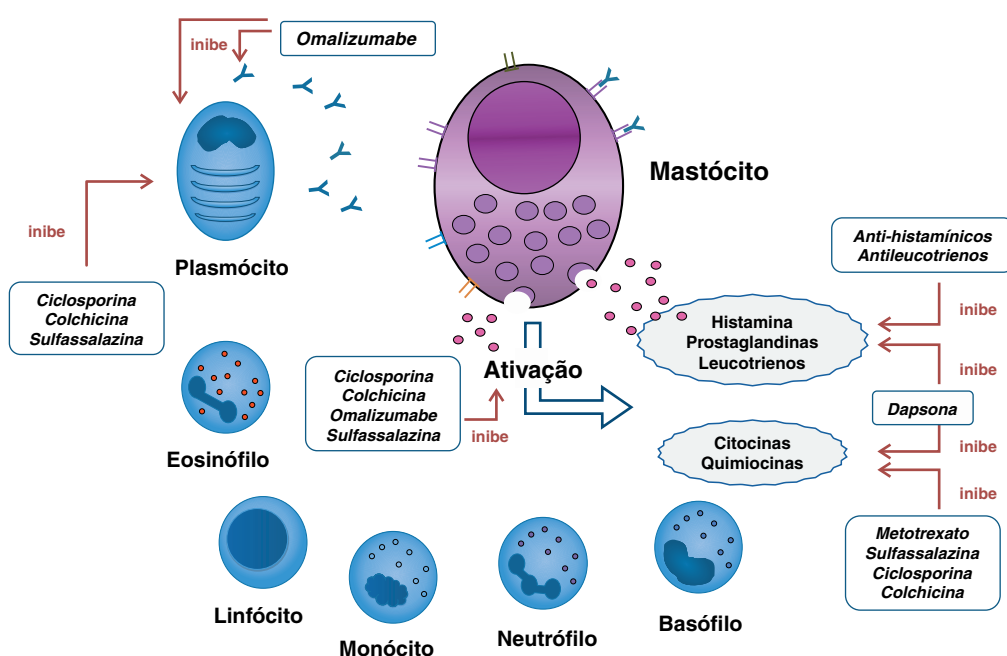
O conhecimento atual sobre a complexidade da fisiopatologia da UCE onde outros mediadores e células, além dos mastócitos, basófilos e histamina, participam, nos fornece outros alvos potenciais para o tratamento da UCE. Os medicamentos preconizados para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias demonstraram eficácia no tratamento da UCE e, portanto, são potenciais alternativas terapêuticas para pacientes que não respondam aos anti-histamínicos. Na ausência de acesso ou de eficácia do omalizumabe, ou ainda no aguardo de outras opções de medicamentos biológicos para tratamento da UCE, outros medicamentos anti-inflamatórios ou imunossupressores poderiam ser utilizados de forma individualizada, além dos descritos acima³⁷.

Azatioprina, metotrexato, interferon, plasmaférese, fototerapia, imunoglobulina intravenosa e outras opções de tratamento têm pouca evidência, ou apenas foram relatadas. Apesar da falta de evidência em publicações, todos esses medicamentos podem ser úteis para pacientes em contexto clínico individualizado¹.

Considerações finais

Devido ao papel central dos mastócitos, basófilos e da histamina na fisiopatologia da UCE, os anti-histamínicos continuam sendo o tratamento de primeira linha. No entanto, o conhecimento atual sobre essa doença complexa também reconhece um papel importante dos linfócitos T, linfócitos B, eosinófilos e autoanticorpos. As implicações desses outros mediadores fornecem, portanto, outros alvos para o tratamento da UCE. Os medicamentos preconizados para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias demonstraram eficácia no tratamento da UCE e, portanto, são potenciais alternativas terapêuticas para pacientes que não respondam aos anti-histamínicos. Na ausência de acesso ou de eficácia às outras linhas de tratamento para UCE recomendadas pelas diretrizes mundiais, outros medicamentos anti-inflamatórios ou imunossupressores poderiam ser utilizados de forma individualizada.

Porém, antes de indicar qualquer uma das alternativas, devemos sempre levar em consideração as comorbidades de cada paciente; as contraindicações, tempo de ação, efeitos colaterais dos medicamentos,

**Figura 2**

Prováveis alvos terapêuticos na UCE e mecanismos de ação de diversos medicamentos descritos na literatura

Modificado de de Montojoye L³⁷.

assim como a experiência do médico, custo e disponibilidade da medicação e preferência do paciente. Além disso, são necessários novos estudos para padronizar a indicação precisa de cada medicação.

Referências

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393-414.
2. Maurer M, Church MK, Marsland AM, Sussman G, Siebenhaar F, Vestergaard FC, et al. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016;30(Suppl 5):7-15.
3. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
4. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA²LEN position paper. *Allergy*. 2010;65:459-66.
5. Church MK. Does antihistamine up-dosing solve chronic spontaneous urticaria? *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3:416-22.
6. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol*. 2017;27(1):10-19.
7. Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G, Corsico A, Licari A, del Giudice MM, et al. Cetirizine use in childhood: an update of a friendly 30-year drug. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:2.
8. Baharudin A, Abdul Latiff AH, Woo K, Yap FBB, Tang IP, Leong KF, et al. Using patient profiles to guide the choice of antihistamines in the primary care setting in Malaysia: expert consensus and recommendations. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1267-75.
9. Gasser P, Tarchevskaya SS, Guntern P, Brigger D, Ruppli R, Zbären N, et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun*. 2020;11:165.
10. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Carvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:101-9.
11. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Baskan EB, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:67-75.
12. Maurer M, Vena GA, Cassano N, Zuberbier T. Current and future therapies for treating chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1131-9.
13. Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1108-17.
14. Incorvaia C, Mauro M, Makri E, Leo G, Ridolo E. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. *Biologics: Targets and Therapy*. 2018;12:135-42.

15. Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab in the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:45-52.
16. Zhao ZT, Ji CM, Meng L, Hawro T, Wei JF, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1742-50.
17. Kaplan AP. Treatment of urticaria: a clinical and mechanistic approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19:387-92.
18. Giménez Arnau AM, Santiago AV, Tomás JB, Presa IJ, Horrillo ML, Miguel FJM, et al. Therapeutic strategy according to the differences in response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:338-48.
19. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:474-81.
20. Holm JG, Ivyanskiy I, Thomsen SF. Use of nonbiologic treatments in antihistamine refractory chronic urticaria: a review of published evidence. *J Dermatol Treat*. 2018;29:80-97.
21. Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:433-40.
22. Vena GA, Maurer M, Cassano N, Zuberbier T. Alternative treatments for chronic spontaneous urticaria beyond the guideline algorithm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17:278-85.
23. Grattan CEH, O'Donnell BFO, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000;143:365-72.
24. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:925-46.
25. Kulthanan K, Subchookul C, Hunnangkul S, Chularojanamontri L, Tuchinda P. Factors predicting the response to cyclosporin treatment in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:736-55.
26. Amber T, Tabassum S. Cyclosporin in dermatology: a practical compendium. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13934.
27. Stanaland BE. Treatment of patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23:233-40.
28. da Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Lukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:24.
29. Sarkar TK, Sil A, Pal S, Ghosh C, Das NK. Effectiveness and safety of levocetirizine 10 mg versus a combination of levocetirizine 5 mg and montelukast 10 mg in chronic urticaria resistant to levocetirizine 5 mg: A double-blind, randomized, controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:561-8.
30. Akenroye AT, McEwan C, Saini SS. Montelukast reduces symptom severity and frequency in patients with angioedema-predominant chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1403-5.
31. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Per*. 2017;5:e00341.
32. Iweala OI, Copenhaver C, Wu EY, Moran TP. Hydroxychloroquine as a steroid-sparing agent in an infant with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:102-4.
33. Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Hydroxychloroquine in the treatment of anti-histamine refractory chronic spontaneous urticaria, randomized single-blinded placebo-controlled trial and an open label comparison study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017;49:220-4.
34. Seth S, Khan DA. The comparative safety of multiple alternative agents in refractory chronic urticaria patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:165-70.e.2.
35. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: A comprehensive review: treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:617-3.
36. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:403-12.
37. de Montjoye L, Herman A, Nicolas JF, Baeck M. Treatment of chronic spontaneous urticaria: immunomodulatory approaches. *Clin Immunol*. 2018;190:53-63.
38. Liang SE, Hoffmann R, Peterson E, Soter NA. Use of dapsone in the treatment of chronic idiopathic and autoimmune urticaria. *JAMA Dermatology*. 2019;155:90-5.
39. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double-blind placebo controlled trial of dapsone in antihistamine refractory idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;2:601-6.
40. Mehta A, Godse K, Patil S, Nadkarni N, Gautam M. Treatment of refractory chronic urticaria. *Indian J Dermatol*. 2015;60:230-7.

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

Correspondência:
 Bruna Gehlen
 E-mail: brugehlen@gmail.com

Eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento da rinossinusite crônica com polipose nasal

Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis

Juliana F. Bianchini Garcia¹, Pedro Giavina-Bianchi¹

RESUMO

A rinossinusite crônica (RSC) é uma síndrome caracterizada pela inflamação da mucosa nasal e dos seios paranasais por pelo menos 12 semanas, acometendo de 5% a 12% da população geral. A síndrome é associada a alta morbidade e considerada um grande problema de saúde pública devido a sua prevalência, seu custo para a sociedade e ao impacto que acarreta na qualidade de vida dos pacientes e em seu desempenho escolar ou profissional. Ademais, a RSC está associada a diversas comorbidades, como dermatite atópica, distúrbios respiratórios do sono, conjuntivite, otite média, asma e problemas emocionais. O dupilumabe é eficaz e seguro no tratamento da RSC com polipose nasal. A eficácia é progressiva no primeiro ano de tratamento, e a posologia de 300 mg a cada duas semanas é superior em relação à de cada quatro semanas. A interrupção do tratamento com 24 semanas acarreta a perda parcial de seus efeitos benéficos. O imunobiológico também é eficaz no controle da asma nos pacientes que apresentam essa doença como comorbidade. Alguns pacientes podem apresentar aumento transitório de eosinófilos sanguíneos, e 2,7% desenvolveram conjuntivite como reação adversa nos estudos SINUS-24 e SINUS-52. O dupilumabe é uma excelente opção terapêutica no tratamento concomitante de múltiplas doenças caracterizadas pela inflamação de tipo II.

Descritores: Rinite, sinusite, pólipos nasais, células Th2, anticorpos monoclonais.

A rinossinusite crônica (RSC) é uma síndrome caracterizada pela inflamação da mucosa nasal e dos seios paranasais por pelo menos 12 semanas, acometendo 5-12% da população geral. A síndrome é associada a alta morbidade e considerada um grande problema de saúde pública, devido a sua prevalência,

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a syndrome characterized by inflammation of the nasal mucosa and paranasal sinuses for at least 12 weeks, affecting 5% to 12% of the general population. The syndrome is associated with high morbidity and is considered a major public health problem because of its prevalence, its cost to society, and the impact it has on patients' quality of life and on their school or professional performance. Furthermore, CRS is associated with several comorbidities, such as atopic dermatitis, sleep-disordered breathing, conjunctivitis, otitis media, asthma, and emotional problems. Dupilumab is effective and safe in the treatment of CRS with nasal polyposis. Effectiveness is progressive in the first year of treatment, and a dosage of 300 mg every two weeks is more effective than that of every four weeks. Discontinuing treatment at 24 weeks results in partial loss of its beneficial effects. The biological drug is also effective in controlling asthma in patients who have this disease as a comorbidity. Some patients may experience a transient increase in blood eosinophils, and 2.7% developed conjunctivitis as an adverse reaction in the SINUS-24 and SINUS-52 studies. Dupilumab is an excellent therapeutic option in the concomitant treatment of multiple diseases characterized by type II inflammation.

Keywords: Rhinitis, sinusitis, nasal polyps, Th2 cells, monoclonal antibodies.

seu custo para a sociedade e impacto que acarreta na qualidade de vida dos pacientes e em seu desempenho escolar ou profissional. Ademais, a RSC está associada a diversas comorbidades, como dermatite atópica, distúrbios respiratórios do sono, conjuntivite, otite média, asma e problemas emocionais¹.

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Universidade de São Paulo - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 10/02/2021, aceito em: 26/02/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):232-6.

O diagnóstico da RSC é baseado em critérios clínicos e laboratoriais (Tabela 1)¹. O diagnóstico é confirmado com:

- 2 critérios clínicos principais mais 1 critério laboratorial;
- 1 critério clínico principal, 1 critério clínico secundário e 1 critério laboratorial.

A RSC compreende diversas doenças com diferentes fenótipos e endótipos, muitos deles, como a RSC com polipose nasal (RSCcPN), caracterizados pela inflamação Tipo II². A RSCcPN tem prevalência estimada de 4,2% nos Estados Unidos e de 4,3% na Europa^{3,4}. Geralmente está associada a quadro de obstrução e secreção nasal, além de perda de olfato, de difícil controle. Até 65% dos pacientes com RSCcPN apresentam asma, e 16% têm doença respiratória exacerbada pelos anti-inflamatórios não esteroidais (DREA)^{5,6}. Os pacientes mais graves recebem cursos repetitivos de corticosteroides sistêmicos ou são dependentes destas medicações, além de serem recorrentemente submetidos a cirurgias para polipectomia e alívio da obstrução nasal. Para estes pacientes as recomendações da *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) 2020 sugerem o uso de imunobiológicos em pacientes que apresentam três dos seguintes critérios: evidências de inflamação tipo II; necessidade ou contraindicação para o uso de corticosteroides sistêmicos; diminuição significativa da qualidade de vida; perda de olfato significativa; associação com a comorbidade asma¹.

Três citocinas são fundamentais no desenvolvimento da resposta imune Tipo II: as interleucinas (IL) 4, 5 e 13. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano, cujo alvo é a unidade alfa do receptor da IL-4. Como esta unidade é comum aos receptores da IL-4 e IL-13, duas citocinas com diversas ações redundantes e que orquestram a inflamação Tipo II, há o bloqueio da sinalização de ambas com a administração do dupilumabe. O desenvolvimento deste imunobiológico representa um avanço no tratamento das doenças atópicas.

Dois estudos clínicos fase 3, randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo comprovaram a eficácia e a segurança do tratamento de pacientes com RSCcPN com o dupilumabe: LIBERTY NP SINUS-24 e LIBERTY NP SINUS-52. Os estudos incluíram pacientes com RSCcPN grave e não controlada, apesar do tratamento otimizado com corticosteroide nasal, 100 µg de furoato de mometasona em cada narina de 12/12 horas. Os pacientes requeriam múltiplos ciclos de corticosteroides sistêmicos e/ou tinham se submetido a cirurgia nasossinusal. Ambos os estudos foram multicêntricos, com 67 centros em diversos países, incluindo a Argentina, Chile e México na América Latina⁷.

No estudo SINUS-24 os pacientes foram randomizados para receber placebo ou 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas por 24 semanas, com um seguimento de mais 24 semanas após o tratamento. Já no SINUS- 52 os pacientes foram randomizados em três grupos, sendo que: o grupo A recebeu 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas por 52 semanas; o grupo

Tabela 1

Critérios clínico-laboratoriais para o diagnóstico de rinossinusite crônica

Critério clínico principal	Critério clínico secundário	Critério laboratorial
Bloqueio nasal (obstrução/congestão nasal)	Dor/pressão facial	Endoscopia nasal evidenciando pólipos e/ou secreção nasal do meato médio e/ou edema com obstrução do meato médio
Secreção nasal (anterior ou posterior)	Redução ou perda do olfato	Tomografia computadorizada com alterações da mucosa nasal comprometendo o complexo osteomeatal e/ou os seios paranasais

B recebeu 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas por 24 semanas e, depois, a cada 4 semanas até completar as 52 semanas; e o grupo C recebeu placebo a cada 2 semanas por 52 semanas. Os pacientes foram seguidos por mais 12 semanas após o período de tratamento. A Tabela 2 mostra os desfechos principais e secundários dos dois estudos⁷.

Os estudos SINUS-24 e SINUS-52 incluíram 276 e 448 pacientes, respectivamente. Dentre os 724 pacientes, 59% tinham asma, e 28% tinham DREA. Os pacientes tratados com dupilumabe apresentaram melhora significativa, em relação ao placebo, dos escores endoscópico de pólipos nasais e de gravidade da obstrução nasal; melhora já observada entre a quarta e oitava semana de tratamento, mas que foi progressiva até o final do estudo (Figura 1). Também houve melhoras progressivas dos desfechos secundários a partir da segunda semana do estudo⁷.

A proporção de pacientes que necessitaram cursos de corticosteroide sistêmico e/ou cirurgia nasossinusal durante o período de tratamento dos estudos foi estatisticamente menor nos grupos tratados com dupilumabe a cada 2 semanas em relação aos que receberam placebo (Figura 2). Enquanto no estudo

SINUS-24 os efeitos benéficos do anticorpo monoclonal diminuíram após a descontinuação do tratamento, no estudo SINUS-52 houve melhora progressiva dos desfechos do estudo observada nos pacientes que receberam dupilumabe. Observou-se maior eficácia do imunobiológico nos pacientes que receberam as doses a cada duas semanas em relação àqueles que mudaram a posologia para administrações a cada 4 semanas após a semana 24⁷. Nos pacientes que tinham asma como comorbidade da RSCcPN, o dupilumabe acarretou a melhora da função pulmonar (VEF₁) e do controle da asma (ACQ-6), independentemente dos níveis sanguíneos basais de eosinófilos⁷.

Os pacientes que receberam dupilumabe no estudo SINUS-52 apresentaram diminuição sérica da IgE total, periostina, TARC (*Thymus and activation-regulated chemokine*) e eotaxina-3, além de redução da proteína catiônica eosinofílica, IgE total, eotaxina-3 e IL-5 na secreção nasal. Alguns pacientes apresentaram aumento transitório dos eosinófilos sanguíneos.

Conjuntivite foi observada como reação adversa em 2,7% dos pacientes que receberam o anticorpo monoclonal. Os quadros foram leves e não acarretaram descontinuação da medicação.

Tabela 2

Desfechos principais e secundários dos dois estudos

Desfecho	SINUS-24	SINUS-52
<i>Nasal polyp score</i> (NPS)*	+	+
Gravidade da obstrução nasal*	+	+
Escore tomográfico Lund-Mackay	+	+
Perda de olfato	+	+
Escore SNOT-22	+	+
Teste de olfato UPSIT	+	+
Pico de fluxo nasal	+	+
Necessidade de COs ou cirurgia	+	+
VEF ₁	+	+
ACQ-6	+	+

* Desfechos primários.

NPS: Escore endoscópico de pólipos nasais.

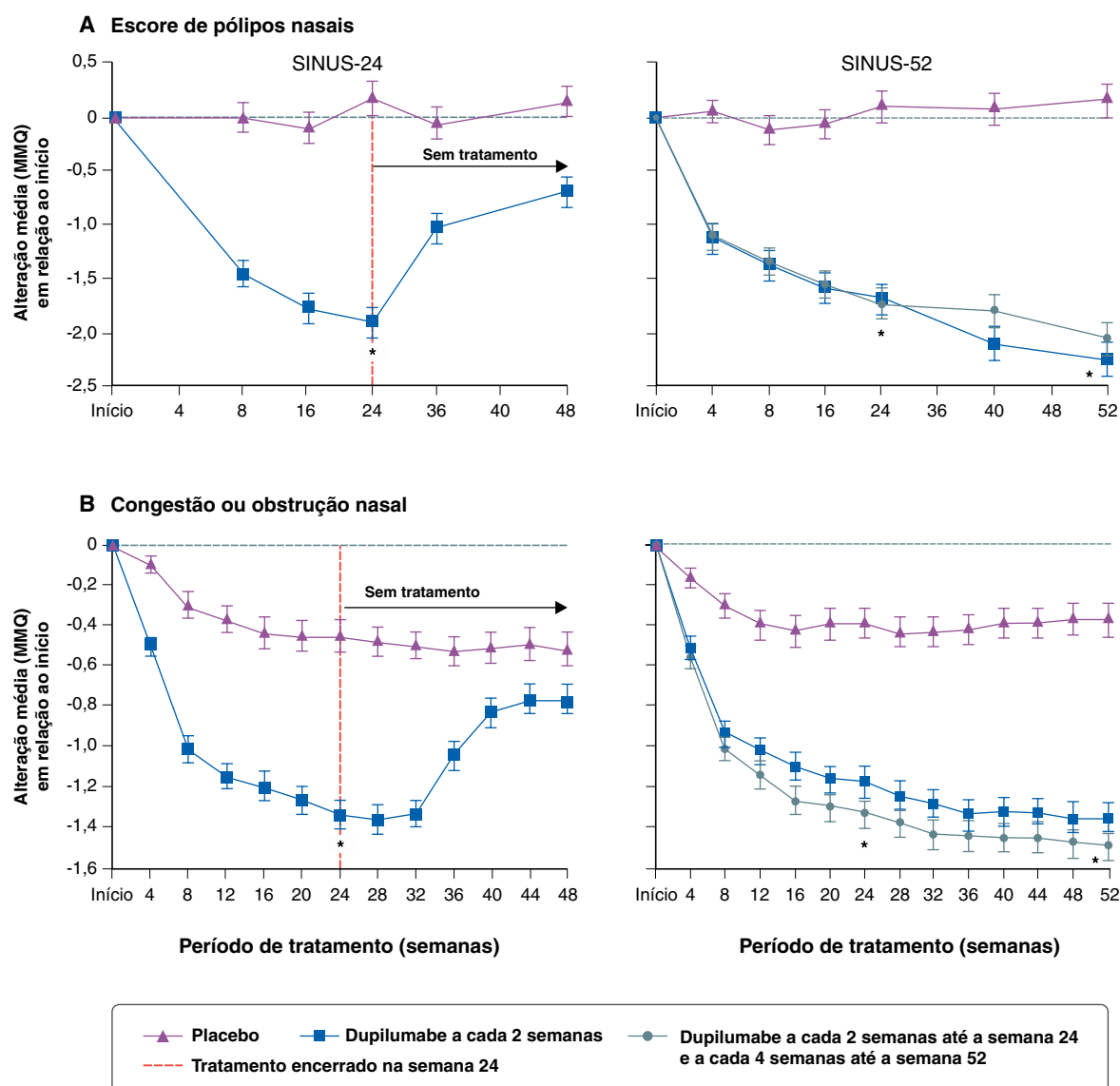
SNOT-22: *SinoNasal Outcome Test* com 22 itens.

UPSIT: *University of Pennsylvania Smell Identification Test*.

COs: Corticosteroides sistêmicos.

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

ACQ-6: *Asthma control questionnaire* com 6 itens.

**Figura 1**

Alterações ao longo do tempo dos escores endoscópico de pólipos nasais (A) e de gravidade da obstrução nasal (B) nos estudos SINUS-24 e SINUS-52

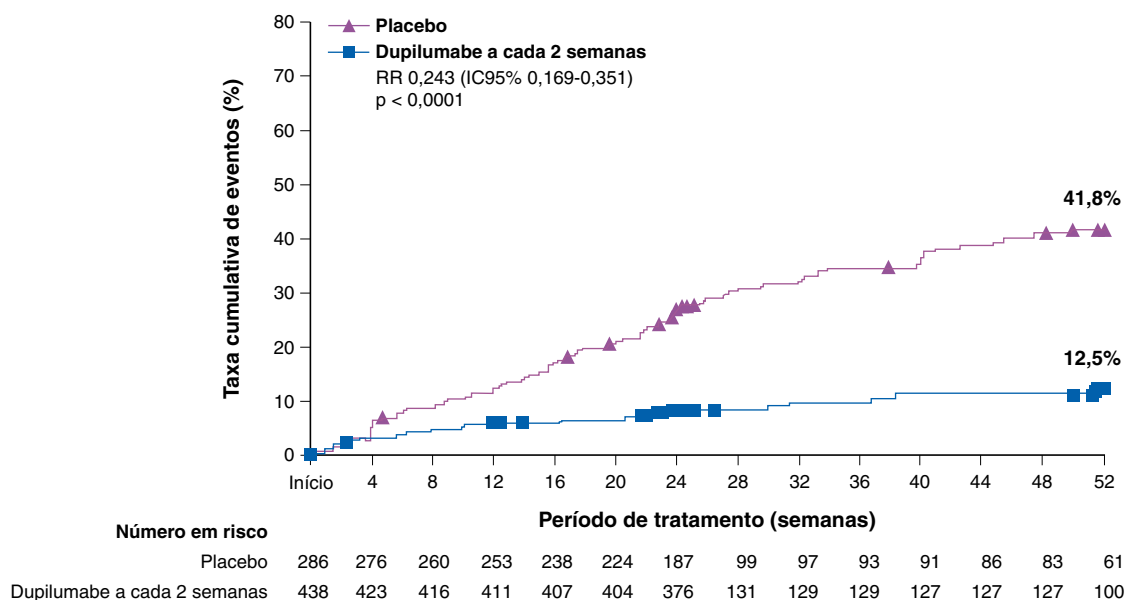
* $p < 0,0001$.

Conclusões

O dupilumabe é eficaz e seguro no tratamento da RSCcPN. A eficácia é progressiva no primeiro ano de tratamento, e a posologia de 300 mg a cada 2 semanas é superior do que a cada 4 semanas. A interrupção do tratamento com 24 semanas acarreta a perda parcial de seus efeitos benéficos. O imunobiológico também é eficaz no controle da asma

nos pacientes que apresentam esta doença como comorbidade. Alguns pacientes podem apresentar aumento transitório dos eosinófilos sanguíneos, e 2,7% desenvolveu conjuntivite como reação adversa nos estudos SINUS-24 e SINUS-52.

O dupilumabe é uma excelente opção terapêutica para o tratamento concomitante de múltiplas doenças caracterizadas pela inflamação do Tipo II.

**Figura 2**

Tempo até o uso de corticosteroide sistêmico ou cirurgia nasossinusal durante o período de tratamento

RR = razão de risco.

Referências

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
2. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1449-56.e4.
3. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59(1):17-21.
4. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999;28(4):717-22.
5. Håkansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(5):383-7.
6. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1061-70.e3.
7. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.

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

Correspondência:
 Juliana F. Bianchini
 E-mail: jufbianchini@hotmail.com

Papel do genoma e do microbioma na patogenia e abordagem terapêutica da asma

Role of the genome and microbiome in the pathogenesis and treatment of asthma

Hisbello da Silva Campos¹

RESUMO

Asma é uma denominação única para um conjunto de disfunções respiratórias que se expressam, clinicamente, por episódios repetidos, com intensidade variável de dispnéia, sibilos, tosse e opressão torácica. A variação entre suas formas clínicas é resultante da participação e interação entre fatores genéticos, microbiômicos e ambientais. O progresso na área médica, ao incorporar novos recursos tecnológicos da biociência e bioinformática, vem desvendando a intimidade dos processos genéticos e moleculares envolvidos nos diferentes mecanismos patogênicos presentes na asma. Isso vem levando à identificação de novos alvos terapêuticos e à pesquisa de novos agentes medicamentosos. Ao mesmo tempo, a perspectiva de inserção paulatina desses recursos no cotidiano médico tem promovido mudanças na prática médica, que vem adotando os princípios da medicina de precisão. Possivelmente, estas mudanças melhorarão o horizonte dos asmáticos, uma população ainda desprovida de instrumentos terapêuticos totalmente efetivos.

Descritores: Asma, genética, microbiota, medicina de precisão.

ABSTRACT

Asthma is a unique designation for a set of respiratory dysfunctions clinically expressed by repeated episodes of varying intensity of dyspnea, wheezing, cough, and chest oppression. The variation between its clinical forms is the result of the participation and interaction between genetic, microbiomic, and environmental factors. Progress in the medical field, with incorporation of new technological resources from bioscience and bioinformatics, has been unveiling the intimacy of genetic and molecular processes involved in the different pathogenic mechanisms present in asthma. This has led to the identification of new therapeutic targets and the search for new therapeutic agents. At the same time, the perspective of gradual insertion of these resources in daily medical activities has been promoting changes in medical practice, which has been adopting the principles of precision medicine. Possibly, these changes will provide a better future for asthmatic patients, a population still devoid of fully effective therapeutic instruments.

Keywords: Asthma, genetics, microbiota, precision medicine.

Introdução

Na medida em que vão ficando mais claros os diversos mecanismos envolvidos na multifatorialidade, heterogeneidade e diversidades nas respostas terapêuticas na asma e como eles estão imbricados, vamos compreendendo que a asma é o produto de uma interação complexa e variável entre fatores genéticos, ambientais e o microbioma. Fundamentalmente, a asma é uma alteração respiratória resultante do comportamento anormal das células constituintes e funcionais do trato respiratório determinado por alterações genômicas, que tanto podem ser herdadas dos

pais como serem produto de influências epigenéticas e/ou de disbioses no microbioma¹.

Atualmente, em algumas situações clínicas, os alvos terapêuticos são definidos no nível molecular, enquanto a prática médica vem usando e incorporando novos guias e conceitos, como “Ciências ômicas” e “Medicina de precisão”, agregando novas estratégias e novos personagens, como “Farmacogenômica” e “Nanotecnologia”^{2,3}. Certamente, esses avanços modificarão a abordagem da asma, principalmente na diferenciação precisa entre as suas apresenta-

1. Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Alergia e Imunologia clínica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 20/04/2021, aceito em: 25/04/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):237-45.

ções clínicas e no tratamento, que deixará de ser genérico – anti-inflamatórios (corticosteroides) e broncodilatadores – e passará a buscar o retorno da célula ao seu comportamento normal.

Nesse texto, com base numa revisão bibliográfica na plataforma PubMed em que foi usada a associação do termo “asma” aos termos “mecanismos patogênicos”, “genética”, “microbioma”, “ciências ômicas”, “microRNA”, “sequenciamento genômico”, “biomarcador”, “nanotecnologia”, “nanoterapia”, “farmacogenética” e “farmacogenoma”, foram incluídos apenas artigos de língua inglesa publicados nos últimos 15 anos. O objetivo foi o de fazer uma revisão narrativa dos novos conhecimentos sobre o valor dos fatores genéticos e do microbioma na asma. São comentadas, também, as novas perspectivas terapêuticas potenciais.

Classificando o asmático

A categorização do doente é o passo inicial na decisão terapêutica. No caso da asma, a classificação fenotípica é a usada tradicionalmente. Porém, com a incorporação de novos conhecimentos nos mecanismos patogênicos, surgiu uma nova proposta de classificação: segundo o endotipo. Esse designa a forma clínica segundo o mecanismo patogênico determinante da disfunção⁴. Inegavelmente, essa seria a forma ideal de classificar uma doença, já que apontaria diretamente para a causa do problema. Entretanto, assim como ocorre com os fenótipos, os endotipos estão sujeitos a variações ao longo do tempo e podem se sobrepor uns aos outros. Outro ponto importante diz respeito ao fato de que, mesmo que o endotipo esteja associado a um único mecanismo molecular, a maior parte deles compartilha processos etiológicos e patogênicos através de interações lineares dinâmicas, que podem não estar presentes em todos os pacientes ou num mesmo paciente todo o tempo. Na prática, isso é refletido pela dinâmica nas formas clínicas com as quais a asma se apresenta, indicando que as abordagens terapêuticas também deveriam ser dinâmicas. O ideal seria dispormos de biomarcadores que indicassem com precisão o(s) endotipo(s) em atividade em cada momento, apontando os alvos terapêuticos⁵.

A designação “Complexo endotípico dinâmico” resume a perspectiva atual com que a asma é vista: um processo dinâmico no qual diferentes mecanismos moleculares patogênicos incluem subendotipos, que tanto podem se alternar como se somar⁶. Assim, no

complexo endotípico tipo 2, que compreende diferentes subendotipos longitudinais ou concomitantes, teríamos o envolvimento de células Th2, células linfoides inatas tipo 2 (ILC2), subcategorias tipo 2 de células B, subcategorias de células T *natural killer* (NKT), eosinófilos, mastócitos, basófilos, e suas citocinas (IL-4, IL-5, IL-13, p. ex.), anticorpos da classe IgE, moléculas de superfície (CRT2, p. ex.) e mediadores solúveis, como a histamina.

A patogenia da asma é um processo complexo resultante da interação de múltiplos genes, moléculas, microrganismos, fatores ambientais, estilo de vida, dieta, entre outros. Nesse cenário, busca-se identificar biomarcadores capazes de unir fenótipo e endotipo, indicando o(s) alvo(s) terapêutico(s)¹ e selecionando o tratamento apropriado em cada momento. Atualmente, não dispomos de biomarcadores que indiquem, com precisão, o endotipo específico e, consequentemente, o alvo do tratamento⁷. Algumas linhas de pesquisa buscam identificar biomarcadores precisos e factíveis na realidade dos sistemas de saúde, que permitam apontar o endotipo responsável em cada momento e, por conseguinte, o plano terapêutico mais apropriado. Dado o número exponencial de dados a serem avaliados nesses estudos, e a diversidade e mobilidade dos perfis dos asmáticos, as amostras e grupos controle têm que ser numerosos, tornando-os ainda mais complexos e dispendiosos.

Aspectos genéticos da asma

A hereditariedade da asma é um fato⁸. A herança do fenótipo asmático pode ser resultado de muitos mecanismos, que são divididos em dois grupos: os que alteram a sequência do DNA e os que não alteram. Esses últimos, que incluem um conjunto de modificações que afetam o genoma sem alterar a sequência intrínseca do DNA constituem a *epigenética*. Essas modificações, mediadas por enzimas, incluem a metilação do DNA, mudanças na ligação do DNA às proteínas histonas e na expressão de RNA não-codificante (como o microRNA – miRNA). A regulação epigenética da expressão genética e produção proteica é um mecanismo que contribui para o desenvolvimento e adaptação às alterações do meio celular subsequentes às mudanças ambientais. Estudos do tipo GWAS (*Genome Wide Association Studies*), feitos em grande escala com a finalidade de avaliar as modificações que alteram a sequência do DNA, identificaram um número reduzido de mudanças genéticas associadas à asma, não necessariamente

causais; além disso, muito significativas numa escala populacional, mas não preditivas no nível individual.⁹ Com a impossibilidade de os GWAS explicarem a grande proporção de variantes fenotípicas da asma¹⁰, e uma vez estabelecida a importância do componente ambiental na patogenia da asma¹¹⁻¹³, os mecanismos epigenéticos passaram a ser objeto de estudos visando compreender como interfeririam na susceptibilidade e gravidade da asma, gerando os múltiplos fenótipos, que passam a ser herdáveis¹⁴. Passou-se a estudar, também, se eles poderiam ser alvos terapêuticos. Entretanto, ainda não é possível dizer se as mudanças epigenéticas identificadas são causa ou resultado da asma¹⁵⁻¹⁷. Como exemplo da complexidade dos estudos para solucionar essa questão, deve-se lembrar que cada tipo celular tem um epigenoma distinto, tornando importante investigar mudanças com a doença em cada tipo celular isoladamente e, posteriormente, usar os instrumentos da bioinformática para agregar os dados¹⁸. Outro exemplo das dificuldades enfrentadas nessa linha de estudo é o grande espectro de ação das enzimas responsáveis pelas modificações epigenéticas, todas com múltiplos alvos, tanto na asma como em outras doenças. O aspecto dinâmico das modificações epigenéticas que, diferentemente das mudanças no DNA, podem ser revertidas, representa a possibilidade de reversão de pelo menos parte dos mecanismos patogênicos envolvidos na asma. Isso vem direcionando o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos cujos alvos são representados por genes e áreas específicas do genoma¹⁹.

O aprimoramento das técnicas de sequenciamento do DNA vem agregando informações importantes para a compreensão dos perfis de risco para adoecimento e dos mecanismos patogênicos. Cada genoma humano contém de 3 a 5 milhões de variações genéticas quando comparado com a sequência de referência. A maioria dessas variações não está ligada a processos doentes. Na suspeita de associação de uma variação qualquer a um mecanismo patogênico, devem ser investigados o fenótipo, a estrutura familiar e o padrão de herança hereditária. Nesse tipo de análise, a acurácia é vital, já que não apenas o indivíduo, mas também seus familiares e futuras gerações serão afetados se for feito um diagnóstico inadequado. As novas tecnologias de sequenciamento do DNA – *next generation sequencing* (NGS) – estão revolucionando a medicina genômica. Basicamente, as plataformas NGS identificam o sequenciamento dos nucleotíde-

os, promovendo a quebra do DNA em milhões de pequenos fragmentos que são analisados através da bioinformática e “realinhados”. A seguir, toda a sequência é comparada com o genoma humano de referência. Através de NGS, todo o genoma pode ser sequenciado ou apenas as áreas de interesse, incluindo todos os 22.000 genes codificantes ou apenas os genes individuais²⁰.

Duas grandes metanálises, uma em população europeia (GABRIEL)²¹ e outra em população norte-americana (EVE)²² identificaram as mesmas quatro regiões cromossômicas como associadas à susceptibilidade para asma em pessoas de diferentes bases étnicas²³⁻²⁵. Estudos GWAS recentes trouxeram informações interessantes, tais como:

- a asma de início na infância está associada com locais cromossômicos diferentes daqueles ligados a outras formas de asma e de doença alérgica;
- a asma de início na idade adulta e a asma moderada a grave estão associadas a menor número de genes, os quais, em sua maioria, são parte de um subgrupo dos genes associados à asma de início na infância;
- há sobreposição genética significativa na asma (particularmente a de início na infância) e em doenças alérgicas, envolvendo genes associados à função biológica de barreira e ao HLA (genes mais frequentemente associados aos dois grupos de doenças²⁶).

A busca de preditores genômicos da asma grave é complexa. Os principais obstáculos recaem na limitação fenotípica usada por clínicos para agrupar grandes amostras, na necessidade de muitos grupos (compreendendo diferentes gravidades) para comparação, a variabilidade sintomática intraindividual e a necessidade de inclusão de fenótipos intermediários, como medidas da função pulmonar, hiper-responsividade brônquica (HRB), biomarcadores e graus de resposta ao tratamento.

Análises farmacogenéticas, apontando genes ou regiões cromossômicas associadas às respostas aos diferentes fármacos podem ajudar na identificação de preditores genômicos das diferentes formas de asma²⁷. Indiscutivelmente, há participação genética na resposta aos glicocorticoides inaláveis²⁸⁻³⁰. O mesmo vale para as respostas aos beta-2 agonistas³¹⁻³³ e, provavelmente, para os demais medicamentos usados na asma²¹.

Microbioma modulando a asma

O corpo humano evoluiu oferecendo pouso para trilhões de micróbios que interagem com nossa fisiologia. Desequilíbrios nessa população de microrganismos (disbiose) estão associados a inúmeras disfunções, como doença do intestino irritável, esclerose múltipla, diabetes, autismo, câncer, alergia e asma, entre outras³⁴. Regularmente, essa população de microrganismos apresenta grande variabilidade interindividual, mesmo na ausência de doença, o que dificulta a definição de espécies responsáveis pelas diversas doenças associadas às disbioses³⁵.

Uma determinada comunidade de microrganismos num ambiente do corpo (pele, intestino, pulmão, p.ex.) é denominada microbiota. Quando nos referimos às funções que ela desempenha nesse ambiente (absorção de nutrientes, proteção contra patógenos, modulação genética, entre outras), estamos falando do *microbioma*. O microbioma é um ecossistema composto, majoritariamente, por comensais e mutualistas, capaz de interagir com a maior parte dos nossos órgãos. Ele pode variar marcadamente entre as pessoas e é modulado pelos hábitos alimentares, estilo de vida, gênero, fisiologia, níveis hormonais, e outros fatores. Sua composição e aspectos funcionais variam durante os períodos da vida. O microbioma humano é uma fonte de diversidade genética, um “modificador” de doenças e um componente essencial da imunidade, bem como uma entidade funcional que metaboliza e modula as interações medicamentosas. A simbiose biológica entre o microbioma e seu hospedeiro influenciam a fisiologia humana, o desenvolvimento dos sistemas neural e imune, entre outros, tendo efeitos sobre a variação humana e a individualidade. Sem essa simbiose, não haveria vida, como nós a conhecemos. Estudos GWAS identificaram variações genéticas associadas ao microbioma, ligando-o a diferentes fenótipos e associando-o a doenças. Mecanismos regulatórios modulam a interação à composição do microbioma e à variação genética do hospedeiro³⁶. Foram identificados efeitos funcionais de ligantes estruturais chave e de metabólitos da microbiota pulmonar sobre a imunidade inata e adaptativa³⁷. Esses fatos fazem de determinados aspectos da microbiota preditores potenciais do risco de doenças³⁸. Parte dos componentes do microbioma humano tem o potencial de modular diretamente a expressão genética do nosso corpo e os processos enzimáticos usados na metabolização dos fármacos administrados (citocromo P450s, desidrogenases, carboxilesterases), fazendo com que ele seja con-

siderado no desenvolvimento de novos fármacos e definição de doses³⁹.

Estudos em humanos demonstraram associações entre a presença de determinadas bactérias no trato respiratório no início da vida e risco de sensibilização alérgica e asma posteriormente. Outros, revelam que algumas alterações na microbiota intestinal de neonatos parecem preceder o desenvolvimento da asma^{40,41}. Progressos recentes nas técnicas de sequenciamento molecular e de bioinformática vêm possibilitando a caracterização detalhada da população bacteriana residente no corpo, gerando evidências de que o tamanho e a diversidade da microbiota pulmonar são maiores em asmáticos do que em saudáveis⁴², e que ela varia, tanto em diversidade como em composição, de acordo com a gravidade e o fenótipo da asma⁴³. Em portadores de asma leve, a diversidade bacteriana está inversamente associada ao grau de HRB²⁸ e, na medida em que ela se torna mais grave, há menor diversidade bacteriana associada ao aumento da obstrução ao fluxo aéreo⁴⁴. Foi demonstrado que variações na microbiota pulmonar em resposta a tratamento profilático com macrolídeos interferem com o grau de HRB e de parâmetros de inflamação das vias aéreas⁴⁵. A microbiota em amostras de escarro de asmáticos neutrofílicos mal controlados tem menos diversidade que a de asmáticos não neutrofílicos⁴⁶. Embora ainda haja divergências de resultados, há relatos de disbioses no intestino de neonatos, com proporção reduzida de *E. coli*⁴⁷ e *Bifidobacteria*⁴⁸, e aumentada de *Clostridia*⁴⁹. Proporção reduzida de *Bifidobacteria* também foi descrita em asmáticos adultos, quando comparados a não asmáticos⁵⁰.

A evolução da prática médica e perspectivas para o asmático

Tradicionalmente, a prática médica era fundamentada em sintomas. A partir deles, a história clínica buscava dados de exposição a fatores patogênicos e informações sobre a evolução dos sintomas. Com esse conjunto de dados, formulavam-se hipóteses diagnósticas e selecionava(m)-se o(s) exame(s) complementar(es) apropriado(s) para confirmá-las. Era uma prática apoiada, em grande parte, no “saber médico e na experiência” de profissionais respeitados. A esses médicos “peritos” eram solicitados padronizações terapêuticas, diretrizes e consensos, que eram vistos como instrumentos para democratizar o saber médico. Os resultados dessas intervenções padronizadas tanto podiam ser favoráveis, como ausentes

ou adversos. Na década de 90, a evolução surgiu com um movimento que teve o nome de “Medicina Baseada em Evidências (MBE)”, que pregava maior objetividade na decisão médica. Surgem as meta-análises que providenciavam revisões sistematizadas de evidências baseadas em pesquisas comparativas. Entretanto, mesmo a MBE tem limitações importantes decorrentes das fronteiras entre as aplicações dos resultados de ensaios clínicos/revisões sistemáticas e às circunstâncias do paciente individual. Tanto a Medicina Baseada em Sintomas (MBS) quanto a baseada em evidências focam sintomas, mecanismos patogênicos e respostas terapêuticas, deixando de lado a importância de certos nuances do indivíduo doente. Dessa forma, determinados aspectos genômicos, estilo de vida, exposições ambientais, dieta habitual, entre outros, não são incorporados na investigação diagnóstica ou na decisão terapêutica. Esse cenário pode mudar com a avaliação do paciente por diferentes perspectivas e os mecanismos de adoecimento estudados no nível molecular. Nessa perspectiva, denominada Medicina de Precisão (MP), reconhece-se e valoriza-se o fato de cada pessoa possuir aspectos e características únicas nos níveis genômico, molecular, fisiológico, comportamental e nas exposições ambientais. Com base nessa perspectiva, e com a inclusão das tecnologias emergentes na área médica – sequenciamento de DNA, plataformas ômicas, técnicas de produção e de análise de imagens, aplicativos para monitorar dados da saúde – prevê-se uma mudança benéfica na maneira com a qual o processo saúde-doença é visto. As novas tecnologias permitem constatar a grande variabilidade interindividual no que se refere aos efeitos dos fatores e mecanismos contribuintes para os processos de adoecimento. Na MP, essa variação é considerada na decisão da melhor terapia, da melhor monitoração e prevenção em cada situação patológica. Ou seja, a abordagem é feita sob medida, personalizada para o perfil único de cada pessoa, no que se refere ao seu padrão genômico, bioquímico, fisiológico, psicológico, ambiental e comportamental.

A MP é um processo que incorpora mudanças fundamentais. Mudanças na formação dos profissionais de saúde, que além de dominar áreas básicas, como anatomia, fisiologia, farmacologia e semiologia, por exemplo, devem estar aptos para utilizar recursos sofisticados da informática e inteligência artificial. Na MP, a abordagem sistemática incluirá informações genômicas, exposições ambientais, hábitos de vida, comorbidades. Os biomarcadores diagnósticos e de

desfecho terapêutico serão oriundos de plataformas ômicas (genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, e outras) e serão analisados sob a perspectiva de redes complexas, nas quais as funções e disfunções biológicas estão associadas a processos temporais e espaciais que envolvem um grande número de componentes que interagem entre si e com as estruturas do corpo no nível molecular. A MP prevê protocolos com o emprego de *softwares* específicos para avaliação de minúcias nas imagens obtidas por métodos computadorizados, aumentando a capacidade diagnóstica dos exames de imagem. Entretanto, os dados clínicos e epidemiológicos serão sempre fundamentais. Como resultados da abordagem estratificada da MP, pode-se esperar a identificação prévia dos “respondedores” potenciais aos tratamentos, a descoberta de novos alvos terapêuticos e ações preventivas especificamente direcionadas.

É fácil imaginar que a quantidade de dados a serem analisados quando a MP estiver inserida na prática médica cotidiana será astronômica. Nesse cenário, a bioinformática (BI) e a inteligência artificial (IA) serão instrumentos fundamentais na tomada de decisões. Serão necessários sistemas capazes de integrar o emaranhado de processos e apontar o teste diagnóstico, o(s) alvo(s) do tratamento e o(s) agente(s) terapêutico(s) adequado(s), levando em consideração, inclusive, a farmacogenética.

Dentre as inúmeras engrenagens associadas à MP que deverão ser reformuladas, encontra-se o sistema de atendimento à Saúde. Numa realidade em que os recursos são insuficientes e mal utilizados, em que as condições sanitárias, habitacionais, educacionais e políticas são desastrosas, a MP pode parecer utópica. Nela, alguns novos instrumentos, como os descritos abaixo, estarão diretamente ligados às práticas médicas.

Microbioma

Com a incorporação de tecnologia ômica, o estudo do microbioma (microbiômica) avançará permitindo, entre outros, descrever o gradiente entre “eubiose” e “disbiose”, identificando a relevância nas diferenças de tamanho de cada população de microrganismos em cada microbiota, criando um “indicador de disbiose”. Certamente, o avanço no conhecimento nessa área representará um impulso na MP, e o tratamento personalizado levará em consideração a maneira como o microbioma de cada pessoa participa dos mecanismos patogênicos em questão e interfere com

o tratamento. O conhecimento atual sobre o papel do microbioma no funcionamento de sistemas vitais para o homem deixam claro que sua modulação será um instrumento importante no tratamento da asma. Mesmo que ainda sem bases sólidas, já estamos presenciando o emprego de prebióticos, probióticos, simbióticos e antibióticos no tratamento de uma diversidade de disfunções e doenças.

Plataformas ômicas

O termo “Ciências ômicas” refere-se ao uso de tecnologia refinada para identificar moléculas importantes nos processos biológicos. Inicialmente, o eixo central das investigações ômicas seguia o processo do DNA (*genômica*) gerar o RNA, que, através dos processos de transcrição e translação (*transcriptômica*), forma proteínas (*proteômica*) e metabólitos (*metabolômica*). Posteriormente, outras “ômicas” (epigenômica, microbiômica e exposômica) foram inseridas nas linhas de investigação, formando a *Plataforma ômica* (PO). A análise dos produtos em todas as fases desse eixo permite identificar processos patológicos e alvos terapêuticos, bem como seus respectivos biomarcadores⁵¹. Esses últimos – moléculas ou sequências genéticas que permitam identificar o processo patológico, o alvo terapêutico e prever a resposta ao tratamento – estão entre os principais objetivos da análise ômica. Outro objetivo importante é identificar a associação entre fenótipos e “mecanismos tratáveis” para orientar o desenvolvimento de agentes terapêuticos⁵². Dada a enormidade de dados a serem analisados e a complexidade dos métodos analíticos, a BI, a IA e métodos estatísticos sofisticados são fundamentais. Nessa tecnologia, ainda cara e realizada em poucos lugares, as redes biológicas são investigadas buscando significância estatística nas mudanças em suas concentrações e suas interações em múltiplos níveis^{53,54}.

Sequenciamento genômico

O principal objetivo dos GWAS e da Medicina Genômica é traduzir as variantes genéticas identificadas para a clínica, ajudando a predição, o diagnóstico e o tratamento. O número de genomas humanos analisados superará centenas de milhares nos próximos anos, tornando difícil imaginar a escala de bioinformática necessária para analisar todo o potencial de informações contidas nos blocos de dados. A integração de novas tecnologias, como fe-

notipagem reversa usando biomarcadores genéticos para definir endotipos moleculares⁵⁵, às medidas multiômicas e ao uso de inteligência artificial e outros instrumentos da informática vem desvendando interfaces entre genes e mecanismos patogênicos da asma. Para esse processo, foi desenvolvida uma nova área da biologia computacional denominada “Pan-genoma computacional”, na qual o conjunto de sequências genômicas pode ser analisado em conjunto ou ser usado como referência⁵⁶.

MicroRNA

Tradicionalmente, o RNA era visto como uma molécula passiva, um mero agente numa etapa intermediária de “leitura” dos genes na atividade celular. Na verdade, é um agente importante com múltiplas atividades, responsável por controlar a atividade do gene. Sabe-se, hoje, que o RNA dispõe de recursos para editar o RNAm codificado por um gene e mudar radicalmente a função da proteína resultante. Essa capacidade de modificar o produto final é característica dos microRNAs (miRNA). Eles atuam na etapa pós-transcrição do RNAm desempenhando papel crucial na regulação de diversos processos biológicos, como sinalização celular, desenvolvimento de tecidos e órgãos, funções inatas e proliferação das células do sistema imune em resposta a estímulos patogênicos, entre outras funções⁵⁷. Há duas classes de miRNA: intra e extracelulares. Os primeiros têm padrões específicos de expressão em doenças, o que os torna excelentes biomarcadores diagnósticos e prognósticos potenciais. Os segundos, circulam dentro de vesículas extracelulares (exossomos, microvesículas e corpos apoptóticos). Dessa forma, podem ser transferidos entre diferentes células e controlar seu funcionamento^{58,59}. Seu valor potencial no tratamento de doenças respiratórias, dentre elas a asma^{60,61}, talvez promovendo o retorno ao comportamento normal das células alvo, vem estimulando estudos^{62,63}.

Biomarcadores

A MP está apoiada na presença de biomarcadores validados que permitam estratificar cada pessoa de acordo com fatores como o risco da doença provável, prognóstico e resposta terapêutica. Diversas tecnologias vêm sendo avaliadas com o objetivo de permitir análise integrada do grande número de moléculas envolvidas nos diferentes níveis dos

sistemas biológicos e identificar/ranquear biomarcadores potenciais. Porém, o uso ainda restrito das PO em poucos locais faz com que os estudos para validá-los ainda tenham poder estatístico reduzido e pouca reprodutibilidade.

Terapia alvo

A identificação precisa do alvo do agente terapêutico é fundamental no seu desenvolvimento. Nesse contexto, a resposta ao tratamento também está ligada à variação genética que permeia a configuração do endotipo responsável pelo distúrbio alvo. Nesse processo complexo de desenvolvimento do agente terapêutico específico para seu alvo, são identificadas as biomoléculas alvo, definida a relação entre um gen e o alvo terapêutico, e estabelecido o mecanismo de ação do agente terapêutico⁶⁴.

Nanotecnologia

Técnica envolvendo a manipulação e inserção de átomos e moléculas medindo de 0,1 a 100 nm potencialmente úteis em abordagens terapêuticas mediante a manufatura de estruturas desenhadas especialmente para carrear o agente para a célula alvo⁶⁵. Seguindo o exemplo da natureza, que utiliza as vesículas extracelulares contendo miRNA como instrumento de modulação de funções celulares, pode-se imaginar que a utilização de nanomateriais com uma parede externa especificamente desenhada para ser “fagocitada” pela célula alvo e que, uma vez dentro dela, liberaria agentes (fármacos, moduladores genéticos, miRNA, p. ex.) capazes de fazer com que o objetivo terapêutico fosse alcançado⁵⁴. Por exemplo, no tratamento de um asmático, a administração inalatória de uma nanopartícula específica para ser englobada por um eosinófilo ou um mastócito ativados promovendo a interrupção da produção aumentada de citocinas ou mediadores inflamatórios envolvidos nos processos patogênicos da asma. O mesmo pode ser pensado para as células epiteliais e musculares lisas dos brônquios, ou qualquer outra célula do trato respiratório. Esse racional vem sendo objeto de estudos promissores na área das doenças respiratórias crônicas^{66,67}. Num futuro próximo, nanocarregadores multifuncionais, com alvos em ligantes celulares específicos, e combinações da nanotecnologia com terapia genética e células tronco, serão empregados, aumentando a eficiência terapêutica e reduzindo a toxicidade de agentes terapêuticos atuais e futuros.

Farmacogenética e farmacogenômica

A farmacogenética e a farmacogenômica estudam a variabilidade interindividual na resposta terapêutica aos fármacos. Essa variação, que vai desde a falta de resposta até as reações adversas, tem por base as diferenças genéticas entre as pessoas, embora alguns fatores ambientais também possam contribuir para os efeitos adversos⁶⁸. O termo farmacogenética foi usado, inicialmente, em 1959, significando “o estudo de fatores genéticos que influenciam a resposta a fármacos”. Com o progresso dos estudos genéticos, que tornou possível avaliar todo o genoma, o termo foi modificado para farmacogenômica, envolvendo todo o espectro de genes no genoma humano⁶⁹. Visando estudar a farmacogenômica na asma infantil, foi criado um consórcio internacional em 2013, cujo objetivo é identificar marcadores farmacogenômicos através da metanálise de GWAS e desenvolver algoritmos para guiar o tratamento da asma⁷⁰.

O progresso do conhecimento científico sobre os mecanismos patogênicos envolvidos nas diversas formas clínicas da asma vem deixando cada vez mais clara a complexidade da participação de fatores genéticos e microbiômicos. Os resultados das interações genoma-microbioma são agentes importantes nos processos patogênicos presentes no asmático. Ainda estamos na fase de identificar diferenças: diferenças na estrutura do DNA dos asmáticos, diferenças epigenéticas na população de asmáticos, diferenças na composição e diversidade da microbiota pulmonar. Ainda precisamos aprender como interpretar essas diferenças. Num contexto como o da asma, uma disfunção respiratória cuja apresentação clínica e abordagem terapêutica variam ao longo do tempo num mesmo indivíduo, provavelmente as diferenças genômicas e microbiômicas identificadas não geram expressões clínicas iguais todo o tempo.

Costuma-se dizer que a pergunta é mais importante que a resposta, porque é a pergunta que sintetiza a necessidade do “saber”. Será que a variação clínica da asma sem alterações de fatores ambientais estaria relacionada a mudanças pontuais no microbioma? Provavelmente não, a não ser que todas as variações ocorressem quando houvesse uso de antibióticos, mudanças na dieta ou na presença de outros moduladores do microbioma. Será que se deve a alterações epigenéticas? Provavelmente não, já que, nesse caso de mudança de padrões fenotípicos não haveria recorrência de padrões anteriores. Estudos da celularidade do escarro mostram mudanças ao longo do tempo, demonstrando,

indiretamente, alterações no mecanismo patogênico independentes de fatores externos. Como justificar essas alterações utilizando o conhecimento atual sobre epigenoma e microbioma? Sabemos que o genoma modula o microbioma e vice-versa. Sabemos, também, que ambos são modulados pelo ambiente externo, estilo de vida, uso de medicamentos, e outros fatores. Entretanto, não descobrimos, ainda, de que forma essas modulações geram produtos (endotipos e formas clínicas) diferentes em momentos diferentes. O desconhecido ainda supera o conhecido, atizando nossa curiosidade, induzindo pesquisas.

Conclusão

As respostas às questões como as citadas acima trarão melhores perspectivas para o tratamento dos asmáticos, particularmente daqueles portadores de formas graves, para os quais os recursos terapêuticos atuais são insuficientes. Possivelmente, em algum momento futuro (quanto mais próximo, melhor) a classificação e o tratamento individualizado do asmático será resultante da integração de dados clínicos, fenotípicos, endotípicos, genômicos, epigenômicos, transcriptômicos, proteômicos, metabolômicos, microbiômicos, imunômicos, ambientais, dietéticos e do estilo de vida. Os objetivos do tratamento não mais serão anti-inflamação, broncodilatação, bloquear liberação de mediadores pelos mastócitos ou reduzir o número de eosinófilos; o objetivo terapêutico será reverter ou antagonizar os mecanismos responsáveis pelo(s) endotipo(s) molecular(es) envolvido(s). Nesse momento, através da Nanotecnologia, será colocar fármacos e microRNAs selecionados nas células alvo do trato respiratório, promovendo seu retorno ao funcionamento normal.

Referências

- Scherzer R, Grayson MH. Heterogeneity and the origins of Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(4):400-5.
- Tyler SR, Bunyavanich S. Leveraging -omics for asthma endotyping. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):13-23.
- Wang L, Feng M, Qiuwen Li, Qiu C, Chen R. Advances in nanotechnology and asthma. *Ann Transl Med* 2019;7(8):180.
- Agache IO. From phenotypes to endotype to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):249-56.
- Isidoro-García M, Sánchez-Martín A, García-Sánchez A, Sanz C, García-Berrocal B, Dávila I. Pharmacogenetics and the treatment of asthma. *Pharmacogenomics*. 2017;18(13):1271-80.
- Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1493-503.
- Agache I, Rogozia L. Asthma biomarkers: do they bring precision medicine closer to the clinic? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(6):466-76.
- Thomsen SF, van der Sluis S, Kyvik KO, Skytthe A, Backer V. Estimates of asthma heritability in a large twin sample. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1054-61.
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1211-21.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009 Oct 8;461(7265):747-53.
- Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382:1360-72.
- von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:861-8.
- Ober C, Vercelli D. Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? *Trends Genet*. 2011;27:107-15.
- Riggs AD, Porter TN. Overview of Epigenetic Mechanisms. *Cold Spring Harbor Monograph Archive*. 1996;32:29-45.
- Zhang H, Tong X, Holloway JW, Rezwan FI, Lockett GA, Patil V, et al. The interplay of DNA methylation over time with Th2 pathway genetic variants on asthma risk and temporal asthma transition. *Clin Epigenetics*. 2014;6(1):8.
- Seumois G, Chavez L, Gerasimova A, Lienhard M, Omran N, Kalinke L, et al. Epigenomic analysis of primary human T cells reveals enhancers associated with TH2 memory cell differentiation and asthma susceptibility. *Nat Immunol*. 2014;15(8):777-88.
- Gerasimova A, Chavez L, Li B, Seumois G, Greenbaum J, Rao A, et al. Predicting cell types and genetic variations contributing to disease by combining GWAS and epigenetic data. *PLoS One*. 2013;8(1):e54359.
- Liang L, Willis-Owen SAG, Laprise C, Wong KCC, Davies GA, Hudson TJ, et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature*. 2015;520(7549):670-4.
- Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics*. 2015;7(6):1017-32.
- Behjat S, Tarpey OS. What is generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98:236-8.
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1211-21.
- Galanter JM, Gignoux CR, Torgerson DG, Roth LA, Eng C, Oh SS, et al. Genome-wide association study and admixture mapping identify different asthma-associated loci in Latinos: the Genes-environments & Admixture in Latino Americans study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):295-305.
- Almoguera B, Vazquez L, Mentch F, Connolly J, Pacheco JA, Sundaresan AS, et al. Identification of Four Novel Loci in Asthma in European American and African American Populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):456-63.
- Nieuwenhuis MA, Siedlinski M, van den Berge M, Granell R, Li X, Niens M, et al. Combining genomewide association study and lung eQTL analysis provides evidence for novel genes associated with asthma. *Allergy*. 2016;71(12):1712-20.
- Slager RE, Hawkins GA, Li X, Postma DS, Meyers DA, Bleeker ER. Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin Chest Med*. 2012;33(3):431-43.
- Schoettler N, Rodríguez E, Weidinger S, Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1495-506.
- García-Menaya JM, Córdoba-Durán C, García-Martín E, Agúndez JAG. Pharmacogenetic Factors affecting asthma treatment response: potential implications for drug therapy. *Front Pharmacol*. 2019;10:520.
- Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet*. 2004;13(13):1353-9.
- Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE, et al. Genomewide association between GLCC1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1173-83.

30. Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS, Tantisira KG, Meyers DA, Peters SP, et al. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1376-83.e7.
31. Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2118-25.
32. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):75-80.
33. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, et al. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;374(9703):1754-64.
34. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16:1024-33.
35. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14.
36. Luca F, Kupfer SS, Knights D, Khoruts A, Blekhman R. Functional Genomics of Host-Microbiome Interactions in Humans. *Trends Genet*. 2018;34(1):30-40.
37. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):907-20.
38. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell*. 2017;171(7):1481-93.
39. Nichols RG, Peters JM, Patterson AD. Interplay between the host, the human microbiome and drug metabolism. *Human Genomics*. 2019;13(1):27-37.
40. Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract*. 2018;4:1.
41. Sullivan A, Hunt E, MacSharry J, Murphy DM. 'The Microbiome and the Pathophysiology of Asthma'. *Respir Res*. 2016;17(1):163.
42. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):372-381.e1-3.
43. Singanayagam A, Ritchie AI, Johnston SL. Role of microbiome in the pathophysiology and disease course of Asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):41-7.
44. Denner DR, Sangwan N, Becker JB, Hogarth DK, Oldham J, Castillo J, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1398-1405.e3.
45. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):657-70.
46. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma. *Eur Respir J*. 2016;47(3):792-800.
47. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, et al. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):928-39.
48. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):129-34.
49. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):948-55.e1-3.
50. Hevia A, Milani C, López P, Donado CD, Cuervo A, González S, et al. Allergic Patients with Long-Term Asthma Display Low Levels of *Bifidobacterium adolescentis*. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147809.
51. Virkud YV, Kelly RS, Wood C, Lasky-Su JA. The nuts and bolts of omics for the clinical allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(6):558-63.
52. Colas L, Hassoun D, Magnan A. Needs for systems approaches to better treat individuals with severe Asthma: predicting phenotypes and responses to treatments. *Frontiers in Medicine*. 2020;7(98):1-18.
53. Wang M, Yu G, Ressom HW. Integrative Analysis of Proteomic, Glycomic, and Metabolomic Data for Biomarker Discovery. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2016;20(5):1225-31.
54. Butte AJ, Kohane IS. Mutual information relevance networks: functional genomic clustering using pairwise entropy measurements. *Pac Symp Biocomput*. 2000:418-29.
55. Dahl A, Cai N, Ko A, Laakso M, Pajukanta P, Flint J, et al. Reverse GWAS: Using genetics to identify and model phenotypic subtypes. *PLoS Genet*. 2019;15(4):e1008009.
56. Computational Pan-Genomics Consortium. Computational pan-genomics: status, promises and challenges. *Brief Bioinform*. 2018;19(1):118-35.
57. Kingsley SM, Bhat BV. Role of microRNAs in sepsis. *Inflamm Res*. 2017;66:553-69.
58. Harris KS, Zhang Z, McManus MT, Harfe BD, Sun X. Dicer function is essential for lung epithelium morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(7):2208-13.
59. Zhang J, Li S, Li L, Li M, Guo C, Yao J, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015;13(1):17-24.
60. Tay HL, Plank M, Collison A, Mattes J, Kumar RK, Foster PS. MicroRNA: potential biomarkers and therapeutic targets for allergic asthma? *Ann Med*. 2014;46:633-9.
61. Mortaz E, Alipoor SD, Varahram M, Jamaati H, Garssen J, Mumby SE, et al. Exosomes in Severe Asthma: Update in Their Roles and Potential in Therapy. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2862187.
62. Gon Y, Shimizu T, Mizumura K, Maruoka S, Hikichi M. Molecular techniques for respiratory diseases: MicroRNA and extracellular vesicles. *Respirology*. 2020;25(2):149-60.
63. Chen J, Hu C, Pan P. Extracellular Vesicle MicroRNA Transfer in Lung Diseases. *Front Physiol*. 2017;8:1028.
64. Santos R, Ursu O, Gaulton A, Bento AP, Donadi RS, Bologa CG, et al. A comprehensive map of molecular drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(1):19-34.
65. Passi M, Shahid S, Chockalingam S, Sundar IK, Packirisamy G. Conventional and Nanotechnology Based Approaches to Combat Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Chronic Airway Diseases. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:3803-26.
66. Wang L, Feng M, Li Q, Qiu C, Chen R. Advances in nanotechnology and asthma. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(8):180.
67. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:454-66.
68. Schimke RN. Drugs and heredity. Pharmacogenetics - the study of heritable variations in drug response. *J Kans Med Soc*. 1969;70(3):146-50.
69. Meyer UA. Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet*. 2004; 5(9):669-76.
70. Farzan N, Vijverberg SJ, Andiappan AK, Arianto L, Berce V, Blanca-López N, et al. Rationale and design of the multiethnic Pharmacogenomics in Childhood Asthma consortium. *Pharmacogenomics*. 2017;18(10):931-43.

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

Correspondência:
Hisbello da Silva Campos
E-mail: hisbello@globocom

O estado da arte das síndromes autoinflamatórias associadas à criopirina

The state of the art of cryopyrin-associated periodic syndromes

Katharina Ruth Pagotto Betzler^{1,2}, Victor Chiosini^{3,4}, Alex Isidório Prado^{2,4}, Bruna Gehlen⁴,
Fabio Fernandes Morato Castro⁴, Myrthes Toledo Barros⁴, Jorge Kalil⁴, Leonardo Oliveira Mendonça^{2,4}

RESUMO

As síndromes autoinflamatórias associadas à criopirina (CAPS) compreendem um grupo espectral de doenças raras autoinflamatórias. Todas estas doenças estão relacionadas ao inflamassoma NLRP3, sendo que de 50-60% dos pacientes apresentam mutações ao longo do gene NLRP3. Clinicamente, febre recorrente associada à urticária neutrofílica e outros sintomas sistêmicos são o grande marco clínico, comum a todo o espectro. O bloqueio da interleucina-1 trouxe grande alívio ao tratamento destas doenças, mas variações na resposta clínica podem ser observadas, principalmente nos espectros mais graves. Neste trabalho os autores trazem uma revisão do estado da arte das doenças autoinflamatórias CAPS. Foi realizado levantamento de literatura e, ao final, 49 artigos restaram como base para construção do texto final. O trabalho traz de forma narrativa os principais pontos relacionados a imunofisiopatologia, manifestação clínica, diagnóstico, tratamento, complicações e novas armas diagnósticas, e terapia gênica.

Descritores: Doenças hereditárias autoinflamatórias, síndromes periódicas associadas à criopirina, doenças genéticas inatas.

ABSTRACT

Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) comprise a spectrum of rare autoinflammatory disorders. They are all related to the NLRP3 inflammasome, and 50-60% of the patients harbor mutations along the NLRP3 gene. Clinically, recurrent fever associated with neutrophilic urticaria and other systemic symptoms are a hallmark of all the disorders in the spectrum. Biologic drugs that can block interleukin-1 were a milestone for the treatment of such rare diseases, although variability in clinical response to this therapeutic intervention were observed, especially in those affected by severe phenotypes. In this paper, the authors provide a state-of-the-art review of CAPS. A literature search was performed and, finally, 49 articles remained for the construction of the final manuscript. The article presents a narrative review focused on the topics related to immune pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, complications and new therapeutic options, and gene therapy.

Keywords: Hereditary autoinflammatory diseases, cryopyrin-associated periodic syndromes, inborn genetic diseases.

Introdução

As síndromes associadas à criopirina (CAPS - do inglês *Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*) representam um grupo espectral de doenças associadas a mutações no inflamassoma NLRP3, que é codificado pelo gene do mesmo nome (MIM #606416)¹. Ao menos três síndromes bem definidas podem ser enquadradas neste espectro, sendo elas: Síndrome Autoinflamatória Familiar Associada ao Frio (FCAS

- *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; OMIM #120100), Síndrome Muckle-Wells (SMW - OMIM #191900), e Síndrome CINCA/NOMID (CINCA - *Chronic-Infantile-Neurological-Cutaneous-Articular*; OMIM #607115)². Apesar de tais síndromes serem didaticamente classificadas em três doenças distintas, na prática clínica existe um *continuum* entre elas. O principal marco clínico comum a todas é o *rash*

1. Faculdade de Medicina de Graz, Faculdade de Medicina - Graz, Graz, Áustria.

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

3. Faculdade de Medicina do Rio Grande, FURG - Rio Grande, RS, Brasil.

4. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Imunologia Clínica e Alergia, FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

urticariforme, de natureza neutrofílica, associado à febre recorrente e a outros sinais sistêmicos como mal estar, fadiga, dor abdominal e eritema ocular (conjuntivite), sempre acompanhados de elevação de provas inflamatórias. O que difere as três síndromes é o grau de acometimento neurológico e articular^{1,2}. Curiosamente, dois outros genes também foram associados ao perfil clínico das FCAS, sendo eles (NLPR12; MIM #609648)^{3,4} e (NLRC4; MIM #606831)⁵.

Os inflamassomas são complexos multiproteicos localizados no citoplasma celular. Eles atuam como “alarmes” imunológicos que disparam diante de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), tanto de infecção quanto de perigo, desde que estejam dentro da célula. Os inflamassomas ativam caspases inflamatórias (*cysteine-dependent aspartate-directed proteases*) que promovem a maturação de duas potentes citocinas pró-inflamatórias, a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 18 (IL-18). Este processo culmina com um tipo peculiar de morte celular denominada piroptose⁶⁻⁸.

Nesse trabalho, os autores propõem-se a revisar o estado da arte dos múltiplos espectros biológicos, clínicos, genéticos e terapêuticos das CAPS.

Materiais e métodos

Foram feitas buscas na rede de dados PubMed utilizando os termos NLRP3, NLRP12, NLRC4, CAPS, Muckle-Wells, e CINCA/NOMID, sem uso de qualquer filtro. Os seguintes temas, isolados ou em conjunto, foram considerados na seleção dos artigos: diagnóstico clínico, diagnóstico laboratorial, diagnóstico genético, tratamento clínico, transplante de medula óssea, terapia gênica e prognóstico. Os resultados foram descritos de forma narrativa com revisão crítica dos principais tópicos levantados.

Resultados

Ao todo 123 artigos foram selecionados. Após exclusão de dados duplicados ou não relevantes associados ao tema, 49 restaram como base para a construção do manuscrito final.

Imunofisiopatologia

A montagem do inflamassoma no citoplasma celular depende inicialmente do estímulo. A maioria dos inflamassomas é composta por três unidades,

sendo uma sensora, um componente adaptador e um componente efetor, como a caspase 1. As moléculas sensoras podem ser de duas classes, os receptores associados a NOD (*NOD-like receptors*, NLRs) ou receptores semelhantes ao AIM2 (*AIM2-like receptors*, ALRs). Apesar do genoma humano ser capaz de formar 22 receptores NLRs, somente NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 e NLRC4 são formados nos seus respectivos inflamassomas. O sensor essencial é formado por um domínio recrutador de caspase (CARD), um complexo pirina (PYD), um domínio oligomerizante e ligador de nucleotídeos (NACHT) e um domínio repetitivo e rico em leucinas (LRR). Curiosamente, os domínios NACHT e LRR são essenciais para manterem o inflamassoma inativo. Para se montar, um ASC recruta via PYD e CARD a pro-caspase 1⁹⁻¹².

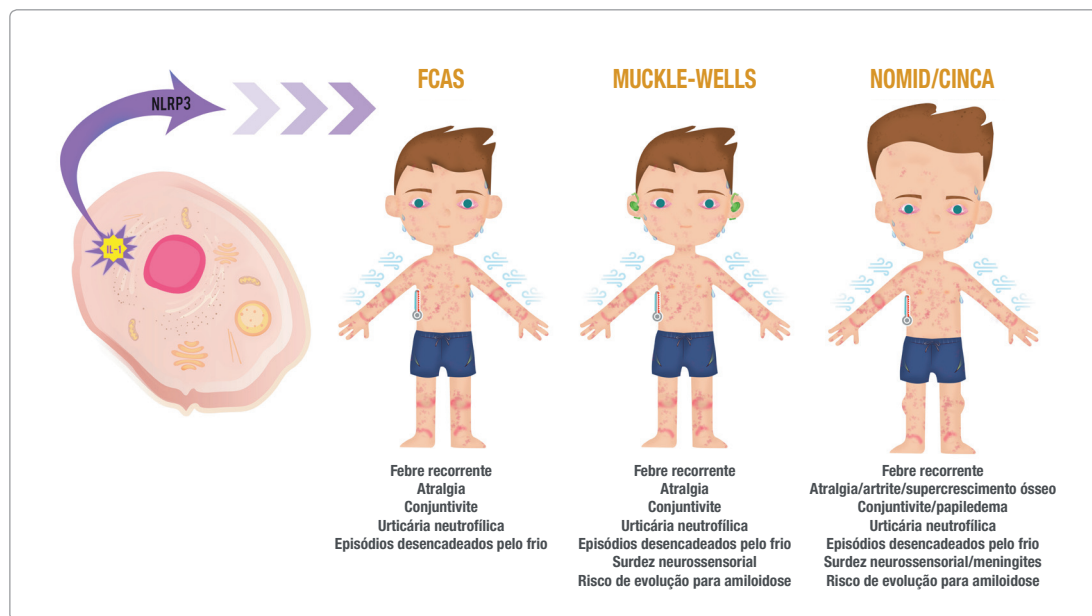
Um destes complexos inflamassomas e de relevância neste artigo é o NLRP3 (NOD, LRR, e domínio pirina contendo proteína 3) que detecta diversos resquícios microbianos, sinais de perigo endógenos e irritantes internos/externos. Após contato com qualquer um destes sensores ocorre formação e ativação do complexo tripartite (inflamassoma NLRP3). A montagem deste complexo leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias dependentes da caspase 1, que é uma das três partes do inflamassoma NLRP3. As principais citocinas liberadas são: IL-1 β , IL-18 e isso leva à morte celular por piroptose mediada por gasdermin-D, que forma poros na parede da célula. Mutações ao longo do gene NLRP3 culminam tanto com reconhecimento como ativação aberrante deste inflamassoma e, conseqüentemente, com sintomas sistêmicos mediados por tais citocinas e marcadores característicos das CAPS^{7,13}.

Manifestações clínicas

A Figura 1 resume as principais síndromes clínicas associadas às CAPS.

FCAS (FCAS - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; OMIM #120100)

A FCAS (síndrome familiar autoinflamatória induzida pelo frio) é o fenótipo menos severo dentre o espectro das síndromes associadas ao gene NLRP3¹⁴. Ainda assim, a FCAS frequentemente tem grave impacto na qualidade de vida dos pacientes, de modo a impedir, por exemplo, que 95% dos sintomáticos façam atividades ao ar livre¹⁵.



IL-1 = interleucina-1, FCAS (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) = Síndrome Autoinflamatória Familiar Associada ao Frio, CINCA (*Chronic-Infantile-Neurological-Cutaneous-Articular*) = Crônico-Infantil-Neurológica-Cutânea-Articular.

Figura 1

Desenho representativo da ativação do inflamassoma NLRP3, secreção de interleucina-1 e suas respectivas síndromes clínicas: FCAS, Síndrome de Muckle-Wells e Síndrome CINCA. Abaixo de cada síndrome estão as principais características clínicas atribuídas a elas

Clinicamente, a doença é caracterizada por episódios recorrentes e autolimitados de febre, erupções cutâneas semelhantes à urticária e poliartralgia/artrite. Os episódios surgem geralmente na infância e são desencadeados pela exposição ao frio, permanecendo por 12-24h após o início do surto¹⁵. Sintomas adicionais menos frequentes podem ser: fadiga, cefaleia, conjuntivite e dores musculares, sobretudo em estações frias. Ainda, sintomas mais raros, mas que podem estar associados são: sudorese intensa, sede extrema, dor de cabeça e náusea, sempre que expostos ao frio¹⁶.

Casos de sobreposição pertencentes ao *continuum* são raramente reportados. Hedrick e cols. reportaram o caso de uma paciente com FCAS que apresentou episódios inflamatórios ao longo de vários dias, além de sintomas mais graves como artrite e miosite, geralmente associados à síndrome de Muckle-Wells¹⁶.

Síndrome de Muckle-Wells (SMW; OMIM #191900)

A Síndrome de Muckle-Wells representa a forma moderada/intermediária das criopirinasopatias¹. A perda auditiva neurosensorial e a amiloidose pertencem às manifestações mais graves de SMW devido à inflamação crônica, principalmente quando a doença não é tratada¹⁷⁻¹⁹. De forma geral, as manifestações clínicas parecem ser semelhantes ao quadro clínico de FCAS: febre recorrente, erupções cutâneas semelhantes à urticária (*urticaria-like rash*) e artrite^{14,16}. Além disso, sintomas frequentes são conjuntivite, fadiga, e cefaleia¹. Normalmente os sintomas de SMW surgem desde os primeiros dias até aos primeiros meses de vida²⁰. Consequentemente, as manifestações clínicas como fadiga e cefaleia podem ter um impacto na vida do paciente e resultar em isolamento social²¹. A maioria dos pacientes com SMW apresenta crises mensais que duram de um a três dias¹. O único sintoma osteoarticular relacionado à SMW é artrite/artralgia e

até hoje nenhum caso com proliferação cartilaginosa foi reportado^{14,16,17}.

Existem sobreposições clínicas no *continuum* entre MWS e NOMID. Normalmente, o envolvimento neurológico na síndrome de Muckle-Wells limita-se à surdez neurosensorial¹. Além disso, a infertilidade é uma manifestação já descrita originalmente, relacionada à produção excessiva da interleucina 1 (IL-1), mas de mecanismos incertos. Em alguns pacientes observou-se oligospermia e azoospermia, provavelmente devido à inflamação crônica, aos níveis alterados de testosterona e à presença de amiloidose. O tratamento precoce pode ser benéfico para evitar a castração imunológica²²; contudo, ainda é incerto se o bloqueio completo da IL-1 durante a infância ou adolescência poderá trazer problemas relacionados à maturação sexual¹⁴.

CINCA (CINCA - Chronic-Infantile-Neurological-Cutaneous-Articular; OMIM #607115)

A síndrome CINCA/NOMID representa o fenótipo mais grave no contexto do espectro clínico das CAPS²³. Se não tratados precocemente, esses pacientes desenvolvem danos permanentes no sistema nervoso central devido à inflamação crônica²⁴. A condição clínica mais grave observada na síndrome NOMID/CINCA é a meningite asséptica com aumento da pressão intracraniana, resultando a partir disso em hidrocefalia, atrofia cerebral e papiledema crônico. Cerca de 70% dos pacientes desenvolvem crescimento ósseo excessivo, resultando em contraturas articulares^{14,23}. Crianças portadoras da síndrome usualmente apresentam manifestações cutâneas e articulares, como febre ao nascimento ou de forma recorrente nos primeiros anos de vida¹⁴.

A inflamação óssea e articular pode variar desde artralgias a artropatias graves, sendo isso determinado pela ossificação endocondral anômala e pelo crescimento ósseo. O envolvimento articular é geralmente assimétrico e afeta principalmente os joelhos. Outros achados musculoesqueléticos em pacientes com NOMID podem incluir raquitismo e osteomielite multifocal recorrente crônica²⁵.

Em NOMID, as manifestações neurológicas são comuns. Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética podem revelar leve proeminência dos ventrículos e aumento do líquido extra-axial, sugerindo atrofia cerebral leve, bem como calcificações da foice cerebral e da dura-máter, realce leptomeníngeo e inflamação coclear^{25,26}. A síndrome é geralmente

associada a prematuridade, retardo de crescimento intrauterino e oligodrânio. Além dos sintomas típicos, Paccaud e cols. reportaram um paciente masculino com 33 semanas de vida, que apresentou-se com colestase, lesão endocárdica, polidrânio, anemia grave e trombocitopenia, tendo sido estes dois últimos achados associados bem descritos com CINCA²⁷.

Diagnóstico e diagnósticos diferenciais

Diagnóstico

O diagnóstico das síndromes CAPS é baseado em um tripé: clínico, laboratorial e genético. Clinicamente, os pacientes devem apresentar os sintomas já descritos acima, sendo que laboratorialmente, é comum o achado de anemia relacionada à doença crônica ao diagnóstico. Nas crises também são frequentes achados de leucocitose com neutrofilia, elevação de provas inflamatórias como proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e substância amiloide A (SAA). Nas FCAS, doenças de espectro mais leve, estes marcadores tendem à normalização nos períodos intercrises. Já nas síndromes mais graves, estes parâmetros tendem a estar constantemente elevados, mas com piora durante as crises²⁸. Outro achado laboratorial importante é a presença de infiltrado neutrofílico na biópsia das lesões cutâneas, que se assemelham à urticária.

O critério diagnóstico proposto para CAPS e seus subtipos é baseado na presença de marcadores inflamatórios elevados (CRP ou SAA) somados a pelo menos dois tipos dos seis sinais e sintomas típicos de CAPS, sendo eles: (1) erupção cutânea semelhante à urticária, (2) episódios de inflamação desencadeados pelo frio, (3) perda auditiva, (4) artralgia ou artrite e mialgia, (5) meningite asséptica crônica, e (6) anormalidades esqueléticas, como crescimento epifisiário aumentado ou protuberância craniana frontal. Na presença dos referidos sinais e sintomas, não se faz necessária a demonstração da presença de mutação no gene NLRP3²⁹, embora haja na literatura o relato de que o critério diagnóstico não foi preenchido em 59% dos casos de uma família afetada com essa condição³⁰.

Outros dados podem ajudar na identificação de síndromes específicas ou até mesmo de suas complicações. Em NOMID/CINCA, o achado radiográfico característico é a hipertrofia incomum da parte ossificada da cartilagem em crescimento, surgindo como uma massa calcificada heterogênea com deformidade

associada a epífises e metáfises adjacentes²⁵. Testes adicionais diagnósticos de complicações oculares e auditivas incluem fundoscopia, exames neurológicos e audiometria usando frequências de 500, 1.000, 2.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hz para a avaliação da condução de ar de tom puro³¹.

Diagnósticos diferenciais

Um dos principais diagnósticos diferenciais incluem outras doenças pertencentes ao grupo das Síndromes Periódicas Febris (SPF), tais como: Síndrome Autoinflamatória Associada ao Receptor de TNF (TRAPS), Síndrome Autoinflamatória Associada à Hiperglobulinemia D (Hiper IgD) e Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF), dentre outras síndromes monogênicas ainda mais raras. Contudo, o diagnóstico diferencial baseado somente em manifestações clínicas é difícil por diversas razões, tais como: ausência de sinais patognomônicos nestas doenças; presença de sintomas que não se enquadram em nenhuma classificação; a maioria dos casos reportados são esporádicos, o que não corrobora para análises genéticas de segregação intrafamiliar; a maioria dos genes identificados nas SPF corresponde a variações “missense”, cujos efeitos deletérios não estão bem elucidados³².

Outro diagnóstico importante a ser considerado em pacientes adultos é a síndrome de Schnitzler, uma síndrome autoinflamatória rara que pode ser confundida com CAPS, visto que o bloqueio de IL-1 tem importante papel no tratamento de ambas doenças e alguns pacientes carregam variantes no mesmo gene, NLRP3. Outras síndromes não autoinflamatórias que também cursam com urticária devem ser consideradas, tais como: vasculite urticariforme, urticária ao frio, crioaglutininas, crioaglobulinemias, síndrome de Wells e síndrome de Sweet, dentre outras raridades³³.

Genética

A Síndrome Periódica Associada à Criopirina (CAPS) é uma doença genética de herança autossômica dominante decorrente de uma mutação genética do gene NLRP3, também chamado CIAS1 (*Cold Induced Autoinflammatory Syndrome 1*), NALP3 ou PYPAF1³⁴. Curiosamente, o fenótipo FCAS já foi associado a outros dois genes o NLRP12 e o NLRC4^{3,5}. Em relação ao gene NLRP3, enquanto os genótipos patogênicos são bem caracterizados, as variantes de baixa penetrância representam um desafio clínico, pois também podem ser encontradas em pacientes

assintomáticos³⁵. Outro detalhe é que aproximadamente 40% dos pacientes com síndromes CAPS clinicamente reconhecidas podem ser geneticamente negativos²⁶.

Tratamento

As terapias direcionadas à interleucina-1 consideradas efetivas no tratamento das CAPS-NLRP3 incluem: anakinra, rilonacept e o canakinumabe¹. O tratamento específico para inibição da atividade da interleucina-1 deve ser iniciado precocemente e, se possível, introduzido já em neonatos com sinais clínicos de síndrome CINCA grave, visando o controle rápido da inflamação e da incapacidade para o resto da vida²⁷. A Tabela 1 resume os medicamentos disponíveis para tratamento das CAPS e suas principais características.

Anakinra

O anakinra é uma versão recombinante não glicosilada do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA) preparado a partir de culturas de *Escherichia coli* geneticamente modificadas usando tecnologia de DNA recombinante. Sua estrutura é composta de 153 aminoácidos e difere do IL-1RA humano nativo por ter a adição de um único resíduo de metionina em seu amino terminal. O medicamento demonstrou controlar muitas doenças além das CAPS, e atualmente domina o campo da terapêutica com IL-1, principalmente em função de seu excelente perfil de segurança e tolerabilidade por pacientes pediátricos e adultos. Possui uma meia-vida entre 4 e 6 horas e requer aplicação diária pela via subcutânea. Há associação direta do mesmo com melhorias na qualidade de vida dos pacientes portadores de SMW e CINCA, propiciando alívio significativo dos sintomas clínicos sem que outras drogas imunossupressoras sejam necessárias. Embora o bloqueio de IL-1 não reverta os danos visuais e auditivos que tenham ocorrido antes do tratamento, o anakinra pode prevenir a progressão das lesões dos órgãos^{36,37}.

O medicamento não possui alteração de efeito em gestantes, além de não ser comum a presença de prejuízo significativo para a saúde das mães ou dos fetos pela continuação do uso do anakinra durante a gestação. Em função da possibilidade de agenesia de órgãos e sua capacidade de passar através da placenta e entrar na mama, aumentos na dosagem de anakinra devem ser discutidos³⁸.

Tabela 1

Principais drogas bloqueadoras da interleucina 1 e as respectivas características farmacológicas

	Anakinra	Canaquinumabe	Rinolacept
Modo de ação	Antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA)	Anticorpo que neutraliza parte da IL-1 (inibidor de IL-1 β)	Antagonista da interleucina 1 (IL-1) recombinante
Dose	1-2 mg/kg/dia	Dose recomendada = 150 mg (peso corporal > 40 kg) 2 mg/kg (peso corporal $\geq$ 15 kg e $\leq$ 40 kg) 4 mg/kg (peso corporal $\geq$ 7,5 kg e < 15 kg)	Ataque de 320 mg Manutenção de 160 mg por semana
Meia-vida	Meia-vida do medicamento entre 4 e 6 horas	Pico de concentração plasmática de 7 dias e meia-vida terminal de 26 dias	—
Administração	Administrado por injeção subcutânea - seringas pré-preenchida	Administrado por injeção subcutânea - pó para reconstituição	Administrado por injeção subcutânea - pó para reconstituição
Conservação	Conservar em temperatura de 2 °C a 8 °C	Conservar em temperatura de 2 °C a 8 °C	Conservar em temperatura de 2 °C a 8 °C
Indicação na gravidez	Não contraindicado na gravidez	Categoria C de risco na gravidez	Contraindicado na gravidez
Idade liberada para uso	Liberado para uso em população pediátrica > 18 meses	Liberado para uso em população pediátrica > 2 anos	Liberado para uso em população pediátrica > 12 anos

IL-1 = interleucina 1, IL-1RA = antagonista do receptor de interleucina 1.

A primeira experiência de uso foi relatada por Hawkins e cols., em 2003 e 2004. Cinco pacientes com MWS foram tratados com anakinra por vários meses e se observou um efeito rápido e substancial da droga em manifestações clínicas e biológicas³⁹. Outros resultados animadores foram reportados posteriormente em todos os fenótipos de CAPS, ainda que estes relatos sejam baseados em estudos abertos e não randomizados^{40,41}. Outros estudos iniciais de prova de conceito com o anakinra lograram melhorias importantes no tratamento de CAPS, evidenciando o papel crítico da IL-1 nestas doenças. Em curto prazo (52 meses), foi observada uma eficácia considerada alta durante estudo no qual 75% dos pacientes em tratamento com anakinra obtiveram remissão completa⁴¹.

Já com Chang e cols., o anakinra foi administrado durante a gravidez em 9 pacientes com CAPS (4 com FCAS, 1 com SMW e 4 com NOMID). Seis nascimentos a partir de mães FCAS e três nascimentos de mães NOMID ocorreram enquanto as pacientes estavam recebendo anakinra. Além disso, havia uma gravidez gemelar em que a mãe recebeu dose aumentada do medicamento. Nenhum parto prematuro ou complicações graves da gravidez foram observados. Um feto da gravidez de gêmeos teve agenesia renal e sofreu morte fetal⁴⁰. Testes genéticos mostraram que o gêmeo falecido carregava a mesma mutação NLRP3 c.785T> C, p.V262A da mãe, e o outro gêmeo é saudável e não possui a mutação. O medicamento foi administrado de forma contínua durante as gestações e, além de ter sido bem tolerado, proporcionou

alívio significativo e duradouro quanto aos sintomas de CAPS, assim como preveniu sequelas a longo prazo. Embora eficaz, o anakinra deve ser administrado diariamente e sua suspensão leva a um surto imediato da doença¹⁴.

Canaquinumabe

Canaquinumabe é um anticorpo que neutraliza parte da IL-1 e é considerado como uma droga útil para tratar qualquer fenótipo de CAPS. Este medicamento bloqueia seletivamente a interleucina-1 β e não tem reatividade cruzada com outros membros característicos da família interleucina-1, incluindo interleucina-1 α e interleucina-1Ra. Canaquinumabe é um anticorpo monoclonal humano, tem um período de semidesintegração longo de 23 a 26 dias e para atingir níveis estáveis no sangue leva cerca de oito semanas^{42,43}. Em doses baixas a droga é utilizada para tratar as formas mais leves de CAPS, como FACS e MWS⁴⁴, melhorando os sintomas como febre e urticária e reduzindo os marcadores inflamatórios. Contudo, esse medicamento não é suficiente para controlar a doença CINCA/NOMID mesmo com melhoria dos sintomas⁴⁵. Comparado com outras moléculas monoclonais, o canaquinumabe tem uma ação de duração prolongada e uma baixa incidência de efeitos colaterais. Por outro lado, anakinra e rilonacept são frequentemente associados a efeitos colaterais requerendo um controle mais frequente, além de que o anakinra requer aplicação diária⁴⁶.

Outras moléculas e terapia gênica

Rilonacept é uma proteína dimérica de fusão constituída por domínios de ligação de porções extracelulares de componentes do receptor para IL-1 (IL-R1 e proteína acessória do receptor da IL-1) acoplados à porção Fc da imunoglobulina humana IgG1 que se liga e neutraliza a IL-1. Foi a primeira droga autorizada para tratar as formas mais leves de CAPS nos Estados Unidos.

Hoje em dia, o rilonacept é usado com menos frequência devido aos efeitos secundários, tais como reações no local da injeção, sintomas respiratórios, cefaleia, náusea e hipertensão⁴⁷. Uma outra droga é o MCC950, um inibidor de NLRP3 que reduz a produção de IL-1, mas ainda é pouco conhecida⁴⁸.

A terapia gênica é uma das potenciais formas de tratamento das doenças monogênicas. Contudo, em formas genéticas de ganho de função há diversos

fatores impeditivos, e ainda não há trabalhos em pacientes com doenças mediadas pelo gene NLRP3, NLRP12 ou NLRC4. De qualquer forma, os antagonistas da IL-1 melhoram a qualidade de vida dos pacientes sob o ponto de vista social e físico.

Prognóstico e orientação genética

Amiloidose

Em FCAS, há um risco pequeno de desenvolvimento de complicações graves como a amiloidose, e neste grupo de pacientes a amiloidose renal, por exemplo, é vista infrequentemente, somente em torno de 2% dos pacientes¹⁴. Já a MSW apresenta maior número de crises persistentes e não relacionadas à exposição ao frio, o que acarreta um risco maior para desenvolvimento de amiloidose; esta doença acomete em média 25% dos pacientes com SMW, refletindo a intensa e prolongada resposta da fase aguda neste distúrbio⁴⁹. Tem-se, assim, a amiloidose secundária como principal complicação da síndrome de Muckle-Wells. Na síndrome CINCA, esta mesma complicação pode chegar a 40% dos pacientes³⁹.

Surdez

A perda de audição é associada a inflamações crônicas ou recorrentes que podem causar dano irreversível no ouvido interno com a perda de audição permanente². Pacientes com MWS geralmente desenvolvem a perda auditiva neurosensorial com mais frequência, comparando com FACS¹⁷.

Orientação genética

Por se tratar de doença de herança autossômica dominante, todos os pacientes com mutações identificadas devem seguir com segregação familiar, análise genética dos familiares para procura da mesma mutação. Também, naqueles indivíduos cuja análise genética for negativa, vale ressaltar a pesquisa de mutações somáticas como causa da doença.

Conclusão

As síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) são doenças de manifestações multissistêmicas decorrentes de mutações ao longo do gene NLRP3. A interleucina-1 desempenha papel fundamental na sua imunofisiopatologia e o bloqueio desta única citocina desempenha papel fundamental no

tratamento destas doenças. Contudo, a resposta aos vários tipos de drogas capazes de bloquear a interleucina-1 varia de acordo com os diferentes fenótipos clínicos apresentados pelos pacientes. As principais complicações das CAPS são perda da qualidade de vida, surdez neurosensorial e amiloidose. Fenótipos mais graves, principalmente a síndrome CINCA, desenvolvem alterações de natureza osteoarticular devido ao supercrescimento ósseo e inflamações de cartilagens. Novas moléculas, bem como novos avanços na terapia gênica, poderão trazer maiores benefícios no tratamento das síndromes com natureza monogênica.

Referências

1. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(1):12-20. doi: 10.1007/s11882-010-0160-9.
2. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. *J Clin Immunol.* 2019;39(3):277-286. doi: 10.1007/s10875-019-00638-z.
3. Xia X, Dai C, Zhu X, Liao Q, Luo X, Fu Y, et al. Identification of a Novel NLRP12 Non-sense Mutation (Trp408X) in the Extremely Rare Disease FCAS by Exome Sequencing. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156981. doi: 10.1371/journal.pone.0156981.
4. Jéru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(5):1614-9. doi: 10.1073/pnas.0708616105.
5. Jeskey J, Parida A, Graven K, Hostoffer R. Novel gene deletion in NLR4 expanding the familial cold inflammatory syndrome phenotype. *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720928062. doi: 10.1177/2152656720928062.
6. de Torre-Mingueta C, Mesa Del Castillo P, Pelegrín P. The NLRP3 and Pyrin Inflammasomes: Implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017;8:43. doi: 10.3389/fimmu.2017.00043.
7. Xiao J, Wang C, Yao JC, Alippe Y, Xu C, Kress D, et al. Gasdermin D mediates the pathogenesis of neonatal-onset multisystem inflammatory disease in mice. *PLoS Biol.* 2018;16(11):e3000047. doi: 10.1371/journal.pbio.3000047.
8. Carta S, Penco F, Laviere R, Martini A, Dinarello CA, Gattorno M, et al. Cell stress increases ATP release in NLRP3 inflammasome-mediated autoinflammatory diseases, resulting in cytokine imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(9):2835-40. doi: 10.1073/pnas.1424741112.
9. Lu A, Wu H. Structural mechanisms of inflammasome assembly. *FEBS J.* 2015;282(3):435-44. doi: 10.1111/febs.13133.
10. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(7):407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58.
11. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* 2012;481(7381):278-86. doi: 10.1038/nature10759.
12. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015;21(7):677-87. doi: 10.1038/nm.3893.
13. Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD. The Relationship between NALP3 and Auto-inflammatory Syndromes. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):725. doi: 10.3390/ijms17050725.
14. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2432-42. doi: 10.1002/art.23620.
15. Stych B, Dobrovolsky D. Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1577-82. doi: 10.1185/03007990802081543.
16. Hedrich CM, Bruck N, Paul D, Hahn G, Gahr M, Rösen-Wolff A. "Mutation negative" familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) in an 8-year-old boy: clinical course and functional studies. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2629-36. doi: 10.1007/s00296-011-2019-3.
17. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology.* 2010;74(16):1267-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed69.
18. Biswas D, Stafford N. Otolaryngological manifestations of 'Muckle-Wells syndrome'. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(5):553-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.02.023.
19. Koitschev A, Gramlich K, Hansmann S, Benseler S, Plontke SK, Koitschev C, et al. Progressive familial hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(7):756-62. doi: 10.3109/00016489.2012.656321.
20. Headley AP, Cordingley F, Hawkins PN, Riminton DS. Muckle-Wells cryopyrinopathy: complex phenotyping and response to therapy in a new multiplex kindred. *Inflammation.* 2014;37(2):396-401. doi: 10.1007/s10753-013-9752-6.
21. Thomas J, Maramattom BV. Muckle-Wells syndrome associated with multifocal clinically isolated syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(3):349-50. doi: 10.1111/1756-185X.12317.
22. Tran TA, Koné-Paut I, Marie I, Ninet J, Cuisset L, Meinzer U. Muckle-Wells syndrome and male hypofertility: a case series. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(3):327-31. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.005.
23. Finetti M, Omenetti A, Federici S, Caorsi R, Gattorno M. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):167. doi: 10.1186/s13023-016-0542-8.
24. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2375-86. doi: 10.1002/art.34409.
25. Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, Rebollo-Polo M, Zaki FM, Navarro OM. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: monogenic syndromes. *Pediatr Radiol.* 2020 Mar;50(3):415-30. doi: 10.1007/s00247-019-04536-9.
26. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(2):123-31. doi: 10.1007/s11926-011-0165-y.
27. Paccaud Y, Berthet G, Von Scheven-Gête A, Vaudaux B, Mivelaz Y, Hofer M, et al. Neonatal treatment of CINCA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:52. doi: 10.1186/1546-0096-12-52.
28. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol.* 2013;147(3):155-74. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.016.
29. Sarabay G, Grandemange S, Toutou I. Diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome: challenges, recommendations and emerging concepts. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(7):827-35. doi: 10.1586/1744666X.2015.1047765.
30. Johnstone RF, Dolen WK, Hoffman HM. A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(2):233-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62147-3.
31. Nakanishi H, Prakash P, Ito T, Kim HJ, Brewer CC, Harrow D, et al. Genetic hearing loss associated with autoinflammation. *Front Neurol.* 2020;11:141. doi: 10.3389/fneur.2020.00141.

32. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory diseases with periodic fevers. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(7):41. doi: 10.1007/s11926-017-0670-8.
33. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(1):41-50.
34. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301-5. doi: 10.1038/ng756.
35. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3625-32. doi: 10.1002/art.30512.
36. Bachove I, Chang C. Anakinra and related drugs targeting interleukin-1 in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Open Access Rheumatol*. 2014;6:15-25. doi: 10.2147/OARRR.S46017.
37. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R202. doi: 10.1186/ar3535.
38. Chang Z, Spong CY, Jesus AA, Davis MA, Plass N, Stone DL, et al. Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3227-32. doi: 10.1002/art.38811.
39. Hawkins PN, Bybee A, Aganna E, McDermott MF. Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2708-9. doi: 10.1002/art.20357.
40. Rigante D, Leone A, Marrocco R, Laino ME, Stabile A. Long-term response after 6-year treatment with anakinra and onset of focal bone erosion in neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Rheumatol Int*. 2011;31(12):1661-4. doi: 10.1007/s00296-010-1787-5.
41. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*. 2013;25(6):469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008.
42. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2416-25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
43. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R34. doi: 10.1186/ar3266.
44. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R33. doi: 10.1186/ar4184.
45. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Cartwright RC, Kivitz AJ, Soo Y, et al. Long-term efficacy and safety profile of rilonacept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther*. 2012;34(10):2091-103. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.09.009.
46. Landmann EC, Walker UA. Pharmacological treatment options for cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(8):855-64. doi: 10.1080/17512433.2017.1338946.
47. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2432-42. doi: 10.1002/art.23620.
48. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, Higgins SC, Muñoz-Planillo R, Inerra MC, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21(3):248-55. doi: 10.1038/nm.3806.
49. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med*. 2005;5(3):87-98. doi: 10.1007/s10238-005-0071-6.

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

Correspondência

Leonardo Oliveira Mendonça

E-mail: leonardo.oliveira.mendonca@gmail.com

Anafilaxia no primeiro ano de vida: como diagnosticar

Anaphylaxis in the first year of life: how to diagnose

Isabella Burla Manhães¹, Carolina Sanchez Aranda², Lucila de Camargo Oliveira²,
Márcia Carvalho Mallozi^{2,3}, Gustavo Falbo Wandalsen², Dirceu Solé²

RESUMO

A anafilaxia é uma reação alérgica mais grave e potencialmente fatal. Apresenta-se quase sempre com manifestações cutâneas, acompanhadas por acometimento dos sistemas respiratório, gastrointestinal, nervoso e cardiovascular. Indivíduos de todas as faixas etárias podem manifestar anafilaxia, e seu diagnóstico no primeiro ano de vida é difícil por ser o lactente incapaz de expressar de modo claro as sensações vividas durante o episódio agudo. Nessa faixa etária os alimentos são os agentes desencadeantes mais envolvidos, embora medicamentos e veneno de himenópteros também o sejam. Em pacientes submetidos a várias cirurgias e procedimentos médicos a alergia ao látex pode ocorrer. A adrenalina intramuscular é a primeira linha de tratamento da anafilaxia na fase inicial, mas continua sendo subutilizada. Além disso, medidas de suporte, tais como decúbito supino, reposição de fluidos, vias aéreas pérvias e oxigenação, devem ser instituídas. Após a alta, o paciente deve ser encaminhado à avaliação e seguimento por especialista visando à identificação do agente desencadeante, assim como educar responsáveis/cuidadores destes pacientes sobre a prevenção de novos episódios. É importante que esse paciente tenha consigo algum tipo de identificação que o aponte como tendo tido episódio de anafilaxia, sobretudo se tiver sido recorrente. A oferta de um plano escrito de como proceder diante de um novo episódio é fundamental.

Descritores: Anafilaxia, alimentos, medicamentos, veneno de insetos, epinefrina.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a serious and potentially fatal allergic reaction. Most frequently, it features cutaneous manifestations accompanied by involvement of the respiratory, gastrointestinal, nervous, and/or cardiovascular systems. Individuals of all age groups may present with anaphylaxis, and its diagnosis in the first year of life is difficult because the infant is unable to clearly express the sensations experienced during the acute episode. In this age group, foods are the most common triggering agents, together with medications and Hymenoptera venom. In patients undergoing multiple surgeries and medical procedures, latex allergy may occur. Intramuscular epinephrine is the first line of treatment for early anaphylaxis, but it remains underutilized. In addition, supportive measures such as supine decubitus, fluid replacement, patent airways, and oxygenation should be instituted. After discharge, the patient should be referred for evaluation and follow-up by a specialist, with the purpose of identifying the triggering agent as well as educating the caregivers of these patients about the prevention of new episodes. This patient should always carry some type of identification that indicates that he/she has had any episode of anaphylaxis, especially if it has been recurrent. Providing a written plan of how to proceed in the face of a new episode is essential.

Keywords: Anaphylaxis, food, medicine, insect venom, epinephrine.

1. Disciplina de Puericultura e Pediatria Social, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP) - São Paulo, SP, Brasil.
2. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP - São Paulo, SP, Brasil.
3. Departamento Materno Infantil da Fundação Faculdade de Medicina do ABC - Santo André, SP, Brasil.

Submetido em: 02/07/2021, aceito em: 15/07/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):255-66.

Introdução

Nas últimas décadas várias definições foram propostas para a anafilaxia, umas simples^{1,2} e outras mais detalhadas que abordam mecanismos fisiopatológicos³ e/ou manifestações clínicas⁴⁻⁶. Assim, a anafilaxia é definida como uma reação de hipersensibilidade sistêmica grave com risco de vida, caracterizada por início rápido, e com potenciais problemas de vias aéreas, respiratórios ou circulatórios e geralmente, embora nem sempre, associada a alterações cutâneas e em mucosas⁵.

De modo geral, a anafilaxia em menores de um ano é de difícil diagnóstico, tendo-se em consideração as características do paciente (não verbal), e que várias situações clínicas podem mimetizar sinais e sintomas que podem estar presentes no lactente. Foram objetivos deste estudo revisar a literatura com relação ao comportamento da anafilaxia no primeiro ano de vida, destacando-se os agentes etiológicos, manifestações clínicas, tratamento e evolução e seguimento de longo prazo.

Fonte de dados

Revisão não sistemática da literatura, com busca de artigos desde 2005 no PubMed, Google Scholar e SciELO usando os termos “anaphylaxis” ou “severe allergic reaction” ou “severe food-induced allergic reaction” ou “epinephrine” e “infants” ou “toddlers”, nos idiomas inglês, francês, espanhol e português.

CrITÉRIOS diagnÓsticos

Embora os critérios clínicos diagnósticos para anafilaxia tenham sido estabelecidos inicialmente em 2006⁴, reforçados por outros grupos^{6,7} e venham sendo utilizados, o diagnóstico de anafilaxia ainda não é tarefa fácil, sobretudo em lactentes nos primeiros dois anos de vida. Recentemente, o Comitê de Anafilaxia da *World Allergy Organization* (WAO) atualizou e resumiu os critérios diagnósticos de anafilaxia^{8,9}. A comparação entre os critérios iniciais e os da WAO são apresentados na Tabela 1.

Epidemiologia

A falta de um código internacional de doença (CID) específico para rotular as reações anafiláticas até o CID-10 em muito contribuiu para que os episódios de anafilaxia recebessem codificações

variadas, na dependência das manifestações clínicas apresentadas, dificultando assim a obtenção de dados epidemiológicos mais consistentes em estudos retrospectivos e baseados em banco de dados¹⁰. Além disso, a homogeneidade dos estudos com relação às populações estudadas (população geral, pacientes hospitalizados, idas à unidade de urgência, entre outros), o emprego de definições precisas, de critérios consistentes para a identificação dos casos de anafilaxia (história clínica, testes laboratoriais), o subdiagnóstico, assim como a padronização do método estatístico para a obtenção das taxas de incidência e de prevalência são pontos fundamentais que nos permitem obter dados passíveis de comparação e não são encontrados em grande parte dos estudos existentes¹¹.

À semelhança do observado com as doenças alérgicas, a prevalência de anafilaxia tem aumentado nas últimas décadas. Estima-se que o mesmo ocorra entre os lactentes, embora nessa faixa etária as taxas reais ainda permaneçam desconhecidas. A frequência de anafilaxia entre lactentes atendidos em serviços de urgência tem oscilado entre 3% e 22%¹²⁻¹⁴. Os alimentos têm sido os principais agentes etiológicos responsabilizados pela anafilaxia nesses pacientes¹¹⁻¹³. Apesar disso, há evidências de que estes episódios sejam menos graves entre os lactentes, quando comparados às crianças maiores¹⁵⁻¹⁸.

A Tabela 2 reúne alguns estudos sobre anafilaxia que avaliaram lactentes. Revisão sistemática avaliou a epidemiologia da anafilaxia em crianças (menores de 18 anos de idade) europeias e documentou, em 2013, ser a prevalência agrupada de anafilaxia 0,3% e que a incidência oscilou entre 1,5 e 32,0 casos por 100.000 indivíduos-ano¹⁹. Outra revisão sistemática reuniu 59 estudos em menores de 18 anos (registros de pacientes, atendimento em unidades de urgência e hospitalizações) de diferentes localidades do mundo e revelou ser a prevalência estimada de anafilaxia variável entre 0,04% e 1,8% (4 estudos) e a por alimentos entre 0,3% e 1,2% (10 estudos)¹¹. As taxas de incidência de anafilaxia (29 estudos) oscilaram entre 1 e 761 casos por 100.000 indivíduos/ano, e os alimentos são os principais responsáveis por esses índices (1 a 77 por 100.000 indivíduos/ano)¹¹.

Na América Latina, os dados sobre a epidemiologia da anafilaxia são escassos, e muitas vezes limitados a grupos específicos de pacientes. O estudo OLASA (*On-line Study of Anaphylaxis in Latinamerica*) reuniu dados sobre pacientes atendi-

Tabela 1

Critérios clínicos diagnósticos de anafilaxia

Critérios clínicos	
Anafilaxia é altamente provável quando presente:	
NIAID/FAAN⁴ pelo menos um dos três critérios	World Allergy Organization^{8,9} pelo menos um dos dois critérios
1 - Doença de início agudo (minutos a várias horas) com envolvimento simultâneo da pele, tecido mucoso ou ambos (por exemplo, urticária generalizada, prurido ou rubor, inchaço dos lábios-língua-úvula) E pelo menos um dos seguintes: a) comprometimento respiratório (por exemplo: dispneia, sibilância-broncoespasmo, estridor, redução do PFE, hipoxemia) b) redução da PA ou sintomas de disfunção de órgão-alvo (por exemplo: hipotonia [colapso], síncope, incontinência) OU 2 - Dois ou mais dos seguintes que ocorrem rapidamente após a exposição a um <i>alérgeno provável</i> para aquele paciente (minutos a várias horas) a) envolvimento do tecido cutâneo-mucoso (por exemplo: urticária generalizada, prurido rubor, edema lábios-língua-úvula) b) comprometimento respiratório (por exemplo: dispneia, sibilância-broncoespasmo, estridor, redução do PFE, hipoxemia) c) redução da pressão sanguínea ou sintomas de disfunção de órgão-alvo (por exemplo: hipotonia [colapso], síncope, incontinência) OU 3 - Redução da pressão sanguínea após exposição a <i>alérgeno conhecido</i> para um determinado paciente (minutos a várias horas) a) lactentes e crianças: PA sistólica baixa (idade específico) ou maior que 30% de queda na PA sistólica^a b) adultos: PA sistólica abaixo de 90 mmHg ou de queda de mais do que 30% do basal para aquela pessoa	1 - Doença de início agudo (minutos a várias horas) com envolvimento simultâneo da pele, tecido mucoso ou ambos (por exemplo, urticária generalizada, prurido ou rubor, inchaço dos lábios-língua-úvula) E pelo menos um dos seguintes: a) comprometimento respiratório (por exemplo: dispneia, sibilância-broncoespasmo, estridor, redução do PFE, hipoxemia) b) redução da PA ou sintomas de disfunção de órgão-alvo (por exemplo: hipotonia [colapso], síncope, incontinência) c) sintomas gastrointestinais intensos (por exemplo: cólica abdominal intensa, vômitos de repetição) especialmente após exposição a alérgenos não alimentares. OU 2 - Hipotensão^a de início agudo ou broncoespasmo^b ou envolvimento laríngeo^c após exposição a alérgeno^d conhecido ou altamente provável para aquele paciente (minutos a várias horas), mesmo na ausência de acometimento cutâneo típico

NIAID = *National Institutes of Allergy and Infectious Diseases*, FAANS = *Food Allergy and Anaphylaxis Network*, PFE = pico de fluxo expiratório, PA = pressão arterial.

^a Hipotensão definida como uma diminuição em PA sistólica maior que 30% do valor basal dessa pessoa, OU i. Bebês e crianças menores de 10 anos: PA sistólica menor que (70 mmHg + [2 x idade em anos]) ii. Adultos e crianças com mais de 10 anos: PA sistólica menor que < 90 mmHg.

^b Excluindo sintomas respiratórios inferiores desencadeados por alérgenos inalantes comuns ou alérgenos alimentares considerados como causadores de reações "inalatórias" na ausência de ingestão.

^c Os sintomas laríngeos incluem: estridor, alterações vocais, odinofagia.

^d Alérgeno é uma substância (geralmente uma proteína) capaz de desencadear uma resposta imunológica que pode resultar em uma reação alérgica. A maioria dos alérgenos age através de mecanismo dependente de IgE, mas alguns desencadeantes não alérgenos podem agir independentemente da IgE (por exemplo, por meio da ativação direta dos mastócitos).

dos por alergologistas de 14 países (América Latina e Portugal) por quadro de anafilaxia entre 2008 e 2010. Participaram da versão pediátrica 191 indivíduos menores de 18 anos, sendo que 16,3% eram menores de dois anos de idade. Nesse estudo os alimentos foram os principais desencadeantes, e 14,3% foram hospitalizados²⁰.

Estudo realizado em hospital pediátrico na cidade de São Paulo avaliou a incidência de atendimentos em unidade de emergência de crianças e adoles-

centes (até 18 anos), entre 2016 e 2018, por quadro de possível anafilaxia (CID-10)²¹. O número total de atendimentos em 2016, 2017 e 2018 foi 108.695, 105.523 e 102.133, respectivamente. As taxas de incidência de prováveis casos nos respectivos anos foram 0,011%, 0,013% e 0,016% respectivamente e a incidência para o período foi 0,013%²². Estudo polonês revelou ser a frequência de anafilaxia 0,3% entre crianças (0 a 3 anos) hospitalizadas, e 1,9% das com suspeita de alergia alimentar²³.

Tabela 2

Exemplos de estudos que avaliaram anafilaxia em menores de dois anos¹⁵

Autores, ano, país	Tipo de estudo	População total	Distribuição lactentes	Sintomas clínicos	Agentes desencadeantes
Ko et al., 2020, EUA ¹⁶	Retrospectivo Casos atendidos em unidade de urgência (janeiro 2016 a dezembro 2018)	Crianças menores de 5 anos (n = 1.518)	< 1 ano (n = 448)	MC - 99%* GI - 32% Resp - 7% CV - 0,9% Hip - 0,2%	Ovo - 34%* Amendoim - 22% LV - 16%* Nozes - 8% Sementes - 4% Peixes - 3%
Pouessel et al., 2020, França ¹⁷	Retrospectivo <i>Allergy Vigilance Network</i> (2002-2018)	Crianças menores de 6 anos (n = 375)	≤ 1ano (n = 59)	MC - 79%* GI - 49% Resp - 48% (dispneia - 31%, sibilância - 11%, edema laringe - 11%, tosse - 10%) Neuro - 26%* CV - 21%*	LV - 59%* Ovo - 20%* Trigo - 7% Amendoim - 3%
Joel et al., 2019, Coreia ²⁴	Retrospectivo de hospitalizações por anafilaxia entre 2009 e 2013	Lactentes < de 2 anos com quadro de anafilaxia (n = 363)	< 2 anos (n = 363)	MC - 99% Resp - 83% GI - 30% Neuro - 12% CV - 8%	LV - 44% Ovo - 22% Trigo - 8% Nozes - 8% Amendoim - 5% Castanhas - 3% Peixe - 2% Soja - 2% Drogas - 3% Exercício induzida alimento - 0,9% Picada de inseto - 0,6%
Samady et al., 2018, EUA ²⁵	Retrospectivo série de casos atendidos em unidade de urgência junho 2015 a 2017	Crianças (< 18 anos) com anafilaxia por alimento (n = 357)	< 12 meses (n = 47)	MC - 94%* GI - 89% Resp - 17% (dificuldade de respirar-11%; tosse - 9%; sibilância - 2%) Orofaringe - 9% CV - 2%	Ovo - 38%* LV - 17%* Amendoim - 13% Frutos secos - 6%

* Significativamente mais frequente entre os menores de 12 meses em comparação aos de outras faixas etárias.

MC = mucocutâneos, GI = gastrointestinal, Resp = respiratório, CV = cardiovascular, Hip = hipotensão, ? = não calculável, Alt comp = alteração de comportamento, Ovo = ovo de galinha, LV = leite de vaca.

Tabela 2 (continuação)Exemplos de estudos que avaliaram anafilaxia em menores de dois anos¹⁵

Autores, ano, país	Tipo de estudo	População total	Distribuição lactentes	Sintomas clínicos	Agentes desencadeantes
Topal et al., 2013, Turquia ¹⁸	Retrospectivo, série de casos (janeiro 2007 a dezembro 2011)	Crianças < 17 anos com anafilaxia documentada (n=104)	≤ 12 meses (n = 23)	MC - 100% Resp - 78% (estridor - 48%; tosse - 30%; sibilância - 17%; rouquidão - 4%) GI - 26% CV - ?	Alimento - 91%* LV - 61% Ovo - 22% Nozes - 9%
Fleisher et al., 2012, EUA ²⁶	Multicêntrico, prospectivo observacional, 36 meses de seguimento	Lactentes com reação a alimentos (n = 512)	3 a 15 meses (n = 512)	–	LV - 42% Ovo - 21% Amendoim - 8% Trigo - 4% Peixe - 3% Frutos secos - 3%
Rudders et al., 2011, EUA ²⁷	Retrospectivo, série de casos atendidos em unidade de urgência (janeiro 2001 a dezembro 2006)	Crianças < 18 anos atendidas por anafilaxia a alimento (n = 522)	< 12 meses (n = 191)	MC - 98%* Resp - 59% GI - 56% CV - ?	LV - 40%* Amendoim - 31%* Ovo - 9% Frutos secos - 9%
Solé et al., 2012, América Latina e Portugal ²⁰	Retrospectivo série de casos com diagnóstico de anafilaxia atendidos por alergologistas 2006 a 2008	Crianças < 18 anos com anafilaxia documentada	< 2 anos (n = 31)	–	Alimento - 53,3%* Ovo - 25,8%* LV - 22,6%* Frutas - 3,2%
Alvarez-Perea et al., 2017, Espanha ²⁸	Atendimentos por anafilaxia em unidade de urgência de hospital 2012 a 2014	Crianças < 18 anos (n = 133) Incidência cumulativa de 0,12%	< 1 ano (n = 20)	–	LV - 67% Ovo - 22% Frutas - 6% Peixe - 6%
Kahveci et al., 2020, Turquia ²⁹	Estudo retrospectivo de crianças com anafilaxia por alimento	Crianças < 6 anos (n = 314)	< 1 ano (n = 160)	Pele - 90,9% Resp - 58,9% GI - 56% Mucosa - 45,1% Neuro - 14,9%	LV - 51,4%* Nozes - 16,6% Ovo - 15,4% Trigo - 5,7% Lentilha - 5,1% Gergelim - 4,6%
Pistiner et al., 2021, EUA ³⁰	Pesquisa <i>online</i> nacional com cuidadores de crianças que tiveram anafilaxia grave	Crianças até 36 meses (n = 374)	< 1 ano (n = 193)	Pele - 94% Mucosa - 56,4% GI - 55% Resp - 38,9% Alt comp - 32,6% CV - 15%	LV - 30% Ovo - 28% Amendoim - 17% Trigo - 6% Nozes - 4% Gergelim - 3% Soja - 1% Fruta - 1% Peixe - 0,5%

* Significativamente mais frequente entre os menores de 12 meses em comparação aos de outras faixas etárias.

MC = mucocutâneos, GI = gastrointestinal, Resp = respiratório, CV = cardiovascular, Hip = hipotensão, ? = não calculável, Alt comp = alteração de comportamento, Ovo = ovo de galinha, LV = leite de vaca.

Fatalidades

As fatalidades atribuídas à anafilaxia entre crianças são eventos raríssimos^{16-18,26}. Segundo Tsuang e cols., até a atualidade conhece-se apenas o relato de um lactente de 5 meses de idade, alérgico ao leite de vaca e que desenvolveu anafilaxia fatal ao ingerir cereal que continha leite de vaca na sua composição^{15,31}.

Metanálise recente avaliou a incidência de anafilaxia fatal por alimentos em menores de 19 anos de idade e mostrou ser 1,81 por milhão de indivíduos-ano, e segundo os autores, dez vezes menor que a por acidentes fatais³². Estudo norteamericano realizou análise retrospectiva de mortes, hospitalizações e visitas à urgência por anafilaxia induzida por alimentos, entre 2000 e 2014. Foram identificados 24 pacientes que faleceram em decorrência da anafilaxia, sendo que nenhum deles era menor de 4 anos de idade³⁰. Estudos mais recentes e focados em anafilaxia no lactente não documentaram a ocorrência de óbito por anafilaxia entre os lactentes^{16,17,25}.

Define-se como reação anafilática bifásica aquela em que há retorno dos sintomas após a resolução do quadro inicial sem que ocorra re-exposição ao fator desencadeante. Pouco se sabe sobre as causas que determinam a sua ocorrência. A incidência de reação bifásica tem sido identificada entre 1% e 20% das reações anafiláticas, e aproximadamente a metade delas ocorre nas primeiras 6 a 12 horas^{9,34}. Estudos pediátricos apontam que a reação bifásica ocorre em até 2% dos pacientes com anafilaxia induzida por alimento¹⁵.

Quadro clínico

A anamnese extensa é ponto fundamental no estabelecimento do diagnóstico de um paciente com suspeita de anafilaxia. É importante questionar-se sobre a ingestão de alimentos não usuais na dieta, uso de medicamentos e picadas de insetos^{1,7,9}.

Apesar de os critérios clínicos diagnósticos da anafilaxia terem sido estabelecidos (Tabela 1) e se destinarem a todos os pacientes, independentemente de idade, nos lactentes merecem cuidado especial na sua avaliação e o diagnóstico de anafilaxia ainda é desafiador. A falta de capacidade do lactente em verbalizar parte das sensações experimentadas durante o episódio de anafilaxia (Tabela 3) ajuda na falha da caracterização mais clara do quadro e na sua subnotificação.

A análise de casuísticas de lactentes aponta que as manifestações mucocutâneas (variação entre 79% e 100%) seguidas das gastrointestinais (variação entre 26% e 89%), respiratórias (variação entre 7% e 83%), neurológicas (variação entre 12% e 26%) e menos frequentemente cardiovasculares (variação entre 0,9% e 21%) são as descritas na anafilaxia do lactente (Tabela 2). Urticária (generalizada, rubor, angioedema), vômitos (persistente), tosse, sibilância, estridor, alterações de comportamento, assim como hipotensão e taquicardia são altamente sugestivos de anafilaxia no lactente¹². Todavia, é importante reforçar a necessidade de acometimento de pelo menos dois sistemas do organismo para caracterizar o episódio de anafilaxia¹². A Tabela 3 reúne os principais obstáculos (sinais e sintomas) para o diagnóstico clínico de anafilaxia no lactente.

A triptase é um mediador liberado por mastócitos e a sua quantificação sérica é útil quando o diagnóstico de anafilaxia é incerto. A dosagem de triptase sérica deve ser limitada ao episódio agudo, sobretudo nos momentos iniciais. A sua quantificação deve ser realizada entre 2 e 4 horas após o início dos sintomas e essa concentração deve ser interpretada com cautela, pois o lactente apresenta, normalmente, níveis mais elevados e que normalizam entre 9 e 12 meses de vida³⁵.

Diagnóstico diferencial

Várias situações clínicas podem induzir ao diagnóstico equivocado de anafilaxia no lactente (Tabela 4). Como mencionado anteriormente, é essencial o acometimento de pelo menos dois sistemas do organismo para caracterizar o episódio de anafilaxia¹².

Diante de um lactente com suspeita de anafilaxia é preciso ser cuidadoso, pois infecções virais de vias aéreas podem ser acompanhadas de exantema, e de tosse e até mesmo sibilância se houver acometimento das vias aéreas inferiores, e assim mimetizar o quadro clínico de possível anafilaxia^{12,13}. Vômitos e dores abdominais, nesta idade, também são multifatoriais e podem representar refluxo, obstipação ou outras etiologias não alérgicas^{12,13}. A taquicardia pode ser secundária ao choro, a doença febril e ao desconforto respiratório^{12,13}. Estes sintomas se associados à introdução de novos alimentos no início da vida, sobretudo os com alto risco de sensibilização, podem levar a diagnósticos equivocados de anafilaxia^{12,13}.

Tabela 3Sinais e sintomas potenciais de anafilaxia em lactentes*³⁶

Sintomas que o lactente não descreve	Sinais potencialmente difíceis de interpretação e por quê?	Sinais potencialmente óbvios, mas não específicos
Geral		
Sensação de calor, fraqueza, ansiedade, apreensão, desgrça iminente	Mudanças não específicas de comportamento, tais como choro persistente, agitação (pode também ocorrer com febre, hipertermia ou crises de choro)	
Pele e mucosas		
Prurido dos lábios, língua, úvula, ouvidos, garganta, nariz, olhos, e assim por diante; formigamento da boca e gosto metálico	Rubor (pode ocorrer também com febre, hipertermia ou crises de choro)	Urticária de início agudo (potencialmente difícil de diferenciar em lactente com dermatite atópica aguda; arranhaduras e escoriações, como tais, estarão ausentes em crianças pequenas); angioedema (face, língua, orofaringe)
Sistema respiratório		
Congestão nasal, garganta apertada, aperto no peito, falta de ar	Rouquidão, disfonia (comum após crise de choro); salivação, aumento de secreções (comum em lactentes)	Tosse de início rápido, asfixia, estridor, sibilância, dispneia, apneia, cianose
Trato gastrointestinal		
Disfagia, náuseas, dor/cólica abdominal	Cuspidor/regurgitação (comum após alimentação), perda fecal (normal em lactentes especialmente se em amamentação); dor abdominal em cólica	Vômito abundante e repentino
Aparelho cardiovascular		
Sensação de desmaio, pré-síncope, tontura, confusão, visão turva, dificuldade de audição, palpitações	Hipotensão (aferida com manguito apropriado), PA sistólica baixa para lactentes é definida com abaixo de 70 mmHg para de 1 mês a 1 ano, e menos menos que (70 mmHg + [2x idade em anos]) nos primeiro e segundo anos de vida; taquicardia (acima de 120-130 batimentos/minuto do terceiro mês ao segundo ano de vida inclusive); perda de controle vesical ou intestinal (presente no lactente)	Pulso fraco, arritmia, sudorese excessiva, palidez, colapso/ inconsciência
Sistema nervoso central		
Dor de cabeça	Sonolência (comum no lactente após alimentação)	Perda rápida de sensibilidade, letargia ou hipotonia; convulsões

* Mais do que um órgão acometido.

Agentes etiológicos

Os alimentos são os principais agentes etiológicos da anafilaxia no lactente^{15-18,20,24-30}. Baseado nos dados apresentados na Tabela 2 verificamos que os alimentos envolvidos foram muito semelhantes nas diferentes casuísticas, havendo variações com relação à sua frequência de identificação. Destacam-se: leite de vaca (variação entre 16% e 67%), ovo de galinha (variação entre 9% e 38%), amendoim (variação entre 3% e 31%), nozes (variação entre 3% e 9%), trigo (variação entre 5% e 8%), peixe (variação entre 5% e 6%) e frutas (variação entre 3,2% e 6%)^{15-18,20,24-30}.

Em menor frequência são apontados medicamentos (antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais)

e venenos de himenópteros. Devemos destacar também a alergia ao látex, sobretudo em pacientes com espinha bífida ou problemas urológicos e que foram submetidos a várias cirurgias^{1,7,9}.

Tratamento do episódio agudo

Os vários documentos sobre anafilaxia publicados por sociedades médico-científicas, cujo objetivo é padronizar a abordagem dos pacientes com anafilaxia, não individualizam as recomendações de tratamento para a fase aguda da anafilaxia no lactente^{2,9,37,38}. Apesar disso, Simons & Sampson¹³ publicaram recomendações sobre a abordagem da anafilaxia direcionada ao lactente. Eles propõem 10 passos

Tabela 4

Diagnósticos diferenciais de anafilaxia no lactente¹³

Pele

Urticária, urticária pigmentosa/mastocitose, angioedema hereditário

Sistema respiratório (trato superior ou inferior)

Obstrução congênita (prega laríngea, anel vascular, malácia) ou adquirida (aspiração de corpo estranho, crupe, bronquiolite ou asma), asfixia, sufocação, respiração difícil*

Trato gastrointestinal

Obstrução congênita incluindo estenose hipertrófica de piloro e mal rotação ou adquirida incluindo enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) com apresentação aguda e intussuscepção

Choque

Séptico, cardiogênico, hipovolêmico, distributivo

Sistema nervoso central

Convulsões, estado pós-ictal, trauma, abuso infantil, aumento da pressão intracraniana

Distúrbios metabólicos

Doenças infecciosas

Síndrome pertussis, gastroenterites, meningites

Ingestão de venenos/toxinas

Ingestão de alimento, droga, ou planta; overdose de drogas

Síndrome de Munchausen por procuração

Síndrome da morte súbita do lactente, evento com aparente risco de vida

Outro

* Os corpos estranhos aspirados são variáveis. Amendoim e nozes representam um terço dos corpos estranhos aspirados e também são agentes desencadeantes de anafilaxia.

para o tratamento inicial da anafilaxia em lactentes, como se segue:

- 1° ter protocolo escrito de emergência para reconhecimento e tratamento da anafilaxia;
- 2° sempre que possível remover a exposição ao agente desencadeante, como por exemplo, interromper a infusão de medicação intravenosa;
- 3° avaliar as condições circulatórias, das vias aéreas, respiratórias, pele, além de obter o peso corporal do lactente;
- 4° solicitar imediatamente o auxílio de equipe de reanimação ou de médicos de serviços de emergência, em ambiente hospitalar ou não;
- 5° colocar o lactente em decúbito dorsal ou semi-reclinado em posição confortável nos braços do cuidador;
- 6° injetar epinefrina (adrenalina) solução milesimal (1:1000 ou 1 mg/mL) intramuscular na face intermediária da coxa, na dose de 0,01 mg/kg (máximo 0,3 mg) ou quando disponível por autoinjeter de adrenalina pediátrico (0,15 mg);
- 7° se houver indicação, em qualquer tempo, iniciar a suplementação com O₂ em alto fluxo (8 a 10 L) através de máscara facial bem ajustada à face do lactente;
- 8° estabelecer acesso venoso e iniciar infusão de fluido com solução salina 0,9% inicialmente na dose de 10 a 20 mL/kg durante 5 a 10 minutos;
- 9° instituir, sempre que possível, o monitoramento eletrônico de parâmetros vitais: frequência cardíaca, respiratória e da pressão sanguínea. Monitorar a oxigenação empregando-se a oximetria de pulso;
- 10° quando indicado, realizar ressuscitação cardiopulmonar à frequência de 100 compressões torácicas por minuto, com profundidade de 4 cm, e interrupções mínimas para realizar movimentos respiratórios na frequência de 15 a 20/minuto.

Os autores recomendam que esse protocolo para o tratamento inicial da anafilaxia seja afixado em local de grande visibilidade e ensaiado regularmente. Tão logo a anafilaxia seja diagnosticada, os 4°, 5° e 6° passos devem ser realizados prontamente e de modo simultâneo¹³.

Vale comentar que a epinefrina é a medicação de eleição para o tratamento inicial da anafilaxia, apesar da ausência de estudos farmacológicos em lactentes,

a sua administração é reforçada por todas as guias de tratamento, mas segue sendo subutilizada^{1,2,7,9,13,39}. No Brasil, os autoinjetores de adrenalina não estão disponíveis, apenas em importadoras de medicamentos. Em geral são apresentados em duas dosagens: crianças (0,15 mg) e adultos (0,3 mg), por conta disso o autoinjeter na apresentação pediátrica é recomendado para crianças com peso superior a 10 kg, embora haja relato de uso em lactentes com peso menor¹³.

Durante o tratamento inicial da anafilaxia nos lactentes, é infrequente a necessidade de mais de uma dose de epinefrina, o que reforça a sensação de que nessa população a anafilaxia é de menor gravidade. Topal e cols., ao avaliarem o tratamento de 104 crianças com anafilaxia em unidade de urgência, verificaram que nenhum lactente recebeu mais de uma dose de epinefrina, e que entre todas as crianças, 4,9% recebeu duas doses de epinefrina, foram internadas em unidade de cuidados intensivos, e todas eram maiores de 12 meses¹⁸. Outros dois estudos documentaram a necessidade de uma segunda dose de epinefrina por apenas um lactente avaliado em cada estudo^{16,25}.

Embora anti-histamínicos e glicocorticosteroides sejam comumente administrados no tratamento de pacientes com anafilaxia, não devem ser usados como tratamento inicial ou como monoterapia, pois não revertem de modo rápido o edema de laringe, o broncoespasmo ou a hipotensão^{1,13}. Para os pacientes que manifestam broncoespasmo, a inalação de agente beta 2-agonista é importante, assim como a oferta de O₂ caso a saturação periférica de O₂ esteja abaixo de 95%^{1,7,9}.

Os lactentes que não responderem de modo favorável ao tratamento inicial devem ser transferidos imediatamente a serviços pediátricos de emergência para terem atendimento especializado e melhor gerenciamento do quadro agudo¹³. Para os casos com boa evolução, observação mínima de seis horas no serviço de urgência é recomendada^{1,7,9}.

A anafilaxia bifásica pode ocorrer em lactentes. As recomendações de tratamento farmacológico nessa faixa etária são extrapoladas de recomendações de tratamento para pacientes mais velhos¹³.

Seguimento de longo prazo

Após a alta do episódio agudo de anafilaxia recomenda-se que o paciente seja acompanhado,

preferencialmente, por especialista em alergia/imunologia, para identificar e confirmar o agente etiológico e prevenir futuras recorrências^{1,2,9,13}.

A educação dos responsáveis/cuidadores quanto à identificação precoce dos sinais e sintomas da anafilaxia, assim como sua evolução e o tratamento precoce são pontos fundamentais no acompanhamento destes pacientes. Os responsáveis/cuidadores devem ser munidos de um plano emergencial por escrito em que constem sintomas e sintomas iniciais capazes de orientá-los quanto ao reconhecimento precoce da anafilaxia e a instituição de tratamento adequado^{1,9,13}.

Havendo disponibilidade dos autoinjetores de epinefrina (AIE), os responsáveis/cuidadores devem ser orientados e treinados como usá-los. No nosso meio os autoinjetores de epinefrina são medicamentos relativamente caros e possuem validade usual de 12 meses, havendo a necessidade de reposição frequente. Entretanto, a maioria dos estudos que avaliam a capacidade de retenção desses conhecimentos e a determinação para usá-los na urgência mostram resultados frustrantes, sobretudo se os responsáveis/cuidadores não são da área da saúde. Estudo mostrou que apenas 29,9% de lactentes com anafilaxia grave foram tratados com injeções de epinefrina por seus cuidadores e têm como justificativas: não reconhecimento das reações, na disponibilidade de AIE, medo de administrar o medicamento, aguardar o aparecimento de mais sintomas e/ou não terem certeza sobre a necessidade de uso¹⁸.

Identificação do agente desencadeante

A investigação do agente etiológico da anafilaxia deve ter por base a história clínica. Considerando-se que no lactente predominam os alimentos como principais agentes desencadeantes, a pesquisa de IgE específica *in vivo* e/ou *in vitro* é recomendada^{2,7,9,13}.

A avaliação *in vivo* é realizada pelos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI) e pelos intradérmicos. A escolha dos alérgenos/alimentos a serem avaliados deve ser orientada pela história clínica do último episódio, e os TCHI devem ser realizados 4 a 6 semanas após o mesmo^{2,7,9,13}. Com relação aos fármacos, há reagentes validados para os TCHI apenas para a penicilina, e para os outros antibióticos pode-se usar concentrações não irritativas da droga em estudo^{9,13}. Na suspeita de participação de venenos de *Hymenoptera*, os TCHI podem ser

realizados com alérgenos padronizados de abelha e vespa, no caso de formiga o extrato é de corpo total¹³. Os testes intradérmicos com alimentos não devem ser realizados e os com fármacos e/ou insetos são raramente executados¹³. Diante de história convincente, a presença de TCHI negativo os pacientes devem ser re-testados semanas ou meses após¹³.

A determinação dos níveis séricos de IgE específica caracterizam a investigação *in vitro*. A depender dos alérgenos suspeitos, a análise dos componentes do alimento é importante no sentido de se estabelecer possível relação com gravidade da reação e a persistência de reatividade a esse alimento: por exemplo: caseína entre os alérgicos ao leite vaca, ovomucoide entre os alérgicos ao ovo de galinha, entre outros^{1,13}. Com relação aos fármacos, poucos são os ensaios capazes de determinar a reatividade aos antibióticos, assim como aos venenos de himenópteros^{1,13}.

Em pacientes submetidos a várias cirurgias ou procedimentos médicos, a anafilaxia pelo látex é possível. A presença de IgE específica a alérgenos da *Hevea brasiliensis* associada à história clínica confirmam o diagnóstico. Parte desses pacientes pode apresentar reação a determinados alimentos, tais como abacate, kiwi, banana, manga, melão, abacaxi, castanha ou avelã^{1,7,9}.

É importante mencionar que a presença de TCHI positivo e a de IgE sérica específica a determinado agente indicam ser o paciente a ele sensibilizado, mas não são diagnósticos de anafilaxia^{1,2,7,9,13}.

Os testes de provocação com oferta de doses crescentes de agentes sob suspeita (alimentos), quando realizados, o devem ser em ambiente hospitalar, sob supervisão médica, executado por médico e profissionais de saúde treinados e experientes na abordagem de reações alérgicas graves. São importantes para descartar reatividade clínica de alérgenos relevantes^{13,15,40}. Aos lactentes com anafilaxia induzida por fármacos, a avaliação deve se limitar à história clínica e testes cutâneos, embora os testes de provocação oral possam ser realizados¹³.

Prevenção de recorrências

A exposição aos alérgenos desencadeantes das reações e aos quais os lactentes estão sensibilizados e são clinicamente reativos deve ser evitada de modo irrestrito, pois é ponto fundamental na prevenção da recorrência da anafilaxia^{1,7,9,13}. Muitas vezes isso é desafiador para os cuidadores, sobretudo quando por

tempo prolongado. Estudo longitudinal de pacientes (3 a 15 meses) com alergia a leite de vaca ou a ovo e acompanhados por tempo médio de 36 meses documentou que 53% dos pacientes apresentaram reações por escapes e exposição ao alimento alergênico, sejam por não leitura de rótulos, contaminação cruzada ou exposição intencional do alimento realizada por terceiros²⁶.

A literatura é farta em afirmar que a dessensibilização natural pode ocorrer em crianças com reatividade clínica a alguns alimentos, tais como leite de vaca e ovo de galinha. A presença de níveis baixos de IgE sérica específica e menor reatividade cutânea a esses alérgenos são indicativos de que esses pacientes perpassarão pela alergia alimentar. A tolerância a quantidades pequenas do alimento, ingeridas acidentalmente, na forma extensamente assada indica que o mesmo está caminhando para a tolerância^{13,41}.

Para os pacientes com reação a fármacos e na impossibilidade de utilizar-se uma droga alternativa, a dessensibilização pode ser realizada por profissional médico experiente¹³. No caso de lactentes com anafilaxia induzida por picada de himenóptero, a recorrência das reações pode ser evitada com a implantação de imunoterapia com veneno padronizado de himenóptero^{13,17}.

A anafilaxia seguida à vacinação para prevenção de doenças infecciosas é incomum, e os lactentes que a apresentarem deverão ser avaliados por alergista/imunologista. A realização de TCHI com a vacina sob suspeita e com os excipientes nela contidos tais como ovoalbumina, gelatina e neomicina é imperativa. Diante de um teste negativo, a vacina poderá ser administrada na dose e maneira usual. Caso o mesmo seja positivo, a vacina deverá ser administrada em doses fracionadas e crescentes, até atingir-se a dose total e o lactente mantido sob observação^{12,13}.

Os lactentes com alergia ao ovo, mas sem história de anafilaxia ao ovo, poderão receber a vacina da Influenza por via intramuscular, pois a mesma tem conteúdo muito baixo de ovoalbumina na sua composição e a criança deverá ser mantida em observação por 30 minutos. Com relação à vacina da febre amarela, algumas vacinas têm quantidade de ovoalbumina superior à tolerada por pacientes alérgicos ao ovo. Nestes pacientes, a presença de IgE sérica específica a ovomucoide é marcador para que a vacina seja administrada em doses fracionadas e crescentes até atingir-se a dose total, e o paciente mantido sob observação por pelo menos 30 minutos⁴².

Considerações finais

A anafilaxia no lactente é uma realidade apesar de especular-se ocorrer em menor frequência e gravidade nesses pacientes. Embora os critérios clínicos diagnósticos da anafilaxia estejam bem estabelecidos e se destinem a todos os pacientes, independentemente de idade, nos lactentes merecem cuidado especial. A falta de capacidade do lactente em verbalizar parte das sensações experimentadas durante o episódio de anafilaxia ajuda na falha da caracterização mais clara do quadro e na sua subnotificação. Os alimentos são os agentes etiológicos mais responsabilizados pelos episódios de anafilaxia nessa faixa etária, embora medicamentos e veneno de himenópteros também sejam mais raramente implicados. A adrenalina (epinefrina) intramuscular é o tratamento de primeira linha na fase inicial da anafilaxia, mas continua sendo subutilizada. Medidas de suporte à vida como reposição de fluidos, manutenção da permeabilidade das vias aéreas e suplementação com oxigênio também devem ser instaladas. Após a alta, o paciente deverá ser encaminhado para avaliação com alergista/imunologista para educação quanto à abordagem de novos episódios, e como evitar a sua recorrência.

Referências

1. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2):13-37. doi: 10.1097/WOX.0b013e318211496c.
2. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026-45. doi: 10.1111/all.12437.
3. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:477-480.e1-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
4. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - second national Institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium. *Ann Emerg Med.* 2006;47:373-80. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.01.018.
5. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. 4A84 Anaphylaxis. [Internet]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1868068711>. Acessado em: 24/05/2021.
6. ASCIA Anaphylaxis Clinical Update [Internet]. Disponível em: https://www.allergy.org.au/images/stories/hp/info/ASCIA_HP_Clinical_Update_Anaphylaxis_Dec2016.pdf. Acessado em: 21/05/2021.
7. Simons FER, Arduzzo LFR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):9. doi: 10.1186/1939-4551-7-9.
8. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J.* 2019;12:100066. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100066.

9. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472.
10. Tanno LK, Chalmers R, Jacob R, Kostanjsek N, Bierrenbach AL, Martin B, et al. Global implementation of the world health organization's International Classification of Diseases (ICD)-11: The allergic and hypersensitivity conditions model. *Allergy.* 2020;75(9):2206-2218. doi: 10.1111/all.14468.
11. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy.* 2019;74:1063-80. doi:10.1111/all.13732.
12. Greenhawt M, Gupta RS, Meadows JA, Pistiner M, Spergel JM, Camargo CA Jr, et al. Guiding principles for the recognition, diagnosis, and management of infants with anaphylaxis: an expert panel consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1148-56. e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.052
13. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1125-31. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.014.
14. Robinson LB, Arroyo AC, Faridi MK, Rudders SA, Camargo CA Jr. Trends in US hospitalizations for anaphylaxis among infants and toddlers: 2006 to 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(2):168-174.e3. doi:10.1016/j.anaai.2020.09.003.
15. Tsuang A, Chan ES, Wang J. Food-induced anaphylaxis in infants: can new evidence assist with the implementation of food allergy prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:57-69. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.018.
16. Ko J, Zhu S, Alabaster A, Wang J, Sax DR. Prehospital Treatment and Emergency Department Outcomes in Young Children with Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(7):2302-2309.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.047.
17. Pouessel G, Jean-Bart C, Deschildre A, Van der Brempt X, Tanno LK, Beaumont P, et al. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: a retrospective analysis. *Clin Exp Allergy.* 2020;50:74-81. doi: 10.1111/cea.13519.
18. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoz Karagol IH, Arga M, Demirsoy MS, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:233-8. doi: 10.2500/aap.2013.34.3658.
19. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013;68(11):1353-61. doi: 10.1111/all.12272.
20. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduoso L, et al. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(6):331-5. doi: 10.1016/j.aller.2011.09.008.
21. Tanno L, Ganem F, Demoly P, Toscano C, Bierrenbach A. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy.* 2012;67(6):783-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02829.x.
22. Nunes FA, Zanini F, Lima AM, Fernandes FR, Solé D, Wandalsen GF. Incidence, Triggering Factors, Symptoms, and Treatment of Anaphylaxis in a Pediatric Hospital in São Paulo, Brazil. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(supl):S11.
23. Gawryjolek J, Krogulska A. Food-induced anaphylaxis in children up to 3-years-old – preliminary study. *Allergol Immunopathol.* 2021;49(3):56-64. doi:10.15586/aei.v49i3.77.
24. Jeon YH, Lee S, Ahn K, Lee SY, Kim KW, Kim HH, et al. Infantile anaphylaxis in Korea: a multicenter retrospective case study. *J Korean Med Sci.* 2019;34:e106. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e106.
25. Samady W, Trainor J, Smith B, Gupta R. Food-induced anaphylaxis in infants and children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:360-5. doi: 10.1016/j.anaai.2018.05.025.
26. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics.* 2012;130:e25-32. doi: 10.1542/peds.2011-1762.
27. Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr.* 2011;158:326-8. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.017.
28. Alvarez-Perea A, Ameiro B, Morales C, Zambrano G, Rodríguez A, Guzmán M, et al. Anaphylaxis in the Pediatric Emergency Department: analysis of 133 cases after an allergy workup. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1256-63. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.011.
29. Kahveci M, Akarsu A, Koken G, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE. Food-induced anaphylaxis in infants, as compared to toddlers and preschool children in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(8):954-61. doi: https://doi.org/10.1111/pai.13320.
30. Pistiner M, Mendez-Reyes JE, Eftekhar S, Carver M, Lieberman J, Wang J, et al. Caregiver-Reported Presentation of Severe Food-Induced Allergic Reactions in Infants and Toddlers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:311-20.
31. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1018-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.021.
32. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M, Turner PJ, Gore C, Habibi P, et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1333-41. doi: 10.1111/cea.12211.
33. Poirot E, He F, Gould LH, Hadler JL. Deaths, hospitalizations, and emergency department visits from food-related anaphylaxis, New York City, 2000-2014: implications for fatality prevention. *J Public Health Manag Pract.* 2020;26:548-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000001137.
34. Kraft M, Hofmeier KS, Rüff F, Pföhler C, Renaudin JM, Bilò MB, et al. Risk Factors and Characteristics of Biphasic Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3388-3395.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.036. Epub 2020 Aug 4.
35. Belhocine W, Ibrahim Z, Grandne V, Buffat C, Robert P, Gras D, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:600-7. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01166.x
36. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):537-40. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.025.
37. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015;8:32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1.
38. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis - a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1082-123. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.017.
39. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo V. Infant Anaphylaxis: A Diagnostic Challenge. *Cur Allergy Asthma Rep.* 2021;21:12. doi:10.1007/s11882-021-00990-4.
40. Bird JA, Groetch M, Allen KJ, Bock SA, Leonard S, Nowak-Wegrzyn AH, et al. Conducting an oral food challenge to peanut in an infant. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:301-311.e1.
41. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):39-82. doi: 10.5935/2526-5393.20180005.
42. Cancado B, Aranda C, Mallozi M, Weckx L, Solé D. Yellow fever vaccine and egg allergy. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):812. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30355-X.

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

Correspondência:

Dirceu Solé

E-mail: dirceu.sole@unifesp.br

Exposure to indoor air pollution/outdoor air pollution: the silent killers – A pilot study

Exposição à poluição do ar interno/poluição do ar externo: os assassinos silenciosos – Estudo piloto

Marilyn Urrutia-Pereira¹, Herberto Chong-Neto², Jennifer Avila³, Natividad L. Vivas⁴, Verónica Riquelme Martínez⁴, William López Rondón⁴, Leticia Auth Rockenbach⁵, Leticia Beal Dill⁵, Maiara Rubim Xavier⁵, Nathaly Ellen Bonow⁵, Pietro Nunes Rinelli⁵, Dirceu Solé⁶

ABSTRACT

Objective: To identify possible risks factors of exposure to indoor air pollution (IAP)/outdoor air pollution (OAP) and their relationship with noncommunicable diseases in men and women treated by primary care physicians. **Method:** In total, 551 patients (382 women) attended three basic health units in Uruguaiiana, Brazil, for various complaints, and completed a questionnaire about risk factors for exposure to IAP/OAP. **Results:** Women were significantly more exposed to wood-burning pollutants (79.6% vs. 52.7%, $p < 0.0001$) for having more housework-related activities; men had more outdoor activities and spent extended periods in traffic (47.3% vs. 18.8%, $p < 0.0001$). Arterial hypertension (AH)/chronic respiratory disease (CRD) were more frequent among women. Patients with AH/CRD were more exposed to OAP because of their work (18.1% vs. 11%, $p = 0.02$) or for living near a source of air pollution (45.6% vs. 29.6%, $p = 0.0002$) or on a street with heavy traffic (41.7% vs. 33%, $p = 0.04$). Passive smoking, active smoking, using wood, charcoal, or firewood for cooking, heating, or drying, or burning charcoal indoors were not associated with a higher prevalence of AH/CRD. **Conclusion:** Exposure to OAP was associated with AH/CRD. Women were more exposed to IAP from burning firewood, and men were more exposed to fossil fuel burning. Knowledge of these behaviors should be directed to primary care physicians and all health professionals so that preventive and educational measures can be implemented.

Keywords: Pollution, noncommunicable diseases, primary care physicians, health professionals.

RESUMO

Objetivo: Identificar possíveis fatores de risco da exposição à poluição intradomiciliar (PID) e extradomiciliar (PED) e sua relação com doenças não transmissíveis (DNT) em homens e mulheres tratados por médicos de atenção primária. **Método:** Quinhentos e cinquenta e um pacientes (382 mulheres) atendidos em três unidades básicas de saúde em Uruguaiiana, Brasil, por queixas diversas, responderam a um questionário sobre os fatores de risco para exposição à PID/PED. **Resultados:** As mulheres foram significativamente mais expostas aos poluentes da queima de lenha (79,6% vs. 52,7%, $p < 0,0001$) por terem mais atividades domésticas; os homens praticaram mais atividades ao ar livre e passaram longos períodos no trânsito (47,3% vs. 18,8%, $p < 0,0001$). Hipertensão arterial (HA) / Doença respiratória crônica (DRC) foram mais frequentes entre as mulheres. Pacientes com HA/DRC foram mais expostos à PED devido ao trabalho (18,1% vs. 11%, $p = 0,02$), ou por viver perto de uma fonte de poluição do ar (45,6% vs. 29,6%, $p = 0,0002$), ou em uma rua com trânsito intenso (41,7% vs. 33%, $p = 0,04$). O fumo passivo, o fumo ativo, o uso de lenha ou carvão para cozinhar, aquecer ou secar ou queimar carvão em ambientes fechados não foram associados a maior prevalência de HA/DRC. **Conclusão:** A exposição à PED foi associada a HA/CRD. As mulheres foram mais expostas à PID pela queima de lenha, e os homens foram mais expostos à queima de combustíveis fósseis. O conhecimento destes comportamentos deve ser direcionado aos médicos da atenção básica e a todos os profissionais da saúde, para que medidas preventivas e educacionais possam ser implementadas.

Descritores: Poluição, doenças não transmissíveis, médicos de atenção primária, profissionais de saúde.

1. Department of Medicine, Federal University of Pampa (Unipampa) - Uruguaiiana, RS, Brazil.

2. Department of Pediatrics, Federal University of Paraná (UFPR) - Curitiba, PR, Brazil.

3. Nurse at Uruguaiiana's Basic Health Unit - Uruguaiiana, RS, Brazil.

4. Uruguaiiana's Basic Health Unit - Uruguaiiana, RS, Brazil.

5. Medical Student, School of Medicine, Unipampa - Uruguaiiana, RS, Brazil.

6. Department of Pediatrics, Escola Paulista de Medicina - Federal University of São Paulo (UNIFESP) - São Paulo, SP, Brazil.

Introduction

Air pollution is the most significant environmental cause of disease and premature death in the world today.¹ Air pollution-related diseases accounted for approximately 9 million premature deaths in 2015 (16% of all deaths worldwide), three times more than AIDS, tuberculosis, and malaria combined and 15 times more than all wars and other forms of violence.^{2,3}

Importantly, air pollution disproportionately kills the poor and vulnerable. Almost 92% of air pollution-related deaths occur in low- and middle-income countries, and diseases caused by air pollution are more prevalent among minorities and marginalized people.⁴

Air pollution has a high social cost because related diseases cause productivity losses that compromise gross domestic product (GDP) in low- to middle-income countries by up to 2% per year.⁵ Air pollution-related illnesses result in health costs accounting for 1.7% of annual spending in high-income countries and up to 7% of health spending in heavily contaminated and rapidly developing middle-income countries.^{6,7} Well-being-related losses from air pollution are estimated at US\$4.6 trillion per year – 6.2% of world economic output, and such cost tends to increase as additional associations between air pollution and disease are identified.^{6,7}

Approximately 70% of the nine million deaths caused annually by air pollution are related to noncommunicable diseases (NCDs), such as heart disease, heart attack, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer, and others.^{8,9} Intervention against air pollution, which has been called the “new tobacco”,¹⁰ is not mentioned in the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases,¹¹ despite its close relationship with NCDs.

Global environmental challenges pose monumental risks to people's health and well-being. They also give us the opportunity to act. Based on the new concept of planetary health¹² and the recommendations of the American College of Physicians¹³ and the World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (WONCA),^{14,15} we must highlight the role of primary care physicians (PCPs) representing the front line in health protection. Therefore, we conducted this pilot study with PCPs in the city of Uruguaiana, Brazil, to investigate possible risk factors of exposure

to indoor air pollution (IAP)/outdoor air pollution (OAP) and their relationships with NCDs.

Methods

A cross-sectional study with a quantitative approach was conducted in the city of Uruguaiana, Brazil, to identify possible risk factors of exposure to IAP/OAP and their relationships with NCDs in patients treated by PCPs. In total, 551 patients (382 women) who attended three primary health care facilities for various complaints completed a questionnaire on risk factors for IAP/OAP exposure, adapted from the Clinical Screening Tool for Air Pollution Risk¹⁶ (Figure 1). Some questions were included in an attempt to adapt it to the local reality. A convenience sample was recruited, and patients seen at basic health units during the months of January to June 2019 were admitted.

Ethical approval from the institution and patient consent were obtained.

The data were transferred to an Excel spreadsheet and the variables were presented as simple frequency. Depending on the nature of the variables, a parametric test (Student *t* test) or a nonparametric test (chi-square, Fisher exact test) was used, with a rejection level for the null hypothesis set at 5%.

Results

Table 1 shows socioeconomic and environmental characteristics of the evaluated population according to sex, including data on AH/CRD. The respondents were predominantly female (69%). Women were significantly more exposed to wood-burning pollutants (79.6% vs. 52.7%, $p < 0.0001$) as they were more involved in household chores. Men who had outdoor activities were exposed to intense traffic (47.3% vs. 18.8%, $p < 0.0001$).

The presence of relatives with AH (33.0%), asthma (36.3%), and/or chronic bronchitis (14.8%) was similar in both sexes. Active smoking was significantly higher among men (18.9% vs. 9.9%, $p < 0.003$), as well as having a job (61.5% vs. 43.5%, $p = 0.0001$). Among the 382 women (69%), there were patients with AH/CRD (asthma and/or bronchitis) who worked near a source of air pollution (18.1% vs. 11%, $p = 0.02$), lived near a source of air pollution (45.6% vs. 29.6%, $p = 0.0002$), and lived near a street with heavy traffic (41.7% vs. 33%, $p = 0.04$). There was no association between

CLINICAL SCREENING TOOL FOR AIR POLLUTION RISK

No. _____

SEX: male () female () AGE: _____ PROFESSION: _____

How many people live in your house? Adults: _____ Children: _____

HOUSEHOLD AIR POLLUTION:

1. Do you use firewood or charcoal for cooking meals, heating the home, or drying clothes? yes () no ()
2. What kind of stove do you use? gas () firewood () gas and firewood () electric () solar ()
3. How much time do you spend around the fire? morning () afternoon () night () all day () not applicable ()
4. Do you burn any material indoors to keep warm? yes () no ()
- 4.1 Which one(s)? firewood () charcoal () cardboard () plastic () other _____ not applicable ()
5. How do you ventilate the smoke from your home?
window () door () door and window () chimney () other _____
none () not applicable ()

OUTDOOR AIR POLLUTION:

6. Do you work near any source of pollution? yes () no ()
- 6.1 Dump () rice silo () unpaved road () open sewer () heavy traffic () smoke () dust () not applicable ()
7. Do you live near any source of pollution? yes () no ()
- 7.1 Dump () rice silo () unpaved road () open sewer () heavy traffic () smoke () dust () not applicable ()
8. Do you perform outdoor activities? yes () no ()
9. Are you exposed to high traffic for extended periods? yes () no ()
10. Where do you spend most of the time during the day? in traffic () at home ()
11. When driving, do you leave the windows open? yes () no () sometimes ()
12. Is your home near high traffic streets? yes () no ()
13. Is the street in front of your house paved? yes () no ()
14. Do you have, or have you had, any heart or breathing problems or cancer? yes () no ()
- 14.1 Which one(s): _____
15. Does anyone in your house have asthma or bronchitis? yes () no ()
- 15.1 Who? _____
16. Do you smoke? yes () no ()
- 16.1 For how many years? _____
17. Does anyone in your house smoke? yes () no ()
- 17.1 Who? _____
18. Do you work? yes () no ()
- 18.1 What is your monthly family income in Brazilian reais? Use Brazil's monthly minimum wage rate as a reference.

19. Do you receive *Bolsa Família* payments? yes () no ()
20. Is anyone in your family on *Bolsa Família* program? yes () no ()

Figure 1Questionnaire on risk factors for IAP/OAP exposure (adapted from the Clinical Screening Tool for Air Pollution Risk¹⁶)

Table 1

Distribution of socioeconomic and environmental characteristics of participants according to sex

	Male n = 169	Female n = 382	p
Age (years)	50.6±17.1	46.5±15.8	< 0.001
Adults at home (mean)	3.9	2.8	0.01
Children at home (mean)	0.9	1	0.36
Using wood, charcoal, or firewood for cooking, heating, or drying (%)	44 (26)	76 (19.9)	0.1
Stove type			
Gas/electric (%)	129 (76.3)	321 (84)	
Firewood (%)	40 (23.7)	67 (17.5)	0.03
Do you burn material indoors? (%)	40 (23.7)	67 (17.5)	< 0.001
Which material?			
Firewood/coal (%)	39 (23.1)	379 (99.2)	< 0.001
How do you ventilate the smoke?			
Window/door/chimney (%)	24 (14.2)	54 (14.1)	0.77
Do you work near a pollution source? (%)	23 (13.6)	51 (13.3)	0.93
Which one(s)?			
Open dump/sewer (%)	2 (0.6)	5 (0.5)	
Unpaved street/vehicle traffic/dust (%)	7 (0.6)	31 (1.3)	0.91
Not applicable	146 (86.4)	328 (85.9)	
Do you live near a pollution source? (%)	49 (29)	145 (37.9)	0.04
Which one(s)?			
Open dump/sewer (%)	19 (11.2)	35 (9.2)	0.79
Unpaved street (%)	15 (8.9)	56 (14.6)	
Do you do outdoor activities? (%)	75 (44.4)	154 (40.3)	0.37
Are you exposed for a long time to heavy traffic? (%)	78 (46.2)	118 (30.9)	0.05
During the day, you spend most of the time:			
In traffic (%)	80 (47.3)	72 (18.8)	0.02
At home (%)	89 (52.7)	304 (79.6)	
When driving, do you leave the car windows open? (%)	44 (26)	100 (26.2)	0.97
Is your home located near high traffic streets? (%)	65 (38.5)	150 (39.3)	0.85
Is the street in front of your house paved? (%)	114 (67.5)	246 (64.4)	0.10
Do you have, or have you had, any heart or breathing problems or cancer? (%)	43 (25.4)	127 (33.2)	0.07
SAH/stroke (%)	19 (11.2)	47 (12.3)	
Asthma/bronchitis/rhinitis (%)	11 (6.5)	43 (11.2)	0.29
Does anyone have asthma or bronchitis in your house? (%)	34 (20.1)	111 (29)	0.02
Do you smoke? (%)	24 (14.2)	46 (12)	0.48
Does anyone smoke at home? (%)	34 (20.1)	92 (24.1)	0.30
Do you work? (%)	86 (51)	167 (43.7)	0.11
What is your family's income?			
Up to 2 minimum wages (%)	161 (95.3)	266 (69.6)	< 0.001
3 or more minimum wages (%)	8 (4.7)	96 (25.1)	
Do you receive <i>Bolsa Família</i> payments? (%)	41 (24.2)	35 (9.2)	< 0.001

SAH = severe arterial hypertension.

exposure to IAP due to burning of wood, charcoal, or firewood for cooking, heating, or drying (24.2% vs. 20.7%, $p > 0.05$) or burning charcoal/wood indoors (23.1% vs. 17.7%, $p > 0.05$) and AH/CRD (Figure 2). One-third of all participants earned a minimum wage (approximately US\$250 per month), and 18.8% received *Bolsa Família* payments (approximately US\$95 per month).

Discussion

Although air pollution affects people from all regions, ages, and socioeconomic groups, it is more likely to cause health problems and death in certain individuals. Air pollution disproportionately kills the poor and vulnerable in a context in which extrinsic and intrinsic factors determine the level of vulnerability to adverse health effects from exposure to air pollution.⁵

One-third of all patients evaluated earned a minimum wage, and 18.8% received *Bolsa Família* payments. The *Bolsa Família* Program has been responsible for considerable improvements in socioeconomic conditions in Brazil since 2006, providing financial aid to families defined as poor. Families living in poverty have not only low incomes but also fewer opportunities to improve living conditions because their access to education is limited, which affects employment opportunities and limits access to public services.¹⁷

Low- and middle-income populations disproportionately suffer the effects of transport-related air pollution, in part because of the use of old and inefficient diesel vehicles and the lack of adequate public transport networks,¹⁸ or because they live or work in densely populated and high traffic areas and near pollution sources.¹⁹ Transport-related air pollution affects several health parameters and is a potential risk factor for respiratory and cardiac diseases and disorders.²⁰⁻²² This was detected in the participants with AH/CRD. They reported being more exposed to air pollution sources, as they usually work (18.1%) or live near an air pollution source (43.6%) or near a street with heavy traffic (41.7%) (Figure 2).

The female participants were more exposed to pollutants derived from burning of wood because they were more involved in household chores. Using these fuels indoors deteriorates air quality, and IAP is estimated to cause 25% of all deaths from stroke and 15% of all deaths from ischemic heart disease and obstructive pulmonary disease among low- and middle-income individuals.^{23,24}

The Global Burden of Disease Study has attributed 2.6 million deaths per year to household air pollution, making it the second-largest environmental risk factor in the world and 10th in the total global disease burden.²⁵ Of all the human health risk factors analyzed in the study, household air pollution was the second-largest risk factor for women, girls, and men worldwide,

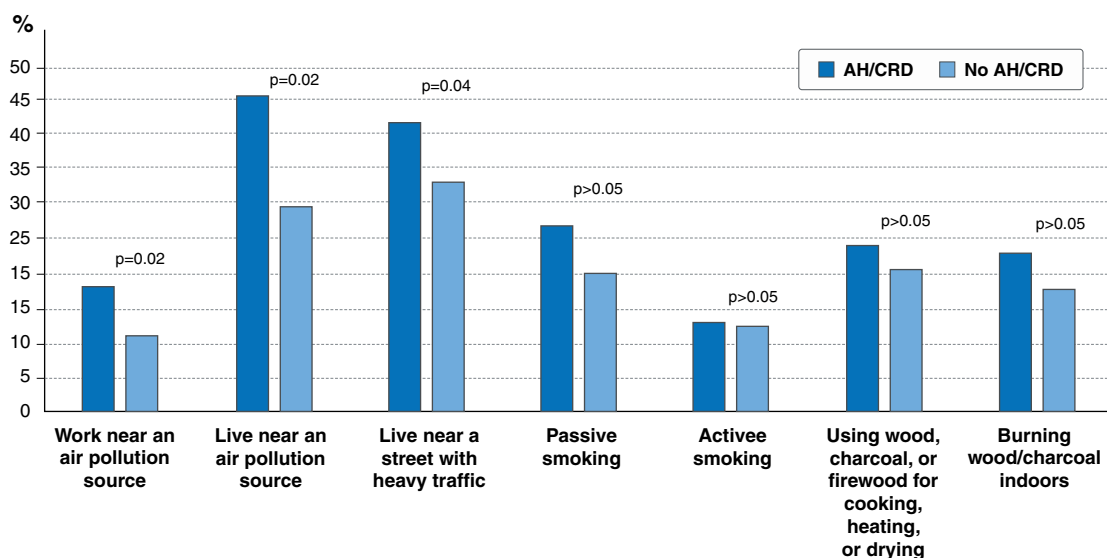


Figure 2

Frequency of arterial hypertension/chronic respiratory disease (AH/CRD) and air pollution exposure

and the fifth-largest risk factor after passive and active smoking, alcohol use, and hypertension.²⁶

More than three billion people still have pollutant and inefficient power systems to meet their daily cooking, heating, and lighting needs.²⁷ Low-income households do not replace one fuel with another as income increases; instead, they add fuels in a “fuel-stacking” process.²⁸ An essential consideration for using multiple fuels is the sense of energy security experienced by low-income households, as complete reliance on a single fuel leaves households vulnerable to price fluctuations and unreliable services, especially in isolated communities.²⁹

The concept of cumulative risk combines extrinsic and intrinsic factors to assess an individual's or a population's vulnerability to the harmful effects of air pollution. When the factors are combined, the effects can be additive or multiplicative. For example, pre-existing cardiopulmonary diseases increase the susceptibility to the effects of particulate matter present in polluted air.⁸

Assessments of potential health risks determined by a specific pollutant do not inherently reflect the multiple environmental and social stressors faced by vulnerable communities that can interact to damage health.⁸ Strategies for achieving health equality in these communities require major changes.

Engagement of PCPs in this fight is of great relevance.³⁰ They are the first to detect disease and can make recommendations to their patients for behavioral changes that have environmental co-benefits. Therefore, educating the public about the potential health effects and consequences of climate change, introducing planetary health concepts into education, research, and teaching and training curricula, and developing professional educational materials with primary care information are highly recommended.^{13,31-33}

A limitation of our study is that a written questionnaire is a simple and economical way to detect risk factors for environmental pollution to which patients are exposed. These risk factors are generally poorly investigated on anamnesis because the PCP lacks knowledge of how much they influence the recovery of their patients. Asthma and bronchitis were identified as CRDs, but pulmonary function was not assessed to identify COPD, and we hope to do it in a future study.

In conclusion, PCPs treat most patients with NCDs, especially in the early stages. The 2030 Agenda for

Sustainable Development calls for a new approach to health, environment, and equity to address preventive and sustainable health determinants.²⁰ As opinion leaders connected to their communities, the PCPs play an essential role in preventing and educating about the impacts of environmental pollution on the health of all their patients, working as strong promoters of actions that encourage environmental change in the community. The complex effects of these changes on health require the unique ability of PCPs to combine their legitimacy as knowledge specialists with close professional relationships with the people they treat, using evidence to protect planetary health and the quality of life of patients and families in the communities where their work.³¹

Acknowledgment

We acknowledge the WONCA training program on air pollution, which enabled us to understand and research air pollution and planetary health.

References

1. World Health Organization. Ambient Air Pollution. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016 [Internet]. Available in: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250141/9789241511353-eng.pdf?sequence=1>. Accessed in March 2019.
2. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Ross Anderson H, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1907-18.
3. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
4. Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, Belesova K, Berry H, et al. The 2018 report of the Lancet Countdown on health and climate change: shaping the health of nations for centuries to come. *Lancet*. 2018;392(10163):2479-514.
5. WHO/Air pollution [Internet]. 2019. Available in: <https://www.who.int/airpollution/en/>. Accessed in April 2019.
6. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018;391(10119):462-512.
7. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J*. 2017;49:1-19.
8. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest*. 2019;155(2):409-16.

9. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases Parte 2: Chest. 2019;155(2):417-26.
10. Urrutia-Pereira M, Simon L, Rinelli P, Solé D. Air pollution: our daily cigarette. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(4):427-33.
11. Prüss-Ustün A, van Deventer E, Mudu P, Campbell-Lendrum D, Vickers C, Ivanov I, et al. Environmental risks and non-communicable diseases. *BMJ*. 2019;28:364:l265.
12. Whitmee S, Haines A, Beyrer C, Boltz F, Capon AG, Dias BFS, et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health. *Lancet*. 2015;14:386(10007):1973-2028.
13. Crowley RA; Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians. Climate Change and Health: A Position Paper of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;3:164(9):608-10.
14. WONCA. Declaration calling Family Doctors of the world to act on Planetary Health; 2019 [Internet]. Available in: <https://www.globalfamilydoctor.com/site/DefaultSite/filesystem/documents/Groups/Environment/2019%20Planetary%20health.pdf>. Accessed in March 2019.
15. Veidis EM, Myers SS, Almada AA, Golden CD, Clinicians for Planetary Health Working Group. A call for clinicians to act on planetary health. *Lancet*. 2019;18:393(10185):2021.
16. Hadley MB, Baumgartner J, Vedanthan R. Developing a Clinical Approach to Air Pollution and Cardiovascular Health. *Circulation*. 2018;137:725-42.
17. Ministério do Desenvolvimento Social e Agrário. Bolsa Família [Internet]. Available in: <http://mds.gov.br/assuntos/bolsa-familia>. Accessed in July 2019.
18. Health and sustainable development: Air Pollution [Internet]. Available in: <https://www.who.int/sustainable-development/transport/health-risks/air-pollution/en/>. Accessed in July 2019.
19. WHO Regional Office for Europe. Contaminated sites and health [Internet]. Available in: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/186240/e96843e.pdf. Accessed in July 2019.
20. Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, et al. Public-health impact of outdoor and traffic related air pollution: a European assessment. *Lancet*. 2000;356(9232):795-801.
21. Wang M, Hou ZH, Xu H, Liu Y, Budoff MJ, Szpiro AA, et al. Association of Estimated Long-term Exposure to Air Pollution and Traffic Proximity with a Marker for Coronary Atherosclerosis in a Nationwide Study in China. *JAMA Net Open*. 2019;5;2(6):e196553.
22. Krzyzanowski M, Kuna-Dibbert B, Schneider J. Health effects of transport-related air pollution [Internet]. Available in: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/74715/E86650.pdf?ua=1. Accessed in July 2019.
23. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) Data, Mortality From Household Air Pollution. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018 [Internet]. Available in: <https://www.who.int/gho/en/>. Accessed in March 2019.
24. Household air pollution and health [Internet]. Available in: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>. Accessed in June 2019.
25. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
26. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1345-422.
27. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Burning opportunity: clean household energy for health, sustainable development, and wellbeing of women and children [Internet]. Available in: <https://www.who.int/airpollution/publications/burning-opportunities/en/>. Accessed in June 2019.
28. Coelho ST, Sanches-Pereira A, Tudeschini LG. The energy transition history of fuel wood replacement for liquefied petroleum gas in Brazilian households from 1920 to 2016. *Energy Policy*. 2018;123:41-52.
29. Carvalho RL, Jensen OM, Tarelho LAC. Mapping the performance of wood- burning stoves by installations worldwide. *Energy Build*. 2016;127:658-67.
30. Samet JM. Some current challenges in research on air pollution and health. *Salud Publica Mex*. 2014;56(4):379-85.
31. Xie E, de Barros EF, Abelsohn A, Stein AT, Haines A. Challenges and opportunities in planetary health for primary care providers. *Lancet Planet Health*. 2018;2(5):e185-e187.
32. Blashki G, Abelsohn A, Woollard R, Arya N, Parkes MW, Kendal P, et al. General Practitioners' responses to global climate change lessons from clinical experience and the clinical method. *Asia Pac Fam Med*. 2012;8:11(1):6.
33. Guggenheim R. Bringing the planet into the generalist practice: a form of preventive care. *Lancet Planet Health*. 2018;2(5):e200-e201.

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

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

Avaliação do emprego da imunoglobulina humana endovenosa sobre a densidade de infecções em pacientes com mieloma múltiplo

Evaluation of the use of human intravenous immunoglobulin on the incidence density of infections in patients with multiple myeloma

Elisângela Aparecida Galdino Menezes^{1,2}, Guilherme Moreira Borges Araújo², Isadora Andrade Rabelo², Beatriz Julião Vieira Aarestrup³, Paula Fonseca Aarestrup⁴, Edir Paula Cordeiro Cheloni⁵, Matheus Fonseca Aarestrup⁵, Fernando Monteiro Aarestrup^{6,7}

RESUMO

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que cursa com hipogamaglobulinemia e consequente imunodeficiência secundária. Uma das principais causas de morbimortalidade desses pacientes são infecções. Objetivou-se com esse estudo avaliar o impacto da reposição de imunoglobulina endovenosa (IgIV) na taxa de infecções em pacientes portadores de MM. **Métodos:** Trata-se de um estudo de análise documental, com variáveis qualitativas e quantitativas, com objetivo de realizar análise retrospectiva dos prontuários de pacientes com MM que receberam tratamento com imunoglobulina humana endovenosa em um hospital privado na cidade de Patos de Minas, MG, Brasil, no período de 01/05/2016 a 31/12/2020. Foram coletados dados epidemiológicos, resultados de exames, episódios de infecções, eventos adversos da medicação e desfecho dos pacientes nos prontuários analisados. **Resultados:** Foram identificados 10 pacientes com diagnóstico de MM, todos receberam IgIV na dose de 300 a 400 mg/kg/mês. Nenhuma reação adversa relacionada ao uso da IgIV foi registrada nos prontuários. Foram identificados seis quadros infecciosos que ocorreram em quatro pacientes. Nenhum diagnóstico de sepse foi registrado. A densidade de incidência de infecções foi de 0,28 episódios/pacientes-ano. **Conclusão:** A densidade de incidência de infecções observada no presente estudo foi significativamente menor em comparação ao que se tem registro na literatura, sugerindo importante papel da IgIV na prevenção de infecções em pacientes com MM.

Descritores: Idiótipos de imunoglobulina, síndromes de imunodeficiência, mieloma múltiplo.

ABSTRACT

Introduction: Multiple myeloma (MM) is a hematologic malignancy that leads to hypogammaglobulinemia and consequent secondary immunodeficiency. Infections are a major cause of morbidity and mortality in these patients. The objective of this study was to evaluate the impact of intravenous immunoglobulin (IVIg) replacement on the rate of infections in patients with MM. **Methods:** This document analysis study used qualitative and quantitative variables to perform a retrospective analysis of the medical records of patients with MM who were treated with human IVIg in a private hospital in the city of Patos de Minas, MG, Brazil, from May 1, 2016 to December 31, 2020. Epidemiological data, test results, episodes of infections, adverse medication events, and patient outcomes were collected from the medical records. **Results:** Ten patients diagnosed with MM were identified, and they all received IVIg at a dose of 300 to 400 mg/kg/month. No adverse reactions related to the use of IVIg were recorded. Six infections that occurred in 4 patients were identified. No diagnosis of sepsis was recorded. The incidence density of infections was 0.28 episodes/patient-years. **Conclusion:** The incidence density of infections was significantly smaller in this study in comparison with previous literature findings, which suggests a significant role of IVIg in the prevention of infections in patients with MM.

Keywords: Immunoglobulin idiotypes, immune deficiency syndromes, multiple myeloma.

1. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA - Juiz de Fora, MG, Brasil.
2. Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM - Patos de Minas, MG, Brasil.
3. Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF - Instituto de Ciências Biológicas - Juiz de Fora, MG, Brasil.
4. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves - UNIPTAN - São João del-Rei, MG, Brasil.
6. Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF - Juiz de Fora, MG, Brasil.
7. Hospital Maternidade Therezinha de Jesus, Serviço de Alergia e Imunologia - Juiz de Fora, MG, Brasil.

Submetido em: 24/03/2021, aceito em: 18/04/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):274-8.

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é responsável por 1% dos casos totais de neoplasia e por mais de 10% das neoplasias hematológicas, sendo a segunda forma mais comum neste grupo, atrás apenas do linfoma não Hodgkin¹⁻⁴. Caracteriza-se pela proliferação de células plasmáticas clonais na medula óssea e tipicamente é acompanhado pela secreção de imunoglobulinas monoclonais que são detectáveis no soro ou na urina. As células malignas encontram-se, geralmente, na medula óssea, mas podem ser encontradas no sangue periférico, em órgãos e em tecidos moles¹. Clinicamente, o MM é caracterizado por hipercalemia, insuficiência renal, anemia e/ou lesões líticas, e frequentemente se associa à doença óssea e ao aumento do risco para infecções, fatores associados à morbimortalidade. Sua incidência no Brasil é desconhecida, porém dados americanos estimam incidência de 4-5 indivíduos por 100.000, com pico entre 60 e 70 anos, sendo incomum apresentar-se antes dos 40 anos^{1,3,4}.

A doença faz parte de uma série de distúrbios referidos como gamopatias monoclonais. A frequência de hipogamaglobulinemia está associada à progressão da doença e acomete de 45% a 83% dos pacientes, comprometendo o funcionamento do seu sistema imunológico. Soma-se a isso a característica de que a maioria dos pacientes é idosa e vulnerável a infecções oportunistas e a possibilidade de as novas opções terapêuticas para a doença levarem à imunossupressão cumulativa. De fato, atualmente são descritos patógenos que antes não eram relacionados ao MM, como, por exemplo, varicela-zoster, citomegalovírus e infecções graves causadas por fungos como os *Aspergillus* spp⁵. Além disso, o *Streptococcus pneumoniae*, juntamente com as bactérias Gram negativas, como *Haemophilus influenzae* continuam tendo importante papel nestas infecções⁶. Dessa forma, múltiplos fatores são responsáveis pelo aumento da susceptibilidade às infecções, que têm caráter variante de acordo com a evolução da doença².

As infecções são uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes com MM, e afetam com maior frequência os tratamentos respiratório e urinário, podendo ou não levar à sepse⁶. Além disso, o MM é um conhecido fator preditivo de recorrência de infecções, especialmente pelo pneumococo, o que se correlaciona a quadros graves, resistência a antimicrobianos e mortalidade elevada⁶. Desta forma, a profilaxia é uma importante aliada para evitar infecções que podem evoluir com desfecho negativo.

Deve-se lembrar ainda que tais pacientes, embora necessitem ser imunizados, desenvolvem respostas inadequadas às vacinações devido ao quadro de imunossupressão³.

Apesar de escassos, estudos mostraram redução da ocorrência de infecções com o uso de IgIV em paciente com distúrbios linfoproliferativos que cursam com hipogamaglobulinemia⁷. Dados norte-americanos sugerem que a imunoglobulina humana intravenosa (IgIV) pode ser útil no tratamento de pacientes com infecções bacterianas recorrentes graves em caso de imunodeficiência secundária. Além disso, para pacientes com hipogamaglobulinemia, é preconizado o uso de IgIV³.

Estudos das décadas de 1980 e 1990 apontam que a reposição de Ig é eficaz em pacientes portadores de mieloma múltiplo^{7,8}. Desde então, o uso de IgIV é tido como uma importante opção terapêutica profilática em pacientes na fase tardia da doença.

Ensaio inicial randomizado e controlado por placebo mostrou que IgIV diminuiu a prevalência de infecções em pacientes com MM durante a fase de platô da doença. Nenhum episódio de sepse ou de pneumonia ocorreu no grupo tratado contra 10 no grupo placebo (P 5,002), e de 57 infecções graves, 38 ocorreram em 470 pacientes-mês com placebo *versus* 19 em 449 pacientes-mês com IgIV (P 5,019). A IgIV também protegeu contra infecções recorrentes (p = 0,021) em 60 pacientes que completaram um ano⁸.

Revisão sistemática e metanálise de dados de 9 ensaios clínicos randomizados avaliaram medidas de resultados de mortalidade por todas as causas e infecções graves em pacientes com CLL e MM que receberam profilaxia com IgIV comparado ao grupo controle. Os dados evidenciaram uma diminuição significativa na ocorrência de infecções graves, com um risco relativo de 0,45 e uma diminuição significativa nas infecções clínicas documentadas, levando os investigadores a recomendar a consideração de IgIV em MM para casos devidamente selecionados. O estudo não demonstrou aumento da sobrevida nestes pacientes⁹.

A Associação Europeia de Hematologia (EHA) e a Associação Europeia de Oncologia Médica (ESMO), em suas diretrizes, não recomendam a utilização de IgG profilática rotineiramente, porém pode ser usada em pacientes devidamente selecionados, com níveis séricos de IgG baixos (< 400-500 mg) e pelo menos duas infecções graves com necessidade de hospitalização no último ano¹⁰.

A *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) recomenda o uso de IgIV em pacientes com MM com infecções bacterianas graves recorrentes, que possuem níveis séricos insuficientes de anticorpos para difteria, tétano e pneumococo após imunização¹¹.

O protocolo da ANVISA quanto ao uso de IgIV segue as mesmas recomendações, apesar de não especificar a definição de uma infecção secundária grave e infecções recorrentes, e sugere mais estudos para uma indicação formal desse hemoderivado^{2,12}. Podemos encontrar na literatura diversos protocolos de utilização de Ig em imunodeficiências secundárias, incluindo MM¹³⁻¹⁶. Assim, considerando a relevância do tratamento profilático para infecções em pacientes com mieloma múltiplo, esse estudo objetivou avaliar a incidência de infecções em pacientes com diagnóstico de MM que fizeram uso de IgIV durante o tratamento.

Metódos

Trata-se de um estudo de análise documental, com variáveis qualitativas e quantitativas, com objetivo de realizar uma análise retrospectiva dos prontuários de pacientes que receberam tratamento com imunoglobulina humana endovenosa em um hospital privado na cidade de Patos de Minas, MG, no período de 01/05/2016 a 31/12/2020. O presente estudo foi apro-

vado pelo comitê de ética da instituição, sob o parecer 4.049.608 / CAAE 31550020.4.0000.5549.

Por meio do *software* de gerenciamento da farmácia do referido hospital, foram pesquisadas todas as dispensações de IgIV durante o período do estudo. Após identificação dos indivíduos que receberam o hemoderivado, foram solicitados junto ao Serviço de Arquivamento Médico e Estatística do hospital todos os prontuários desses indivíduos e selecionados aqueles em que o diagnóstico que justificou a prescrição da IgIV foi o MM. Desses prontuários foram colhidas informações como: identificação do paciente (idade e sexo), dados sobre a utilização de IgIV (número de dias que recebeu a medicação, quantidade, data de início do uso), número de meses de acompanhamento, dosagens laboratoriais de imunoglobulinas (A, G e M) no momento da indicação da IgIV, infecções diagnosticadas durante o tratamento, registro de eventos adversos relacionados ao uso do hemoderivado e desfecho dentro do período estudado. Para notificação das infecções, não foi ponderada a gravidade, sendo consideradas quaisquer intercorrências infecciosas anotadas no prontuário.

Utilizou-se amostra de conveniência, composta pela totalidade de pacientes que preencheram os critérios de inclusão nos anos propostos para o estudo (Figura 1). Os dados foram tabulados em planilha do *software* Microsoft Excel®, analisados e apresentados também com o auxílio do Microsoft Excel®. A análise dos dados se deu por meio da estatística descritiva.

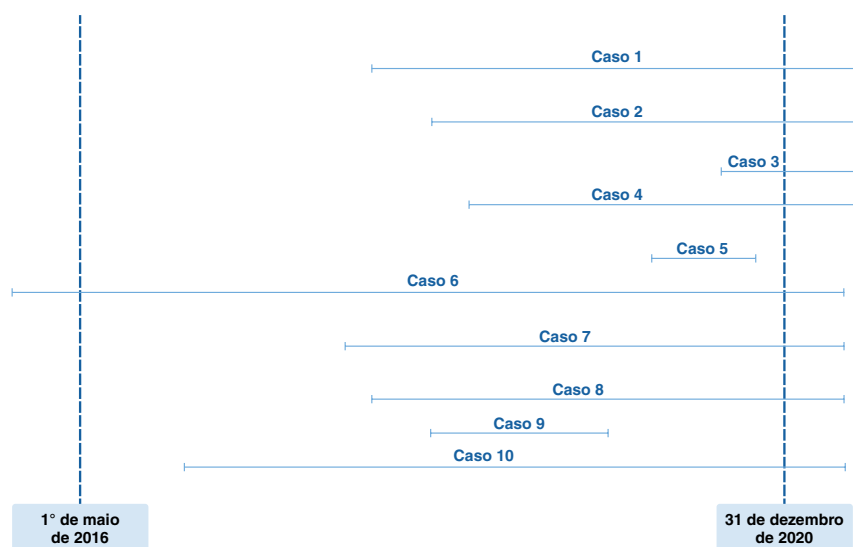


Figura 1

Distribuição dos pacientes/ano avaliados pelo estudo

Para levar em conta os períodos variáveis de seguimento e aproveitar o máximo de informação possível, foi utilizada uma medida chamada densidade de incidência. O cálculo apresenta como numerador o número de casos novos detectados durante um determinado período de tempo e, como denominador, a soma do tempo que cada indivíduo foi observado estando livre da doença (Figura 2). Neste cálculo, fica subentendido que pacientes com tempo de acompanhamento diferente podem contribuir com uma mesma quantidade de pessoas-tempo, nome dado ao valor obtido¹⁷.

$$Id = \frac{\text{número de casos detectados em um determinado período de tempo}}{\text{soma total de pessoas - tempo em risco}}$$

Figura 2

Fórmula utilizada para calcular a densidade de incidência

Resultados

Foram identificados 10 pacientes com diagnóstico de MM, sendo três mulheres e sete homens, com amplitude de idade entre 55 e 93 anos ($71,8 \pm 10,4$ anos). Considerando-se a população de 152.488 habitantes estimada pelo IBGE para 2019 no município de Patos de Minas, cidade em que se localiza o serviço de saúde que sediou a pesquisa, este estudo demonstra taxa de incidência de 6,5 indivíduos por 100.000 habitantes.

A média de tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 25,2 meses. Todos receberam IgIV na dose de 300 a 400 mg/kg/mês. Nenhuma reação adversa relacionada ao uso do hemoderivado foi relatada em prontuário. Oito pacientes apresentaram redução sérica de imunoglobulinas (IgA, IgG ou IgM), em pelo menos um exame laboratorial, sendo a deficiência de IgM a mais prevalente (valores de normalidade). Não foram encontrados registros de dosagem de imunoglobulinas séricas em dois dos prontuários analisados. Não foi possível estabelecer relação entre os níveis de imunoglobulinas séricas e a incidência de infecções devido à inconstância dessa informação, nos prontuários analisados.

Quatro pacientes foram a óbito durante o período de acompanhamento, um deles devido a sepse relacionada a infecção do cateter de diálise, um de tromboembolismo pulmonar e dois de MM associa-

do a senilidade. Foram identificados seis quadros infecciosos que ocorreram em quatro dos pacientes. Dessas infecções, três foram diarreia aguda, uma pneumonia, uma infecção do trato urinário e uma sepse. Tais episódios de infecções não foram estratificados quanto a sua gravidade. A densidade de incidência de infecções foi de 0,02/pacientes-mês.

Discussão

A frequência de infecções em pacientes com MM varia de 1,29 a 2,22 episódios por paciente-ano. Durante os dois primeiros meses da quimioterapia inicial o risco de infecções é particularmente alto, podendo atingir até 4,68 infecções por paciente-ano. Estas infecções precoces são graves, com quase um terço delas provando serem fatais e muitas outras levando a aumento substancial da morbidade dos pacientes².

A amostra estudada apresentou dados epidemiológicos compatíveis com o descrito na literatura acerca do MM, como idade média de 71,8 anos e maior incidência em homens. Considerando-se a baixa incidência da doença, a amostra é representativa.

A densidade de incidência de infecções apresentou-se significativamente reduzida (78,2% menor) na amostra analisada em relação ao que se tem registro na literatura, sugerindo importante papel da IgIV na prevenção de infecções em pacientes com MM. Por tratar-se de estudo retrospectivo e devido à coleta de informações acerca dos episódios de infecções ter sido feita em prontuário hospitalar, pode-se inferir que infecções leves, tratadas apenas em âmbito ambulatorial, não foram contabilizadas, assim como os possíveis efeitos colaterais do medicamento. Assim, é provável que a densidade de incidência de infecções esteja subestimada. No entanto, há de se considerar que as infecções que mais impactam sobre a morbimortalidade desses pacientes são aquelas que demandam internações, sendo, provavelmente, mais graves.

A baixa densidade de incidência de infecções encontrada por este trabalho foi ao encontro a um ensaio randomizado, placebo-controlado, duplo cego, conduzido na Inglaterra, que encontrou significativa diminuição nas taxas de infecções graves em pacientes com MM que fizeram uso de IgIV em relação ao grupo placebo. Diferentemente do grupo controle, nenhum dos pacientes em uso do tratamento profilático apresentou pneumonia grave ou sepse⁷.

Além disso, o uso de IgIV também mostrou reduzir significativamente a incidência de infecções graves de acordo com uma metanálise que avaliou pacientes com hipogamaglobulinemia e/ou infecções recorrentes portadores de MM e leucemia linfocítica⁹. Para pacientes com infecções recorrentes a IgIV já figura, inclusive, como uma recomendação profilática nas diretrizes de diagnóstico e manejo do MM de 2005 para pacientes na fase platô (recomendação nível A, evidência grau Ib) e em outros grupos de pacientes com MM (recomendação nível C, evidência grau IV)¹⁸.

Apesar do elevado custo da IgIV, há de se considerar os inestimáveis custos humanos e financeiros decorrentes das complicações clínicas infecciosas que atingem os pacientes com MM, dentre elas atraso na administração de quimioterapia, internações prolongadas, e até mesmo a morte.

O uso de IgIV tem sido sugerido como parte da abordagem terapêutica de pacientes com hipogamaglobulinemia secundária e infecções recorrentes e/ou graves⁷, no entanto a indicação formal desse hemoderivado como parte do protocolo de tratamento do MM e em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para dispensação desse hemoderivado pelo MS ainda não é bem determinada.

Por ser tratar de um estudo retrospectivo de análise de prontuário, realizado em um serviço que utiliza IgIV como protocolo em todos os pacientes portadores de MM, não foi possível formar um grupo controle, uma melhor análise comparativa foi inviabilizada devido à falta de dados nos prontuários. Entretanto, esta limitação do estudo não inviabiliza sua contribuição sobre o assunto escasso na literatura científica.

Conclusão

O presente estudo visa contribuir para a elucidação dos efeitos do uso de IgIV em pacientes com MM independente dos níveis de Ig. Os resultados mostram um número de infecções inferior ao relatado na literatura, sugerindo o efeito profilático da IgIV em pacientes com diagnóstico de MM.

Novos estudos com o intuito de determinar melhor o papel da IgIV na prevenção de quadros infecciosos em pacientes com imunodeficiências secundárias, incluindo-se o MM, precisam ser delineados para que haja adequação dos protocolos e das diretrizes para o uso desse hemoderivado.

Referências

- Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Mieloma múltiplo. *Lancet*. 2015;385(9983):2197-208.
- Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17046.
- Kyle RA, Rajkumar V. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(4):278-88.
- Júnior PAS, Carvalho HJ, Rabelo IB, Velano CEE. Mieloma múltiplo aos 30 anos: o avesso da epidemiologia. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2015; 13(3):210-2.
- Oliveira AL, Nucci M. Infecção em mieloma múltiplo. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(1):77-85.
- Paradisi F, Corti G, Cinelli R. Infections in multiple myeloma. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(2):373-84.
- Chapel HM, Lee M. The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol*. 1994;97(1):21-4.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*. 1994 Apr 30;343(8905):1059-63.
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(5):764-72.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):S1-46.
- Goudouris ES, Silva AMR, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. *Einstein*. 2017;15(1):1-16.
- Na IK, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2019;102(6):447-56.
- Jolles S, Chapel H, Litzman J. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clin Exp Immunol*. 2017 Jun;188(3):333-41.
- Shapiro RS, Borte M. 7th International Immunoglobulin Conference: Immunoglobulin in Clinical Practice. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):65-6.
- Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(4):817-35.
- Wagner MB. Medindo a ocorrência da doença: prevalência ou incidência? *J pediatr (Rio J)*. 1998;74(2):157-62.
- Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2005;132(4):410-51.

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

Correspondência:
Elisângela Aparecida Galdino Menezes
E-mail: elisangela@unipam.edu.br

Anafilaxia em estudantes acima de sete anos nas escolas públicas de Imperatriz do Maranhão - MA

Anaphylaxis in public school students aged 7 years or older in Imperatriz do Maranhão, MA, Brazil

Cayo Fernando de-Araújo-Sousa¹, Marcos da Silva Oliveira¹,
Antonio Francisco e-Silva-Junior¹, Raphael Coelho Figueredo², Elaine Gagate³

RESUMO

Introdução: Anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade aguda, grave, potencialmente fatal, causada por mecanismos de hipersensibilidade. A prevalência da anafilaxia está crescendo, entretanto, pesquisas epidemiológicas sobre esta doença ainda são escassas no Brasil, o que motivou o presente estudo. **Métodos:** A pesquisa é observacional e com delineamento do tipo transversal, baseada na aplicação de questionário validado que sugere o diagnóstico de anafilaxia em crianças e adolescentes entre 7 a 18 anos em escolas públicas da cidade de Imperatriz, Maranhão, Brasil. Simultaneamente, outro questionário correlacionando características socioeconômicas e de saúde geral também foi aplicado. Foram sorteadas 30 escolas, e em cada uma delas foram sorteados 24 estudantes. Os questionários devolvidos foram processados, sendo que escores iguais ou acima de 28 foram identificados como sugestivos de anafilaxia. Dois grupos, sem e com anafilaxia, (respectivamente, A e B) foram comparados. **Resultados:** Dos 720 questionários entregues, 380 foram devolvidos e, destes, 294 foram considerados válidos e analisados. Destes 294, 144 (49%) alegaram já ter tido pelo menos uma crise de alergia e tiveram seus questionários tabulados. Dezesete entrevistados (5,78% dos 294) apresentaram escores iguais ou superiores a 28, o que sugere anafilaxia. Com relação ao segundo questionário, os grupos A e B apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao gênero, renda familiar, presença de tabagismo passivo e vacinação, sendo que o grupo B apresentou, respectivamente, predomínio do gênero feminino, maior renda familiar, maior índice de tabagismo passivo e vacinação completa. **Conclusões:** As taxas de prevalência de anafilaxia em pessoas suspeitas dessa doença em Imperatriz do Maranhão mostram-se significativas e comparáveis a outros locais já estudados no Brasil e no mundo. Mais estudos epidemiológicos são necessários para se ampliar o conhecimento dessa prevalência no país e sua correlação com dados socioeconômicos e de saúde geral.

Descritores: Anafilaxia, epidemiologia, inquéritos e questionários.

ABSTRACT

Introduction: Anaphylaxis is a severe, potentially life-threatening hypersensitivity reaction, and its prevalence has been increasing. Despite the importance of this disease, there are few studies focusing on its epidemiological aspects in Brazil. Hence, the authors aimed to investigate the prevalence of anaphylaxis in Imperatriz, a city in Maranhão (MA) – a Northwest state in Brazil – as a contribution to the understanding of this issue. **Methods:** Thirty public schools were chosen at random, and in each one, 24 students were chosen randomly. A validated questionnaire to collect data on possible anaphylactic reactions was sent to them along with socioeconomic and general health questions. The answers were analyzed to identify who could have had an anaphylactic reaction. A score of 28 or higher indicated a possible anaphylactic reaction. The group with possible anaphylaxis was compared with the group without anaphylaxis. **Results:** Of 720 questionnaires sent to the students, 320 (52.8%) were returned and 294 were considered for analysis. Of 294, 144 (49%) students answered that they had had at least one episode of allergic reaction and, thus, had their answers tabulated. Seventeen students scored 28 or higher and were considered to have had an anaphylactic reaction. Therefore, the prevalence of anaphylaxis in this population was 5.78% (17/294). A comparison of the two groups, without anaphylaxis (A) and with possible anaphylaxis (B), showed that group B statistically differed in gender (more female), family income, second-hand smoking, and vaccination rate (higher indices in group B). **Conclusion:** Anaphylaxis is an important disease in Imperatriz (MA), and its prevalence is similar to that of other places in Brazil and in the world. More studies are necessary to better understand how anaphylaxis impacts the Brazilian population.

Keywords: Anaphylaxis, epidemiology, surveys and questionnaires.

1. Universidade Federal do Maranhão, Medicina - Imperatriz, MA, Brasil.

2. Universidade Iguaçu, Medicina - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Membro do Comitê de Anafilaxia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 24/02/2021, aceito em: 23/05/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):279-90.

Introdução

Anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade generalizada, de início súbito e evolução rápida, potencialmente fatal, que ocorre a partir de mecanismos imunológicos ou não. Tipicamente, dois ou mais órgãos ou sistemas são acometidos. Os órgãos mais envolvidos são pele e mucosas, entretanto, outros sistemas podem ser comprometidos, até mesmo na ausência de sintomas cutaneomucosos, como aparelho respiratório, trato gastrointestinal, sistema cardiovascular e sistema nervoso central¹.

O diagnóstico da anafilaxia é eminentemente clínico e baseia-se nos critérios recomendados por diretrizes internacionais mostrados na Tabela 1². Quando um ou mais critérios estão presentes, o diagnóstico de anafilaxia deve ser cogitado. A validação de tais critérios mostrou que sua sensibilidade é alta (95%), mas a especificidade é pouco maior que 80%, ou seja, apesar de muito útil, o diagnóstico pode ser superestimado em quase 20% dos casos³. Assim, apesar de esses critérios serem adequados na emergência, onde o risco de um subdiagnóstico traria consequências muito mais graves ao paciente, eles não substituem avaliação mais rigorosa pelo alergista para um diagnóstico mais preciso⁴.

A verdadeira prevalência de anafilaxia é desconhecida, porém, calcula-se que existam entre 50-2.000 episódios de anafilaxia para cada 100.000 pessoas e, portanto, 2% aproximadamente da população já teve pelo menos um episódio de anafilaxia ao longo de sua vida, sendo que a etiologia mais importante

são drogas, veneno de insetos e alimentos. A importância desses desencadeantes está relacionada principalmente com a faixa etária e com o método utilizado. Por exemplo, alimento é a causa mais provável em crianças, enquanto medicamentos são os desencadeantes mais frequentes em pacientes hospitalizados, especialmente entre os de maior idade. De interesse ressaltar que essas pesquisas apontam não apenas o aumento da incidência e prevalência, mas também da gravidade dessas reações⁵⁻¹².

No Brasil, ainda há poucos estudos sobre anafilaxia. Em 2010, questionário enviado pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) para seus associados, mostrou que os principais desencadeantes de reações anafiláticas foram os medicamentos (45,13%), seguidos por alimentos e insetos (18,58% cada) e outros, como látex, atividade física, imunoterapia e causas não conhecidas. Infelizmente, a participação foi pequena, e poucos questionários retornaram nesse estudo¹³.

Uma pesquisa mais robusta envolvendo países da América Latina também mostrou que as medicações foram as mais implicadas nas crises anafiláticas, especialmente os anti-inflamatórios não esteroidais, seguidos por antibióticos; alimentos vêm em segundo lugar, sendo os mais envolvidos: peixe e frutos do mar, leite, frutas, trigo, amendoim, ovo, castanhas, mandioca e outros; alergia a veneno de insetos, imunoterapia, látex, exercícios e contrastes iodados vieram a seguir¹⁴.

Tabela 1

Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia²

1 - Início agudo, com envolvimento cutâneo e/ou mucoso, e pelo menos um dos seguintes achados:

- a. Comprometimento respiratório (ex. dispneia, broncoespasmo, estridor, hipóxia);
- b. Comprometimento cardiocirculatório (ex.: hipotensão, colapso).

2 - Dois ou mais dos seguintes achados após exposição (de minutos a horas) de alérgenos prováveis:

- a. Aparecimento de sintomas cutaneomucosos, ex. urticária, eritema e/ou prurido generalizados, angioedema;
- b. Surgimento de sintomas cardiovasculares;
- c. Sinais de envolvimento do sistema respiratório;
- d. Aparecimento de sintomas gastrointestinais persistentes como cólicas, vômitos e diarreia.

3 - Hipotensão após exposição (de minutos a horas) a um alérgeno ao qual sabidamente o paciente em questão apresenta hiper-reatividade, entendendo-se aqui por hipotensão a queda da pressão sistólica a um nível 30% abaixo de sua linha basal ou < 90 mmHg para adultos.

Através de questionário validado, Gagete e cols.¹⁵ encontraram numa cidade do interior de SP, Brasil, a prevalência de 6,2% de anafilaxia, onde as drogas, especialmente dipirona, também foram as causas mais comuns.

Considerando a escassez de estudos epidemiológicos em nosso país, fica claro o interesse em pesquisas dessa natureza com a finalidade de se mapear o problema nas diversas regiões.

No presente estudo, os autores oferecem uma contribuição ao conhecimento da anafilaxia em Imperatriz do Maranhão, estado do Nordeste do Brasil.

Método

Imperatriz é um município localizado ao sudoeste do Maranhão, sendo a segunda cidade mais populosa do estado, com 259.337 habitantes, segundo o IBGE, censo de 2020¹⁶.

Foi idealizado um estudo analítico, observacional e com delineamento do tipo transversal, baseado na aplicação de questionário validado para uso em pesquisas epidemiológicas no Brasil em pessoas com 7 anos de idade ou mais¹⁵, o qual foi aplicado em alunos entre 7 a 18 anos de idade matriculados no ensino fundamental ou médio nas redes de ensino público de Imperatriz, MA. Por razões alheias à vontade dos pesquisadores, as escolas particulares, em sua totalidade, não permitiram que seus alunos fossem abordados.

Tal questionário, cujo detalhamento encontra-se na publicação original, foi desenvolvido através de questões que sugerem ou descartam anafilaxia e sua padronização foi realizada em pacientes que sabidamente apresentavam ou não o diagnóstico. Após várias análises, chegou-se ao modelo final deste instrumento com 10 questões e diversas sub-questões, sendo que cada uma delas apresenta um peso positivo ou negativo, de acordo com a maior ou menor probabilidade de se tratar ou não de anafilaxia. Os grupos foram comparados e através de curva ROC chegou-se a um escore de 28, que é um valor onde especificidade e sensibilidade atingem o melhor ponto, ou seja, questionários que somam 28 pontos ou mais apresentam grande chance de se tratar de anafilaxia (vide Anexo 1). Além desse instrumento padronizado, foi aplicado um outro questionário com questões que pudessem avaliar a população estudada com relação a suas características socio-demográficas e de saúde geral (Anexo 2). Ambos

os questionários foram entregues aos alunos com carta explicativa sobre o estudo e solicitando aos pais que preenchessem os mesmos, especialmente no caso de crianças entre 7 e 15 anos.

O tamanho da amostra foi calculado com base no intervalo de confiança de 95% e erro máximo admissível de 5% de um universo de 54.088 estudantes de acordo com o censo de 2014 do INEP¹⁷. Portanto, o tamanho da amostra foi de pelo menos 384 estudantes. Para tal, considerando a taxa aproximada de perda de 85% (TCLE não autorizado pelos pais, questionários incorretamente preenchidos e não devoluções dos questionários aos pesquisadores), foram abordados 720 escolares. A coleta dos dados foi realizada entre janeiro e abril de 2019. A pesquisa foi aprovada pelo conselho de ética em pesquisa da Fundação Universidade Federal do Maranhão, com o número do parecer de 3.051.937. A autorização para a realização da pesquisa foi fornecida pela Secretaria Municipal de Educação e pelo diretor de cada instituição de ensino. As escolas foram selecionadas de acordo com um plano de amostragem aleatória simples, sendo a cidade dividida em 4 macrorregiões, e em cada região, foram sorteadas em média 7 escolas, a fim de que a pesquisa alcançasse o território municipal homogeneamente. Sendo assim, foram sorteadas 30 escolas municipais de Imperatriz em um universo de 90 escolas listadas pela Secretaria Municipal de Educação.

Dentro de cada uma das 30 escolas, foram realizados sorteios aleatórios de duas turmas e, em cada turma sorteada, houve sorteios de 12 estudantes, contabilizando assim 24 indivíduos por escola e, consequentemente, 720 questionários aplicados. Em cada escola, os examinadores na presença de um representante da coordenação, explicaram sobre o questionário e a importância do estudo, bem como estimularam os escolares a discutir os detalhes de sua história clínica juntamente com os pais ou responsáveis, uma vez que os questionários eram levados para casa pelos alunos.

Após a devolução, os dados da amostra foram organizados em planilha eletrônica no *software* Microsoft Excel® 2010 e através de fórmula do próprio programa foi obtido o escore (soma dos pontos multiplicados por seus respectivos pesos). Para a comparação do grupo sem anafilaxia (aqui chamado de Grupo A) e com anafilaxia (Grupo B) foi aplicado o teste *t* de Student de diferenças de média através do *software* Stata.

Resultados

Dos 720 questionários entregues, foram devolvidos 380 (52,8%). Destes, apenas 294 questionários foram considerados válidos e se constituíram no total de instrumentos avaliados (n total), sendo que os 86 descartados estavam incompletos e/ou ilegíveis. Destes 294 questionários, 49% (n = 144) alegaram possuir pelo menos uma crise de alergia alguma vez na vida, e tiveram suas respostas avaliadas e pontuadas para efeito de escore. Os demais, que responderam nunca terem tido nenhuma crise alérgica, encerravam o questionário neste ponto, mas foram considerados no cálculo geral (vide abaixo). Após análise das respostas pontuadas através dos pesos correspondentes, obteve-se 17 questionários com escore de 28 ou mais (sugestivo de anafilaxia), o que corresponde a 5,78% em relação aos 294 questionários válidos. O detalhamento dos pacientes com anafilaxia é mostrado nas Tabelas 2 e 3.

Considerando estes 294 questionários, 37,1% (n = 109) foram do gênero masculino, e 62,9% (n = 185) do feminino. Quanto à faixa etária, 21,8% (n = 64) foram crianças entre 7 a 12 anos, e 78,2% (n = 230) adolescentes entre 13 a 18 anos.

O grupo dos 144 questionários que responderam apresentar pelo menos um tipo de alergia foi subdividido em Grupo A (escore < 28) e Grupo B (escore acima de 28) e foi feita comparação entre os caracteres sociodemográficos desses grupos. Não foi possível realizar comparação entre o grupo que respondeu que nunca teve qualquer reação alérgica e os demais, pois o número de questionários sociodemográficos respondidos pelos não alérgicos foi ínfimo, prejudicando a análise.

A Tabela 4 apresenta a comparação supra citada. Foram encontradas diferenças significativas quanto ao gênero, renda familiar, presença de tabagismo passivo e vacinação, onde o grupo B apresentou, respectivamente, predomínio do gênero feminino, maior renda familiar, maior índice de tabagismo passivo e vacinação completa.

Discussão

A anafilaxia é uma emergência médica e seus portadores devem ser identificados e orientados para se evitar um desfecho desfavorável em crises posteriores. Apesar de inquestionável o uso precoce de adrenalina e a orientação para o reconhecimento imediato dos sintomas, ainda há subdiagnóstico e subtratamento

tanto no Brasil como em outros países. Pesquisas para se estudar a prevalência ou incidência provêm de casuísticas diversas, difíceis de se comparar, como internações, base de dados de serviços públicos ou privados, dispensação de adrenalina, etc.¹⁸.

Aqui no Brasil são raras as pesquisas epidemiológicas para se entender melhor o comportamento da anafilaxia em nosso meio^{13,15}, e até onde os autores têm conhecimento este é o primeiro trabalho epidemiológico focando uma faixa populacional de uma cidade maranhense.

A utilização de questionários para pesquisas epidemiológicas conta com vários desafios, especialmente no que concerne ao nível de entendimento de quem está sendo entrevistado. Infelizmente, nossa população é pouco escolarizada e pode-se imaginar que há muitos analfabetos funcionais cuja capacidade de compreensão do texto é limitada. No atual estudo optou-se por realizar a pesquisa entre estudantes para minimizar tal problema, embora a pesquisa tenha incluído a faixa etária pediátrica, cujo questionário deveria ter sido preenchido pela família. É provável que a incapacidade funcional de se entender o que se pede através de um instrumento escrito explique o retorno de apenas 52,8% dos questionários e, do total devolvido, apenas 49% possam ter sido utilizados, pois os demais apresentavam graves problemas de inconsistência ou falta de preenchimento adequado e foram descartados. Note-se que 78,2% dos questionários foram preenchidos pelo próprio entrevistado(a), no caso, adolescentes, que provavelmente tiveram mais domínio sobre o instrumento em relação aos pais de crianças menores. Há que se pontuar, contudo, que mesmo entre estudantes, especialmente do ensino público no Brasil, o analfabetismo funcional ainda tem que ser considerado, o que torna um desafio pesquisas epidemiológicas utilizando questionários autoaplicados. Esta é uma limitação deste trabalho.

Apesar dos óbices na utilização de questionários populacionais, eles têm se mostrado úteis em várias áreas da Medicina e na Alergologia o estudo ISAAC é o mais conhecido^{19,20}. Nas pesquisas epidemiológicas com foco em anafilaxia, tais instrumentos também já foram utilizados. Na Austrália um entrevistador inquiria os pais por telefone utilizando questionário não padronizado, e o índice de anafilaxia foi de 0,59%. Os autores também encontraram dois terços dessas crianças sem uso de medicação de urgência no ambiente escolar²¹. Pesquisas populacionais utilizando-se entrevistador podem ser úteis, entretanto, colocam

Tabela 2

Questionários sugestivos de anafilaxia – pontuação de escore de sintomas

Questões					2	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	3.10	3.11	3.12	3.13	3.14	3.15	3.16	3.17	3.18	3.19	3.20	
Paciente	Iniciais	Gênero	Cor/raça	Idade	Pesos																					
					10	1	1	2	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	4	2	4	2	5
1	WSP	F	Pardo	14	1			1							1	1	1			1	1		1	1		1
2	MOC	F	Pardo	10	1	1	1		1	1	1				1	1	1	1		1						
3	IGMS	F	Negro	10	1		1	1	1	1	1				1	1	1						1			1
4	ALAR	F	Pardo	12	1	1	1	1	1	1	1				1	1	1									
5	ALAS	F	Negro	13	1					1	1			1			1					1	1			1
6	EAM	F	Pardo	15	1	1	1	1	1	1	1				1	1	1	1								
7	LM	F	Branco	15	1	1	1	1	1	1	1				1	1	1							1		
8	ETS	F	Branco	16	1	1	1	1	1	1	1				1	1	1	1	1		1					
9	ERSS	F	Branco	16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1						
10	FE	M	Pardo	16	1			1	1	1	1				1	1	1				1					
11	JSG	F	Pardo	16	1	1	1			1	1				1	1	1			1			1	1		1
12	RRSS	F	Pardo	16	1	1	1			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1						
13	ABA	F	Pardo	16	1			1		1	1			1		1	1	1	1	1				1		
14	GSV	F	Branco	16	1	1				1	1				1	1	1	1					1			
15	DVD	F	Branco	16	1	1	1	1	1						1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1
16	KAS	F	Branco	17	1										1	1	1	1	1	1	1	1				
17		M	Negro	18	1			1								1	0								1	

Paciente	Iniciais	Gênero	Cor/raça	Idade	Questões																					
					1	5	4	3	2	1	-8	0	2	4.5a	4.5b	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	8.1	8.7	8.8	8.10	Hym	Escore
					Pesos	1	5	4	3	2	1	-8	0	2	-4	1	1	1	-2	-5	1	-3	-5	0	6	
Paciente Iniciais Gênero Cor/raça Idade																										
1	WSP	F	Pardo	14										1		1					1				1	38
2	MCCC	F	Pardo	10					1					1		1					1				1	39
3	IGMS	F	Negro	10					1					1		1		1			1				1	38
4	ALAR	F	Pardo	12										1			1				1					28
5	ALAS	F	Negro	13										1		1					1					32
6	EAM	F	Pardo	15		1								1		1					1				1	34
7	LM	F	Branco	15										1		1					1					32
8	ETS	F	Branco	16			1								1		1				1	1			1	29
9	ERSS	F	Branco	16						1									1							41
10	FE	M	Pardo	16		1								1		1					1				1	30
11	JSG	F	Pardo	16			1							1		1					1				1	41
12	RRSS	F	Pardo	16						1				1				1			1				1	44
13	ABA	F	Pardo	16										1		1		1			1				1	29
14	GSV	F	Branco	16										1		1		1			1					28
15	DVD	F	Branco	16						1				1			1				1	1				39
16	KAS	F	Branco	17		1								1		1					1				1	44
17		M	Negro	18				1						1		1					1				1	30

Questões - vide Anexo 1 para maiores detalhes, 1 = resposta afirmativa, Hym = inseto *Hymenoptera*.

Obs.: Os detalhes do preenchimento do questionário encontram-se no Anexo I. O paciente 17 não se identificou.

Tabela 3

Questionários sugestivos de anafilaxia – questões descritivas

Número	Gênero	Idade	Escore	Causa provável	Número de episódios	Confirmação por teste ou exame	Tempo entre desencadeamento e reação
1	F	14	38	Ferroada de abelha	4 ou mais	Nega	Não relatado
2	F	10	39	Não identificado	2	Nega	Desconhece
3	F	10	38	Ferroada de formiga	2	Nega	2 horas
4	F	12	28	Dipirona	4 ou mais	Nega	Entre 5-30 minutos
5	F	13	32	Banana	1	Não respondido	Entre 5-30 minutos
6	F	15	34	Ferroada de formiga	1	Não respondido	Entre 5-30 minutos
7	F	15	32	Dipirona	4 ou mais	Nega	Entre 1 e 2 horas
8	F	16	29	Ferroada de inseto	3	Nega	Entre 30 e 60 minutos
9	F	16	41	Dipirona e ferroada de insetos	4 ou mais	Sim	Acima de 2 horas
10	M	16	30	Dipirona e ferroada de insetos	2	Nega	Não lembra
11	F	16	41	Abelha, leite e camarão	4 ou mais	Sim	Entre 5-30 minutos
12	F	16	44	Ferroada de inseto	2	Sim	Não lembra
13	F	16	29	Ferroada de abelha	1	Sim	Entre 30 e 60 minutos
14	F	16	28	Dipirona	3	Nega	Entre 1 e 2 horas
15	F	16	39	Látex	4 ou mais	Nega	Entre 1 e 2 horas
16	F	17	44	Dipirona e ferroada de formiga	3	Sim	Menos de 5 minutos
17	M	18	30	Ferroada de marimbondo	4 ou mais	Não respondido	Entre 5-30 minutos

mais uma variável que é a condução das respostas pela própria pessoa que aplica o questionário. Para se superar este problema, o instrumento deve ser apenas lido para o respondedor.

O presente estudo chegou a uma prevalência de 5,78%, que é semelhante ao que Gagete e cols. chegaram em Botucatu, SP (6,2%)¹⁵, e fica na média comparativamente a outros estudos sumarizados por Tejedor-Alonso e cols.²².

Chama a atenção, observando-se o grupo B referente aos pacientes portadores de anafilaxia, que a grande maioria referiu inseto (abelha, vespa ou formiga) como desencadeante. Isso pode ser explicado pelo fato de Imperatriz ser uma cidade do interior do Maranhão, onde a zona rural é próxima à urbana e há grande exposição das pessoas nessas áreas onde existe mais insetos himenópteros. Também se nota que os entrevistados 9, 10, 11 e 16 do grupo B referiram mais de um desencadeante, além das ferroadas de inseto. Pode ser que não

tenham entendido no enunciado da questão que poderia ser descrito mais de um desencadeante desde que relacionado à pior crise de alergia descrita no item 3 do questionário. Esse fato pode ter contribuído para o aumento do número de insetos como desencadeantes, já que é difícil saber se a reação anafilática mais grave não se deveu aos outros descritos, como dipirona (entrevistados 9, 10 e 16) e alimentos (camarão e leite, entrevistado 11). Como é pouco provável que todos esses desencadeantes tenham sido de fato os causadores de uma única crise, o mais provável é que os entrevistados tenham misturado vários suspeitos. Além disso, é algo notório que apenas cinco dos 17 respondedores do grupo B tenham procurado médico especialista para orientação e tratamento, mesmo após a referência de várias crises.

Com relação ao questionário sociodemográfico, os autores tentaram obter algum outro dado além da prevalência, alguma correlação com portadores de anafilaxia e fatores que sugerissem aspectos

relacionados com a hipótese da higiene²³. Apesar de ter havido diferença significativa com relação ao gênero, renda, vacinação e tabagismo, a casuística é pequena e não é possível chegar-se a uma conclusão mais segura.

A limitação de pesquisas como esta onde se utiliza um questionário é, como já comentado, a dificuldade na compreensão do enunciado por parte dos respondedores. Além disso, o questionário

utilizado neste estudo, apesar de validado, deve ser aferido em pesquisas posteriores convocando-se os entrevistados com possível diagnóstico de anafilaxia para confirmação, o que não foi feito no presente trabalho por fugir do escopo do estudo. Há que se considerar que o próprio critério diagnóstico para anafilaxia proposto por Sampson e cols.² teve especificidade de aproximadamente 80%³, ou seja, todos os questionários feitos a partir desses critérios

Tabela 4

Diferenças entre os grupos A e B

	Diferenças de média entre o Grupo A (n = 127) e o Grupo B (n = 17)			
	Média Grupo A	Média Grupo B	Diferença	Erro padrão
Gênero = feminino	0,66	0,88	- 0,221 ^a	0,119
Raça/cor = branco	0,32	0,35	- 0,030	0,122
Raça/cor = pardo	0,53	0,47	0,057	0,130
Raça/cor = negro	0,13	0,18	- 0,043	0,090
Idade	14,56	14,82	- 0,264	0,714
Pessoas na casa: menos de 3	0,24	0,29	- 0,050	0,113
Pessoas na casa: 4 a 5	0,55	0,53	0,022	0,162
Pessoas na casa: 6 ou mais	0,17	0,18	- 0,011	0,097
Água	0,94	1,00	- 0,055	0,056
Luz	0,93	1,00	- 0,071	0,063
Renda: até 1 salário-mínimo	0,24	0,24	0,001	0,110
Renda: até 1-3 salários-mínimos	0,39	0,41	- 0,018	0,127
Renda: mais de 3 salários-mínimos	0,03	0,18	- 0,145 ^b	0,055
Renda: não informa	0,26	0,18	0,083	0,112
Animais: dentro	0,39	0,47	- 0,077	0,127
Animais: fora	0,20	0,18	0,020	0,103
Animais: não informa	0,07	0,00	0,071	0,063
Fumo ativo	0,02	0,00	0,016	0,030
Fumo passivo	0,11	0,29	- 0,184 ^c	0,087
Pré-natal: mãe fumou	0,06	0,06	0,004	0,063
Pré-natal: teve pré-natal	0,76	0,94	- 0,177 ^a	0,106
Pré-natal: teve problemas	0,06	0,06	- 0,004	0,060
Parto normal	0,54	0,53	0,014	0,130
Parto cesárea	0,35	0,41	- 0,065	0,124
Amamentação até 6 meses	0,62	0,53	0,093	0,127
Vacinação completa	0,76	1,00	- 0,236 ^c	0,104
Vacinação incompleta	0,11	0,00	0,110	0,076
Doenças associadas	0,09	0,00	0,087	0,069
Outros membros alérgicos	0,45	0,65	- 0,198	0,129

^a p-valor ≤ 0,1; ^b p-valor ≤ 0,01; ^c p-valor ≤ 0,05.

SM = salário mínimo.

serão mais sensíveis que específicos, o que poderia ocasionar uma taxa de diagnóstico acima da real.

Apesar disso, estudos populacionais sobre epidemiologia da anafilaxia são imprescindíveis para dar-se visibilidade a pacientes portadores dessa doença no Brasil, especialmente considerando as dificuldades de se avaliar sua prevalência através de outras formas, devido às peculiaridades inerentes a um sistema de saúde misto (público e privado) e com várias falhas de registro.

Concluindo-se, as taxas de anafilaxia entre estudantes acima de sete anos da rede pública de Imperatriz do Maranhão são similares a outras partes do país e do mundo. Novas pesquisas epidemiológicas são de grande importância para se elucidar o real impacto que a anafilaxia tem sobre a população brasileira. É provável que seja em virtude da falta de dados nacionais que o país não conte ainda com a principal medicação para tratamento da anafilaxia, a adrenalina autoinjetável.

Anexo 1 - Questionário padronizado

IDENTIFICAÇÃO DO(A) ENTREVISTADO(A) SE CRIANÇA OU ADOLESCENTE ENTRE 7 E 16 ANOS, FAVOR SER RESPONDIDO POR UM ADULTO

Nome e sobrenome (apenas as letras iniciais): _____

Data nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Sexo: () M () F

Cor/Raça: () Branco () Negro () Pardo () Índio

Profissão: _____ Estudante: ()

Questão	Peso
1. O(a) entrevistado(a) já teve pelo menos uma crise de alergia alguma vez na vida? (Por exemplo: alergia por poeira, por comida, por remédios, asma ou bronquite, alergia na pele, alergia no nariz, etc.) Não/não sei () Fim da entrevista. Sim () Por favor, responda as próximas questões. Comentário: Essa questão define quem responderá ou não o questionário.	0
2. Qual foi o diagnóstico (nome da doença) que o(a) médico(a) deu para a crise de alergia do(a) entrevistado(a)? (Pode escolher mais de uma opção) 2.1) Asma ou bronquite () 2.2) Rinite (alergia no nariz) ou sinusite ou alergia a poeira () 2.3) Dermatite ou Eczema () 2.4) Urticária () 2.5) Edema de glote, fechamento da garganta por alergia, choque anafilático, urticária gigante ou anafilaxia () 2.6) Alergia alimentar (alergia a leite, APLV, alergia a ovo, alergia a camarão, alergia por qualquer outro alimento) () 2.7) Alergia por medicamentos (remédios), como antibióticos, analgésicos, anestésicos, etc. () 2.8) Alergia a insetos, como abelha, vespa, formiga, etc. () 2.9) Outro () Qual? _____ 2.10) Não sei ou nunca consultei médico para isso () Comentário: Essa questão valoriza o diagnóstico médico e considera-se que pode ser anafilaxia os subitens de 4 a 8 e o 9, dependendo da resposta.	10

Continuação:

Se você marcou os itens de 2.4 a 2.8 pedimos que responda as próximas questões baseado(a) nesses problemas.

Ou seja, mesmo que você tenha marcado também alguma outra alternativa, pedimos que nos aponte a seguir quais os sintomas da pior crise de urticária ou inchaço alérgico ou edema de glote (fechamento da garganta alérgico) ou crise anafilática, ou alergia alimentar ou alergia por remédios ou alergia por insetos que o(a) entrevistado(a) já teve.

• Se você NÃO marcou os itens de 2.4 a 2.8 responda baseado(a) na pior crise que o(a) entrevistado(a) já teve das outras doenças alérgicas marcadas.

Anexo 1 - Questionário padronizado (continuação)

Questão	Peso
3. Entre os sintomas da lista abaixo, quais os que ocorreram durante a pior crise de alergia? Não junte os sintomas de várias crises! Por exemplo, a pessoa pode ter tido num dia uma crise de falta de ar e noutro dia uma crise de vermelhão. Lembre-se da pior crise de alergia que o(a) entrevistado(a) já teve e fale somente sobre ela. Anote SIM, NÃO ou NÃO SABE/NÃO LEMBRA. Para “QUAIS” escreva sua resposta. Durante a pior crise alérgica o(a) entrevistado(a) apresentou: 3.1) Vermelhão no rosto e pescoço SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 1 3.2) Vermelhão em outras partes do corpo SIM () Quais? _____ NÃO () Não sabe/não lembra () 1 3.3) Coceira no couro cabeludo SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 2 3.4) Coceira em outras partes do corpo SIM () Quais? _____ NÃO () Não sabe/não lembra () 1 3.5) Inchaço nos olhos SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 3 3.6) Inchaço nos lábios SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 3 3.7) Inchaço de língua SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 3 3.8) Inchaço nos genitais (partes íntimas) SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 3 3.9) Inchaço em outras partes do corpo SIM () Quais? _____ NÃO () Não sabe/não lembra () 3 3.10) Urticária (manchas vermelhas e salientes na pele, como grandes picadas de inseto, que coçam muito) SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 3 3.11) Dificuldade para respirar, e/ou tosse, e/ou chiado no peito SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 1 3.12) Palidez (pessoa ficou “branca”, sem cor) SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 1 3.13) Arroxamento de extremidades (unhas, lábios, orelhas) SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 4 3.14) Dificuldade para falar e/ou alteração de voz ou choro, como voz rouca ou choro rouco ou voz fraca ou choro fraco SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 2 3.15) Dificuldade para engolir SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 4 3.16) Dificuldade para pensar (ou “cabeça estranha”, “vista escura”, “sensação de sumir os sentidos”) SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 2 3.17) Perda de consciência ou desmaio SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 5 3.18) Cólicas ou dor de barriga SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 1 3.19) Vômitos SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 3 3.20) Perda de urina ou fezes sem querer SIM () NÃO () Não sabe/não lembra () 4 3.21) Outros sintomas SIM () Quais? _____ NÃO () Não sabe/não lembra () 1 3.22) Quanto tempo levou do início dos sintomas até a piora total, ou seja, até a crise completa, com todos os sintomas acima? menos de 5 minutos 5 entre 5 e 30 minutos 4 entre 30 minutos e 2 horas 3 entre 2 e 8 horas 2 entre 8 e 24 horas 1 acima de 24 horas -8 não sabe/não lembra 0 As próximas questões referem-se a tratamento e evolução Quando há indicação que tratamento e evolução foram compatíveis com anafilaxia. (Exemplo: paciente teve que ser atendido em pronto atendimento, recebeu medicação parenteral, ficou em observação). 2 Quando há indicação que o tratamento e evolução não são compatíveis com anafilaxia (Consideramos nesse caso todos que receberam medicação apenas em casa, ou não lembram de ter ido ao pronto atendimento). -4 Quando há dúvidas se o tratamento e evolução são compatíveis com anafilaxia (por exemplo, pessoa vai ao pronto atendimento e recebe apenas inalação ou medicação oral ou não lembra o que ocorreu no hospital). 0 4. O que aconteceu em seguida? (Marcar apenas uma opção considerando a pior crise de alergia que você descreveu na questão número 3) 4.1) A crise passou sozinha, sem necessidade de medicação. () Se você marcou esse item, vá direto para a questão 6. 4.2) Foi usado remédio na hora que a crise ocorreu e ela passou sem necessidade de procurar ajuda médica () Qual (quais) remédio(s) foi (foram) usado(s)? _____ Se você marcou esse item, vá direto para a questão 6. 4.3) Entrevistado(a) teve que receber atendimento de urgência, em Pronto-Socorro ou Clínica ou Centro de Saúde ou Ambulatório Médico ou Hospital () Qual(quais) medicamento(s) foi(foram) usado(s)? Via oral/pela boca () Intramuscular/no músculo () Endovenoso/na veia () Inalação () Subcutâneo () Não sabe/não lembra ()	

Anexo 1 - Questionário padronizado (continuação)

Questão	Peso
5. E depois o que ocorreu? (Marcar apenas uma opção considerando a pior crise de alergia que você descreveu na questão número 3)	
5.1) Entrevistado(a) melhorou depois do atendimento inicial e teve alta da Emergência.	
5.2) Entrevistado(a) teve que ficar em observação por mais de 24 horas ou foi internado(a) ()	
5.2) Entrevistado(a) teve que ir para a UTI (Unidade de Terapia Intensiva) ()	
5.3) Outro () O que?	
5.4) Não sabe/não lembra ()	
6. Em quanto tempo o(a) entrevistado(a) voltou ao normal após a crise mais grave?	
(Marcar apenas uma opção considerando a pior crise de alergia que você descreveu na questão número 3)	
Menos de 12 horas	1
Entre 12 e 24 horas	1
Entre 24 e 72 horas	1
Entre 3 e 7 dias	-2
Mais de 1 semana	-5
Não sabe, não lembra	0
7. Quantas reações alérgicas já aconteceram (incluindo essa mais grave e as outras semelhantes a essa)?	
(Marcar apenas uma opção) 1 () 2 () 3 () 4 ou mais ()	
Essa questão é apenas descritiva e não é computada no escore.	
8. O que desencadeou a pior crise de alergia do(a) entrevistado(a)? (Pode marcar mais de 1 item mas só se tiver relação com a pior crise de alergia que você descreveu na questão número 3)	(*)
8.1) Alimento () Qual(quais)?	(*)
8.2) Medicamento () Qual (quais)?	(*)
8.3) Ferroada de inseto () Que inseto?	(*)
8.4) Látex /borracha (por exemplo: luvas, bicos de chupeta e mamadeira, balões de festa, etc.) ()	6 (**)
8.5) Exercício físico ()	(*)
8.6) Cirurgia ou procedimento médico, no dentista ou clínica para exames () Que tipo de cirurgia ou procedimento?	(*)
8.7) Poeira, ácaros, mofo, pelo de animais, pólen de plantas e/ou mudança do clima ()	-3
8.8) Emocional ()	-5
8.9) Outro () Qual (quais)?	(*)
8.10) Não sabe/não lembra ()	0
(*)	
Nessa questão cada desencadeante assinalado com (*) valem 1 ponto de forma não cumulativa, ou seja, se a pessoa refere que o desencadeante foi alimento MAIS atividade física ela ganhará 1 ponto apenas.	
(**)	
Em razão de as anafilaxias mais graves durante a elaboração do questionário terem sido as causadas por insetos himenópteros e por justamente serem elas sintomáticas (por exemplo, de acordo com os autores, casos de parada cardiorrespiratória, ou convulsão, sem nenhum outros sintoma, o que reduziria o escore causando um falso-negativo), esse desencadeante recebe pontuação diferenciada.	
As demais questões a partir desse ponto são apenas descritivas e não entram no escore.	
Se você marcou a opção 8.10 – final do questionário. Se marcou as opções de 8.1 a 8.9, responda:	
9. Esse(s) desencadeante(s) (o que provocou a pior crise de alergia) foi (foram) confirmado(s) por médico(a) através de exames e/ou testes alérgicos? (Marcar apenas uma opção considerando a pior crise de alergia que você descreveu na questão número 3)	
SIM () NÃO () Não sabe/não lembra ()	
10. Quanto tempo após a exposição a esse(s) desencadeante(s) a crise alérgica começou?	
(Marcar apenas uma opção considerando a pior crise de alergia que você descreveu na questão número 3)	
Menos de 5 minutos ()	
Entre 5 e 30 minutos ()	
Entre 30 e 60 minutos ()	
Entre 1 e 2 horas ()	
Acima de 2 horas (). Quanto tempo? _____	
Não sabe/não lembra	

Anexo 2 - Questionário sociodemográfico

Atenção: esses dados são sigilosos. Por favor, responda e coloque junto com o outro questionário do(a) entrevistado(a). Obrigado!

1. Quantas pessoas moram na residência, incluindo o(a) entrevistado(a) e todos os agregados (avós, tios, empregada, etc). Qual a idade das pessoas?

2. A casa onde o(a) entrevistado(a) reside tem os seguintes itens:
() água encanada
() energia elétrica
() número de quartos: _____
() número de banheiros: _____
3. Renda familiar aproximada: _____
4. Tem animais no domicílio?
() Sim, mas apenas fora de casa
() Sim, eles entram em casa, mas não no quarto
() Sim, e eles habitam o quarto do(a) entrevistado(a)
Que animais são e quantos são? _____
() Não temos animais
5. Tem fumante na casa? () Não () Sim. Quantos? _____ eles fumam dentro da casa? ()
O entrevistado(a) é fumante. Fuma _____ cigarros/dia há _____ anos.
6. Mãe fumou durante a gravidez? Se sim, quantos cigarros/dia?

7. Mãe do entrevistado(a) fez pré-natal? () Não () Sim.
Teve algum problema diagnosticado pelo obstetra que fez o pré-natal? () Não () Sim.
Qual? _____
8. Como o entrevistado(a) nasceu?
() parto normal () cesárea. Indicação: _____
() Nasceu no tempo certo () Foi prematuro. De quanto tempo? _____
Teve algum problema nos primeiros 30 dias de vida?
9. Foi amamentado(a) com leite materno exclusivo (sem outros tipos de leite)? Quanto tempo? _____

10. O(a) entrevistado(a) recebeu todas as vacinas?
() Sim, somente as do Posto de Saúde
() Sim, as que são dadas no Posto e também outras de clínicas particulares
() A carteira de vacinação está incompleta
() Nunca recebeu vacinação
11. Com que idade o(a) entrevistado foi para escolinha ou berçário? _____
12. Quantas vezes o(a) entrevistado(a) já usou antibiótico na vida (aproximadamente)? _____
13. Já teve alguma infecção grave (que precisou internação)? () Não
() Sim. Qual? _____ Com que idade? _____
14. O(a) entrevistado(a) é portador(a) de alguma doença? () Não () Sim. Qual? _____
Faz algum tratamento médico? () Não () Sim
Se sim, quais medicamentos utiliza de forma contínua (diariamente)? _____
15. Outros membros próximos da família são portadores de doenças alérgicas (asma, bronquite, rinite ou qualquer outra alergia)?
Por favor, descreva para cada um.
Avós maternos: _____
Avós paternos: _____
Mãe: _____
Pai: _____
Irmão(s): _____

Obrigado pelas respostas!

Referências

- Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein L, Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:483-524.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *Ann Emerg Med*. 2006;47:373-80.
- Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):748-52.
- Samant SA, Campbell RL, Li JT. Anaphylaxis: diagnostic criteria and epidemiology. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(2):115-9.
- Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
- Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:434-42.
- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1018-9.
- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005;60(4):443-51.
- Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):434-42.
- Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, Levy Y, Segal N, Lagovsky I, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):172-7.
- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, Sauver St. JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: A report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1161-5.
- Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nuruazzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:387-93.
- Bernd LAG, Fleig F, Alves MB, Bertozzo R, Coelho M, Correia J, et al. Anafilaxia no Brasil: Levantamento da ASBAI. *Rev bras alerg imunopatol*. 2010;33:190-8.
- Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduoso LR, Bernd LA; Latin American Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):943-7.
- Gagete E, dos Santos LD, de Pontes LG, Castro FM. Who has anaphylaxis in Brazil? Validation of a questionnaire for population studies. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):40.
- Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE [Internet]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ma/imperatriz.html>. Acessado em: 04/02/2021.
- Brasil, Ministério da Educação [site da internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/inep/pt-br/areas-de-atuacao/pesquisas-estatisticas-e-indicadores/censo-escolar>. Acessado em: 04/02/2021.
- Silva EGM, Castro FF. Epidemiologia da anafilaxia. *Braz J Allergy Immunol*. 2014;2(1):21-7.
- 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;8:483-91.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Nasnitz 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;82:341-6.
- Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2000;36:36-40.
- Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of anaphylaxis: contributions from the last 10 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:163-75.
- Alexandre-Silva GM, Brito-Souza PA, Oliveira ACS, Cerni FA, Zottich U, Pucca MB. The hygiene hypothesis at a glance: Early exposures, immune mechanism and novel therapies. *Acta Trop*. 2018;188:16-26.

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

Correspondência:
Cayo Fernando de-Araújo-Sousa
E-mail: cayo89@gmail.com

Anafilaxia ao ácido poli-L-láctico

Poly-L-lactic acid anaphylaxis

Gil Bardini-Alves¹, Natália Dal-Pizzol¹, Aline Vieira-Scarlatelli-Lima-Bardini¹

RESUMO

Paciente feminina, 47 anos, previamente hígida, apresentou reação anafilática associada ao uso do ácido poli-L-láctico (PLLA). Imediatamente após a administração do bioestimulador, a paciente referiu edema de face que evoluiu para urticária generalizada, edema em membros inferiores e tremores. Posteriormente, apresentou edema de língua e dificuldade para falar. Teste de puntura com extratos de PLLA na concentração pura 1:1 e testes intradérmicos na diluição 1:10 e 1:100 mostrou-se positivo. Paciente negou cofatores no dia do procedimento e alergias prévias. O presente artigo descreve o primeiro caso da literatura de anafilaxia ao PLLA, onde se discute aspectos da reação anafilática e exames usados para o diagnóstico.

Descritores: Anafilaxia, urticária, hipersensibilidade a drogas, angioedema, fármacos dermatológicos.

ABSTRACT

A previously healthy 47-year-old woman had an anaphylactic reaction caused by poly-L-lactic acid (PLLA). Immediately after the administration of the biostimulating agent, the patient reported facial edema, which progressed to generalized urticaria, lower extremity edema, and tremors. Then she had tongue edema and difficulties to talk. A prick test with pure PLLA extracts (1:1) and intradermic tests (1:10 and 1:100 dilutions) were positive. The patient denied cofactors on procedure day as well as previous allergies. This is the first case report of anaphylaxis due to PLLA and includes a discussion of aspects of the anaphylactic reaction and tests that were used to provide the diagnosis.

Keywords: Anaphylaxis, urticaria, drug hypersensitivity, angioedema, dermatologic agents.

Introdução

A anafilaxia é definida como uma reação de hipersensibilidade aguda, de rápida evolução, grave e potencialmente fatal. Na maioria das vezes é uma reação mediada por IgE e ocorre em pessoas previamente sensibilizadas quando são expostas novamente ao antígeno sensibilizador. Ela causa repercussões multissistêmicas, que incluem o envolvimento de pele e mucosas (cerca de 90% dos episódios), aparelho respiratório (40 a 60%), trato gastrointestinal (25 a 30%), sistema cardiovascular (30 a 35%) e sistema nervoso central (10 a 15% dos episódios)¹.

O diagnóstico da anafilaxia é, eminentemente, clínico, sendo altamente provável quando um dos três critérios descritos na Tabela 1 é preenchido². A suspeita clínica e a identificação da etiologia são fundamentais para o manejo adequado dos pacientes durante episódio agudo, variando conforme idade e, sobretudo, local onde a reação ocorre. Para confirmação da etiologia, podem ser necessários exames complementares como dosagem da IgE específica, teste por puntura ou provocação. Mesmo com a baixa incidência de reações sistêmicas aos testes cutâ-

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

Submetido em: 20/09/2020, aceito em: 11/07/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):291-4.

neos³, deve-se sempre avaliar o risco e o benefício antes de realizá-los.

O tratamento de primeira escolha para reação anafilática é a administração precoce de adrenalina intramuscular (1 mg/mL em adultos e 0,01 mg/kg em crianças). Medidas de segunda linha incluem fluidoterapia endovenosa, β_2 -agonistas, corticoterapia, uso de anti-histamínicos e medidas gerais, como posicionar o paciente em decúbito dorsal com membros inferiores elevados (Trendelenburg) e a oxigenoterapia⁴.

A aplicação de preenchedores faciais, como o ácido hialurônico, o polimetilmetacrilato (Bellafill®), substâncias à base de hidroxilapatita de cálcio (Radiesse®) e o ácido poli-L-láctico (Sculptra®) é amplamente utilizada atualmente na abordagem terapêutica do rejuvenescimento. O ácido poli-L-láctico (PLLA) é um novo procedimento dermatológico usado para tratamento e prevenção da lipoatrofia e do envelhecimento facial. Trata-se de um polímero biocompatível, reabsorvível e imunologicamente inerte, que age estimulando a produção de fibroblastos e, conseqüentemente, de fibras de colágeno, aumentando a tensão da pele e levando à atenuação dos sulcos, rugas e marcas de expressão⁵. O ácido é totalmente eliminado do organismo em

aproximadamente 18 meses⁶. As reações adversas mais comuns relacionadas ao PLLA são no local de injeção do produto⁷. No entanto, há descrição de um relato de caso de amaurose⁸ e um de angioedema⁹ após aplicação do Sculptra®.

O objetivo deste artigo foi relatar um caso de reação anafilática associada ao uso de ácido poli-L-láctico e correlacionar com dados da literatura.

Relato de caso

Paciente feminina, previamente hígida, 47 anos vem à consulta referindo, há cinco semanas, reação anafilática após primeiro procedimento com PLLA. Para o procedimento, foi utilizado lidocaína 2% e clorexidina 2% além do bioestimulador de colágeno. Imediatamente após a administração, a paciente referiu edema em face, que evoluiu para urticária generalizada, edema em membros inferiores e tremores. Paciente foi medicada com prednisolona oral e betametasona intramuscular, evoluindo com edema de língua e dificuldade para falar. Paciente, então, foi encaminhada ao pronto atendimento sendo administrada dexametasona endovenosa, adrenalina e prometazina intramuscular, evoluindo com melhora clínica e alta com prednisolona oral.

Tabela 1

Critérios para o diagnóstico de anafilaxia

1. Início agudo da doença (minutos ou horas) com envolvimento da pele, mucosas ou ambos (como urticária generalizada, prurido facial, edema de lábios...), e pelo menos um dos seguintes:
 - a) Pressão arterial reduzida ou sintomas associados de disfunção orgânica (hipotonia, síncope, incontinência...);
 - b) Comprometimento respiratório (dispneia, sibilos, estridor, hipoxemia...).
2. Dois ou mais dos seguintes sintomas ocorrendo rapidamente após exposição a um alérgeno provável:
 - a) Envolvimento de pele e mucosas;
 - b) Comprometimento respiratório;
 - c) Pressão arterial reduzida ou sintomas associados de disfunção orgânica;
 - d) Sintomas gastrointestinais persistentes.
3. Queda aguda da pressão arterial após exposição a um alérgeno conhecido:
 - a) Lactentes e crianças: PA sistólica baixa, conforme a idade do paciente, ou uma queda na PA sistólica basal maior que 30%;
 - b) Adultos: PA sistólica menor que 90 mmHg ou queda maior que 30% na PA sistólica basal.

Paciente negava cofatores (exercício físico, uso de anti-inflamatórios e ingestão de bebidas alcoólicas) no dia do procedimento, bem como, alergias prévias e uso regular de medicações.

Os exames laboratoriais de dosagem de triptase sérica, hemograma, dosagem de IgE específica para clorexidina e látex estavam normais. Procedeu-se, então, à realização do teste cutâneo por puntura (*prick test*) com extratos de PLLA e lidocaína 2% sem vasoconstrictor, ambos em sua forma pura (não diluídos). O resultado do *prick-test* para PLLA evidenciou-se positivo (pápula 4x4 mm e eritema 15x15 mm) e negativo para lidocaína (Figura 1). O teste de provocação cutânea com luva de látex (*use-test*) foi negativo.



Figura 1

Resultado positivo do *prick test*, com pápula de 4x4 mm e eritema de 15x15 mm, e negativo para lidocaína. Mesmo com a baixa incidência de reações sistêmicas aos testes cutâneos, deve-se sempre avaliar o risco *versus* o benefício antes de realizá-los

Por não haver um teste cutâneo padronizado para PLLA, foi optado por realizar teste intradérmico nas diluições 1:10 e 1:100 para confirmar os achados encontrados no *prick test*. O teste foi positivo (incremento de 3 mm além da pápula inicial associado a um eritema maior que 20 mm de diâmetro) em ambas diluições (Figura 2). O teste intradérmico para lidocaína nas diluições 1:10 e 1:100 e o controle negativo com solução salina 0,9% foram negativos.

O mesmo teste cutâneo com PLLA foi negativo quando realizado em outros dois pacientes controles que já haviam utilizado anteriormente a substância sem relato de reações alérgicas.

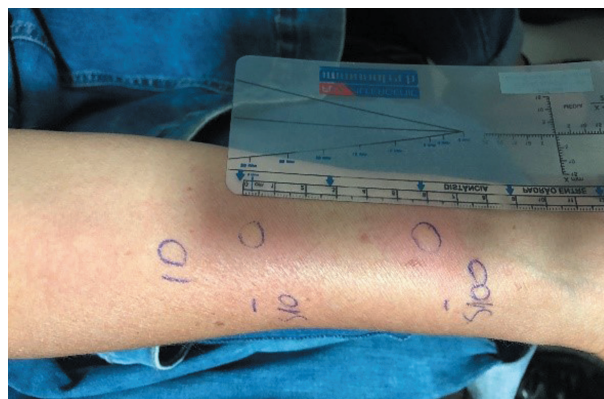


Figura 2

Teste intradérmico positivo nas diluições 1:10 e 1:100 de PLLA, com incremento de 3 mm além da pápula inicial associado a um eritema maior que 20 mm de diâmetro em ambas diluições

Diante da história clínica compatível e resultados dos exames, a conclusão é que se trata de uma reação anafilática secundária ao PLLA.

Discussão

Os preenchimentos injetáveis estão aumentando em popularidade como uma opção pouco invasiva para pacientes que buscam o rejuvenescimento facial. Nos Estados Unidos, a procura por procedimentos cosméticos minimamente invasivos aumentou 48% de 2009 para 2019¹⁰. O risco de reações adversas ao seu uso varia conforme a substância utilizada e o local de aplicação. Nos preenchimentos à base de ácido hialurônico, que atualmente são os mais utilizados, infecção e inchaço são as complicações mais comumente relatadas¹¹. Complicações graves como cegueira e necrose da pele estão mais relacionadas à aplicação de hidroxilapatita de cálcio (Radiesse®)¹¹; além disso, um caso de anafilaxia com prurido difuso, urticária, edema facial e edema de glote após a aplicação dessa substância também já foi relatado¹².

O PLLA possui reações adversas mais frequentemente na região de injeção do produto e incluem reiteradamente pápulas e nódulos apenas palpáveis, mas não visíveis^{7,11}. Os nódulos também são a complicação mais comum em longo prazo, tendo geralmente resolução espontânea em 24 meses¹³. Outras reações locais menos comuns são equimoses, hematomas, edema e granulomas⁷. Como complicações graves, um caso de amaurose⁸ e um caso de angioedema⁹ após PLLA já foram descritos. No presente trabalho, apresentamos um provável quadro

de reação anafilática ao ácido poli-L-láctico que, até o momento, não há relatos na literatura.

Na paciente descrita a anafilaxia apresentada foi IgE mediada, já que os resultados dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para a substância foram positivos. Foi optado por realizar o teste cutâneo diagnóstico, visto que incidência de reações sistêmicas aos testes cutâneos é baixa³ e o risco de a paciente ter outra reação anafilática pelo contato com a substância sensibilizadora durante a vida é muito maior. Com isso, visto não haver um teste cutâneo padronizado para PLLA, foi realizado o teste intradérmico com duas diluições diferentes associado ao teste controle em duas pessoas saudáveis. A paciente negava procedimentos prévios utilizando PLLA, portanto, podemos inferir que outra substância provocou a sensibilização. O Sculptra® é apresentado na forma de pó liofilizado e contém micropartículas de PLLA, que é produzido a partir da fermentação do ácido láctico no milho, manitol não pirogênico e croscarmelose sódica⁷. Ambas substâncias são amplamente usadas pela indústria farmacêutica e podem ter causado a sensibilização primária.

Como se trata do primeiro caso descrito de anafilaxia ao PLLA, futuros trabalhos são necessários para avaliar qual foi o mecanismo de sensibilização, tendo como hipóteses: outro componente presente no bioestimulador ou sensibilizações cruzadas com outros alérgenos.

Referências

1. Lockey RF, Kemp SF, Lieberman PL, Sheikh A. Anaphylaxis. in: Pawankar R, Canonica GW, Holgate S, Lockey R, Blaiss M (eds). World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy. Update 2013. WAO; 2013. p.48-53.
2. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:391-7.
3. Bernd LA, Solé D, Pastorino AC, Prado EA, Castro FFM, Rizzo MC, et al. Anafilaxia: guia prático para manejo. Rev bras alerg imunopatol. 2006;29(6):283-91.
4. Sarinho ECS, Chong Neto HJ, Antunes AA, Pastorino AC, Porto Neto AC, Kuschner FC, et al. Guia Prático de Atualização em Anafilaxia - Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro: SBP;2016.
5. Lowe NJ. Optimizing poly-L-lactic acid use. J Cosmet Laser Ther. 2008;10(1):43-6.
6. Rendon MI. Long-term aesthetic outcomes with injectable poly-L-lactic acid: observations and practical recommendations based on clinical experience over 5 years. J Cosmet Dermatol. 2012;11(2):93-100.
7. Santos CAM Filho, Santos TC, Juberto Rodrigues AP, Gonzaga da Cunha M. Ácido poli-láctico: um agente bioestimulador. Surg Cosmet Dermatol. 2013;5(4):345-50.
8. Roberts SA, Arthurs BP. Severe visual loss and orbital infarction following periorbital aesthetic poly-L-lactic acid (PLLA) injection. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2012;28(3):e68-70.
9. Guardiani E, Davison SP. Angioedema after treatment with injectable poly-L-lactic acid (Sculptra). Plast Reconstr Surg. 2012;129(1):187e-189e.
10. American Society of Plastic Surgeons:2009 Plastic Surgery Statistics Report [Internet]. Disponível em: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2009/plastic-surgery-statistics-full-report-2009.pdf>.
11. Rayess HM, Svider PF, Hanba C, Patel VS, DeJoseph LM, Carron M, et al. A Cross-sectional Analysis of Adverse Events and Litigation for Injectable Fillers. JAMA Facial Plast Surg. 2018;20(3):207-14. doi: 10.1001/jamafacial.2017.1888.
12. Cohen JC, Reisacher W, Malone M, Sulica L. Severe systemic reaction from calcium hydroxylapatite vocal fold filler. Laryngoscope. 2013;123(9):2237-9. doi: 10.1002/lary.23762.
13. Ledon JA, Savas JA, Yang S, Franca K, Camacho I, Nouri K. Nódulos inflamatórios após o uso de preenchimento de tecido mole: uma revisão dos agentes causadores, patologia e opções de tratamento. Am J Clin Dermatol. 2013;14(5):401-11.

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

Correspondência:
Gil Bardini-Alves
E-mail: gilbardini@yahoo.com.br

Occupational rhinoconjunctivitis to cyclamen: A case report

Rinoconjuntivite ocupacional a cyclamen - Caso clínico

Cristiana Sofia Ferreira¹, José Ferreira¹, Bartolomé Borja², Arminda Guilherme¹

ABSTRACT

Cyclamen is a plant belonging to the *Primulaceae* family, widely used as an indoor ornamental flowering plant. Occupational allergy to cyclamen has been occasionally described in the current literature. The authors intend to report the case and diagnostic approach of a suspected occupational cyclamen allergy.

Keywords: Rhinitis, allergy, cyclamen, occupational exposure.

RESUMO

O ciclame é uma planta pertencente à família *Primulaceae*, amplamente utilizada como planta ornamental de interior. A alergia ocupacional ao ciclame raramente foi descrita na literatura. Os autores pretendem descrever um caso e abordagem diagnóstica de uma suspeita de alergia ocupacional ao ciclame.

Descritores: Rinite, alergia, ciclame, exposição ocupacional.

Introduction

Cyclamen is a plant belonging to the *Primulaceae* family, widely used as an indoor ornamental flowering plant. Occupational allergy to cyclamen has been occasionally described in the current literature. The authors intend to report the case and diagnostic approach of a suspected occupational cyclamen allergy.

Case report

A 55-year-old woman with an atopic history was referred to our allergy department for work-related rhinoconjunctivitis. She had been working as a flower cultivator in floral industry with various kinds of flowers for the past 16 years. During the past 7 years, she had developed nasal obstruction, rhinorrhea, sneezing, and itching. Symptoms occurred from autumn to spring, mainly during cyclamen blooming season,

and improved over weekends and holidays. Physical examination revealed swollen, pale nasal mucosa and turbinates, but it was otherwise unremarkable. Skin prick tests with a standard panel of inhalant allergens (tree and grass pollen, house dust mites, dog and cat dander, and molds) were positive for grass pollen, *Cynodon dactylon*, mugwort pollen, plane tree pollen, birch pollen (Roxall®, Spain), and *Alternaria alternata*. Prick-by-prick tests to cyclamen pollen, petal, and leaf showed positive results to pollen (15 × 13 mm). Tests with the same allergens were performed in two control subjects, with negative results. Basic pulmonary function testing (spirometry) was performed, with normal results (forced expiratory volume in one second > 80%).

Protein extracts from cyclamen leaf, flower, and pollen were prepared by delipidization, homogenization

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

2. R&D Department, Roxall - Bilbao, Bilbao, Espanha.

Submitted: 04/06/2021, accepted: 04/20/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):295-7.

in phosphate-buffered saline (15% W/V) (50 mM phosphate buffer, 100 mM NaCl, pH 7.5), dialyzation against distilled water, and lyophilization. Serum total immunoglobulin E (IgE) was 3037 kU/L, and specific IgE (ImmunoCAP, ThermoFisher Scientific, Phadia AB, Uppsala, Sweden) was 12.1 kUA/L against grass pollen, 7.35 kUA/L against *C. dactylon* pollen, 35.7 kUA/L against mugwort pollen, 6.77 kUA/L against birch pollen, and 11.6 kUA/L against plane tree pollen.

Sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) and immunoblotting were performed in reducing conditions (with 2-mercaptoethanol) as described by Laemmli¹, with cyclamen extracts from leaf, flower, and pollen. The immunoblot assay revealed an intense IgE-binding band with molecular mass < 14 kDa in the three samples. Furthermore, another IgE-reactive band of 48 kDa was detected in cyclamen leaf, and some weaker bands of 66 kDa, 45 kDa, 40 kDa, 23 kDa, 18.5 kDa, and 17 kDa were observed in cyclamen pollen. No bands were detected with control serum (pool of sera from non-atopic subjects). Specific IgE against Pru p 3 (peach nsLTP) analyzed by ImmunoCAP was positive.

Discussion

Occupational allergy due to decorative flowers in the floral industry has been rarely described, especially in case reports. The diagnostic process of flower allergy is difficult in many cases, as standardized allergenic extracts for skin prick or serum specific IgE determination are unavailable. The sensitivity and specificity of prick-by-prick tests with flowers are unknown. However, in most cases of occupational allergy caused by ornamental flowers, unstandardized extracts for skin prick or prick-by-prick tests have been used to demonstrate specific sensitization.²⁻⁵ The use of native plant tests has been recommended for screening for flower allergy.²

Only two case reports of cyclamen occupational allergy have been described: one case of a floriculturist family in Holland whose mother and daughter developed asthma and rhinoconjunctivitis allergy, respectively, to cyclamen pollen, and another of a floriculturist in Italy.^{6,7}

Our study confirmed a diagnosis of occupational rhinoconjunctivitis caused by cyclamen. In our patient, the diagnosis of IgE-mediated sensitization to cyclamen was demonstrated by a positive prick-by-prick test to cyclamen pollen and detection of IgE-reactive

proteins. The in vitro SDS-PAGE immunoblotting assay revealed in leaf, flower, and pollen extracts several protein bands ranging between 66 kDa to 17 kDa, with a more intense band with molecular mass < 14 kDa. This protein was not identified, but its molecular mass matched the one from the nsLTP family, proteins that have been associated with sensitization by inhalation in several cases of occupational allergy, as allergy to flowers, peach leaf, fruits, and cereal flours.^{1,8-10} The profile of molecular mass of the other IgE-reactive bands detected partially match those described by Ariano et al.⁷

Our report is hampered by the absence of a specific nasal challenge to cyclamen extracts. The required conditions to perform a specific nasal challenge were not available, and the patient was effectively avoiding allergen exposure and refused to be re-exposed.

Chronic exposure in occupational settings may cause de novo sensitization through inhalation of cyclamen proteins with an IgE-dependent mechanism. We detected cyclamen IgE-reactive proteins in an SDS-PAGE immunoblotting assay. Based on the results obtained, and to our knowledge, this is the first patient with a sensitization pattern that differs from those described before. The patient was completely removed from exposure to cyclamen and changed her job position after being diagnosed with occupational allergy, and now she has no symptoms.

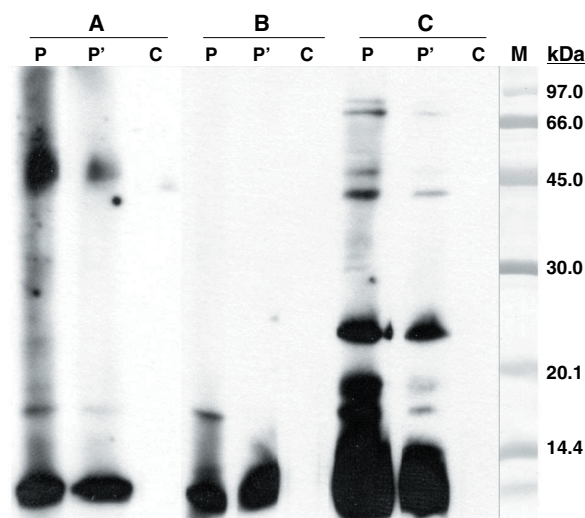


Figure 1

SDS-PAGE Immunoblotting. A) Cyclamen leaf extract; B) Cyclamen flower extract; C) Cyclamen pollen extract. Lane P, P': patient serum. Two dilution. Lane C: control serum (pool of sera from non atopic subjects), Lane M: Molecular mass marker

References

1. Laemmli U. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970;227(5259):680-5.
2. Jong W, Vermeulen M, Wijk G, Groot H. Occupational allergy caused by flowers. *Allergy*. 1998;53:204-9.
3. Herrera-Lasso V, Dalmau G, Gázquez V, Pineda Losa F, Castillo Fernández M, Garnica D, et al. Allergy to *Spathiphyllum wallisii*, an Indoor Allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(6):451-71.
4. Kanerva L, Makinen-Kiljunen S, Kiistala R, Granlund H. Occupational allergy caused by spathe flower (*Spathiphyllum wallisii*). *Allergy*. 1995;50:174-8.
5. Jansen AP, Visser FJ, Nierop G, de Jong NW, Waandersde Lijster de Raadt J, Vermeulen A, et al. Occupational asthma to amaryllis. *Allergy*. 1996;51(11):847-9.
6. Bolhaar P, Van Ginkel W. Occupational allergy to Cyclamen. *Allergy*. 2000;55:418-9.
7. Ariano R, Mistrello G, Panzani RC. Occupational respiratory allergy to cyclamen pollen: A case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006;38(3):90-3.
8. Mencía G, Morales C, Peláez A, Reig M, Vicario S, Bartolomé B. Rinoconjuntivitis ocupacional por *Lilium stargazer*. XXVI Congreso Nacional de la SEAIC. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018(supl.3):192-3.
9. Pérez-Calderón R, Gonzalo-Garijo A, Rodríguez-Velasco F, Sánchez-vega S, Bartolomé B. Occupational respiratory allergy in peach crop workers. *Allergy*. 2017;72(10):1556-64.
10. Palacin A, Quirce S, Armentia A, Fernández-Nieto M, Pacios LF, Asensio T, et al. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1132-8.

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

Corresponding author:
Cristiana Sofia Ferreira
E-mail: cristianascferreira@gmail.com

Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Mepolizumabe como terapêutica poupadora de esteroides num paciente com granulomatose eosinofílica com poliangiite

Ana Rita Presa¹, Cristina Lara Valente¹, Maria João Sousa¹, Dorinda Inês Lopes¹

ABSTRACT

Granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA) é uma doença multissistêmica caracterizada por asma, eosinofilia no sangue periférico e sinais de vasculite. Os corticoides são considerados a base do tratamento, no entanto, a maioria dos pacientes permanece dependente deste tratamento com os seus efeitos adversos associados. Relatamos o caso de um paciente com granulomatose eosinofílica dependente de esteroides com poliangiite (EGPA) tratado com sucesso com mepolizumabe. Um homem de 36 anos apresentou rinite persistente, dispneia, sibilos e tosse seca mal controlada com terapia inalada. Observou-se eosinofilia no sangue periférico e no lavado broncoalveolar. Os achados histológicos da mucosa nasal revelaram microabscessos eosinofílicos e vasculite sem granulomas compatíveis com o diagnóstico de EGPA. Após o início da prednisolona oral diária (PSL), os sintomas e a eosinofilia melhoraram, mas surgiram efeitos adversos. As tentativas de redução gradual da PSL resultaram no agravamento dos sintomas. Iniciou mepolizumabe 300 mg mensalmente, com melhora clínica e remissão sustentada da doença, o que permitiu reduzir a necessidade de PSL. Apresentamos um EGPA dependente de esteroides muito incapacitante. O mepolizumab foi capaz de diminuir o PSL mantendo o controle sintomático sustentado.

Descritores: Granulomatose eosinofílica com poliangiite, interleucina-5, mepolizumabe.

RESUMO

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a multisystem disorder characterized by asthma, peripheral blood eosinophilia, and signs of vasculitis. Glucocorticoids are considered the cornerstone of treatment, but most patients remain steroid-dependent and carry a significant burden of adverse effects. We report a case of a patient with steroid-dependent EGPA successfully treated with mepolizumab. A 36-year-old man presented with persistent rhinitis, dyspnea, wheezing, and dry cough poorly controlled with inhaled therapy. Eosinophilia in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid was seen. Histological findings from nasal mucosa revealed eosinophilic microabscesses and vasculitis without granulomas compatible with EGPA diagnosis. After daily oral prednisolone (PSL) was started, symptoms and eosinophilia improved, but adverse effects emerged. Attempts at tapering off PSL resulted in worsening of symptoms. He started mepolizumab 300 mg monthly, with clinical improvement and sustained disease remission, which allowed reducing the need for PSL. We present a very disabling steroid-dependent EGPA. Mepolizumab was able to taper off PSL while maintaining symptomatic control.

Keywords: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, interleukin-5, mepolizumab.

Introduction

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), known as Churg-Strauss syndrome until 2012, is currently recognized as one form of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-

associated vasculitis (AAV). It is characterized by eosinophil-rich granulomatous inflammation and vasculitis affecting small- to medium-sized vessels, associated with asthma and eosinophilia.¹ The precise

1. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Departamento de Alergologia - Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal.

Submitted: 03/22/2021, accepted: 05/01/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):298-301.

role of eosinophils remains uncertain, but evidence of eosinophilic tissue infiltration and eosinophilic granulomatous inflammation suggests that they are key cells in EGPA pathogenesis.² Glucocorticoids are considered the cornerstone of treatment for patients with EGPA as they reduce blood and tissue eosinophil counts.³ However, most of these patients remain steroid-dependent despite the use of immunosuppressant treatment and carry a significant burden of adverse effects.⁴ Mepolizumab, a humanized monoclonal antibody that targets interleukin-5 (IL-5), is indicated for treatment of severe eosinophilic asthma and, in 2017, obtained United States Food and Drug Administration (FDA) approval for EGPA.⁵

We report a case of a Caucasian man with steroid-dependent EGPA successfully treated with mepolizumab.

Case description

A 36-year-old man presented with a history of severe and persistent rhinitis and dyspnea, wheezing, and dry cough almost every day since acute respiratory infection occurred two months earlier. He was medicated with a maximum dose of inhaled corticosteroid (fluticasone propionate) and beta-agonist (salmeterol) and then referred to our allergy department.

In the first consultation, after one month, he reported partial improvement of symptoms and started diagnostic workup. Skin tests for perennial or seasonal inhalant allergens were negative. Although he had done deworming once a year in recent years, peripheral blood eosinophilia (1210/ μ L, 14% of white blood cell count) was noted. Therefore, he underwent another deworming treatment with albendazole that led to a reduction in eosinophil count (530/ μ L, 8% of white blood cell count). Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and pulmonary function test (PFT) results were normal.

One year later, he had an episode of acute exacerbation of respiratory symptoms 30 minutes after treatment with diclofenac injection. He underwent a challenge test with diclofenac revealing a positive reaction (anaphylaxis) and, later, he mentioned exacerbation of respiratory symptoms also with ibuprofen. Diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease (NERD) was made, and etoricoxib was proven safe after a drug provocation test in our department.

Chest computed tomography showed ground-glass opacities in the right lower lobe and cylindrical bronchiectasis in the lower lobes. Bronchoalveolar lavage revealed marked eosinophilia (68%). Antinuclear antibodies and ANCA levels were negative.

This patient was a security guard spending 10 hours a day in an armored van. He reported worsening respiratory symptoms due to car air conditioning, which led him to stop working for weeks to months. Also, there were other flare-ups related to respiratory infections and others with no specific identified trigger which required antibiotics (amoxicillin/clavulanic acid, moxifloxacin, clarithromycin), inhaled long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA), and systemic corticosteroid therapy (average dose, 70 mg/day of prednisolone [PSL] for 3-5 days). In addition, he attended the emergency department twice over one week complaining of abdominal pain and diarrhea. Blood tests demonstrated worsening eosinophilia (1220/ μ L and 2750/ μ L). Abdominal ultrasound showed a thickened wall of terminal ileum compatible with an inflammatory process. He was treated with antibiotics (ciprofloxacin and metronidazole), with resolution of symptoms.

Almost three years after the first appointment, because of poorly controlled respiratory symptoms, he started taking 40 mg of oral PSL daily (0.5 mg/kg/day). In addition to the previously mentioned symptoms, he also complained of persistent obstructive rhinitis and anosmia. He underwent a paranasal sinus computed tomography scan, which revealed nasal septal deviation, bilateral polyps, and pansinusitis. Then he underwent polypectomy, endoscopic ethmoidectomy, and bilateral maxillary antrostomy, with partial improvement of nasal symptoms. Histological findings obtained from nasal mucosa revealed eosinophilic microabscesses and eosinophilic vasculitis without granulomas. Based on these findings, a definitive diagnosis of EGPA was made. Electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac magnetic resonance imaging excluded cardiac involvement. The patient also complained of hand paresthesias and difficulty gripping. Normal electromyogram and the absence of other neurological signs excluded neuropathy.

After daily oral PSL was implemented, the symptoms and eosinophilia improved, and the patient was able to reduce inhaled corticosteroid therapy and withdraw LAMA. However, less than one month later, he developed side effects of corticosteroids (facial edema, acne, weight gain, increased appetite, psychosis, and anxiety). Several attempts at tapering

off PSL were made to use the lowest dose necessary to control symptoms, but all of them led to worsening respiratory symptoms requiring a further dose increase.

For those reasons, he started mepolizumab 300 mg monthly. The patient showed clinical improvement and started tapering off prednisolone. Currently, he has sustained clinical symptomatic control and is no longer under systemic corticosteroid therapy.

Discussion

EGPA is a systemic necrotizing vasculitis characterized by blood and tissue eosinophilia. Typically, it comprises three phases (prodromal, eosinophilic, and vasculitic), each characterized by a group of manifestations that can overlap.⁶ Glucocorticoids are the mainstay of EGPA treatment; however, given its side effects and based on the increasing knowledge on the pathophysiology of EGPA, alternative approaches have emerged.⁷ The role of eosinophils in EGPA pathogenesis is not fully understood yet, but, given their cytotoxic properties and evidence of eosinophilic tissue infiltration and eosinophilic granulomatous inflammation, they potentially play a prominent role in EGPA, whether acting as effector or immunoregulatory cells.² IL-5 mediates proliferation, maturation, and activation of eosinophils, and its levels are increased in patients with EGPA and might correlate with disease activity.⁸ Therefore, inhibition of IL-5 has become a very reasonable therapeutic approach for managing EGPA.

Mepolizumab is a humanized monoclonal N-glycosylated IgG1/k antibody that binds to the α -chain of IL-5, thus preventing its association with the α -subunit of the IL-5 receptor on the surface of eosinophils. It has been tested in several diseases, including severe eosinophilic asthma and others that share similar pathogenic mechanisms.⁹ The efficacy of mepolizumab was investigated as an add-on therapy in patients with refractory EGPA. Mepolizumab was associated with more time in remission and lower frequency of relapse compared with placebo, which allowed the reduction of steroid use.⁴ These results led to the approval of mepolizumab in adult patients with EGPA by the FDA in 2017, at a dose of 300 mg administered by subcutaneous injection every 4 weeks.¹⁰ According to a recent systematic review, mepolizumab is efficacious and safe for use in patients with EGPA.¹¹

In this report, we present a very disabling case of EGPA refractory to high-dose inhaled therapy, leading to several visits to the emergency department and the need to take weeks off due to worsening symptoms at the workplace. It is noteworthy that diagnosis was not obvious, lying between chronic eosinophilic pneumonia and EGPA because of the absence of detectable ANCA and extrapulmonary involvement. Histological findings obtained from nasal mucosa that revealed eosinophilic microabscesses and eosinophilic vasculitis enabled the definitive diagnosis of EGPA. In retrospect, we also consider that gastrointestinal symptoms that led the patient to the emergency department in association with increased eosinophil count may correspond to a gastrointestinal flare of EGPA. This patient also had NERD, a feature observed in other EGPA patients.¹²

Remission was achieved with high-dose oral PSL therapy, but the disease relapsed in each attempt at tapering corticosteroid, and, less than a month later, the patient started to develop collateral effects. Finally, treatment with mepolizumab led to a sustained clinical improvement, and, until now, he has been able to discontinue PSL treatment.

In conclusion, we warn that differential diagnosis of severe asthma can be challenging. It is important to make an accurate diagnosis to provide the most appropriate treatment with the lowest risk for the patient.

References

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1e11.
2. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol.* 2014;5:549. doi: 10.3389/fimmu.2014.00549.
3. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(2):117-29. doi: 10.1038/nrd3838.
4. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-32.
5. Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Clinical Pathology Conference and Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1496-504. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.001.
6. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 3):iii84-iii94. doi: 10.1093/rheumatology/kez570.
7. Carrillo-Martin I, Abril A, Donaldson AM, Gonzalez-Estrada A. An alternative approach against eosinophils for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jun;8(6):2079-80. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.037.

8. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1051:121-31. doi: 10.1196/annals.1361.053.
9. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Puggioni F, Passalacqua G, Canonica GW. Anti-Interleukin 5 (IL-5) and IL-5Ra Biological drugs: efficacy, safety, and future perspectives in severe eosinophilic asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:135. doi:10.3389/fmed.2017.00135.
10. Faverio P, Bonaiti G, Bini F, Vaghi A, Pesci A. Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2385-96. doi: 10.2147/TCRM.S159949.
11. Pradhan RR, Nepal G, Mandal S. Safety and efficacy of mepolizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Pulm Med.* 2019;2019:4376380. doi:10.1155/2019/4376380.
12. Yılmaz İ, Tutar N, Simsek ZÖ, Oymak FS, Gülmez İ. Clinical and serological features of eosinophilic and vasculitic phases of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case series of 15 patients. *Turk Thorac J.* 2017;18(3):72-7. doi:10.5152/TurkThoracJ.

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

Corresponding author:
Ana Rita Presa
E-mail: aritapresa@gmail.com

Anafilaxia a alfa-gal: um relato de caso paraibano

Alpha-gal anaphylaxis: a case report from Paraíba, Brazil

Renata de Cerqueira Paes Correa Lima¹, Constantino Giovanni Braga Cartaxo¹,
Wanne Sabrini Silva de-Brito¹

RESUMO

O presente relato apresenta um caso de anafilaxia tardia ao carboidrato alfa-gal em um adolescente da cidade de Belém, na Paraíba, Brasil. O paciente desenvolveu reação tardia à ingestão de carne e vísceras de animais. Ele mora em fazenda e tem contato próximo com animais potencialmente contaminados por carrapatos. Essa causa de reação alérgica é nova, e estudos começaram a atribuí-la a casos antes ditos idiopáticos. A anafilaxia é uma reação potencialmente fatal, que deve ser prontamente diagnosticada e tratada. Sendo assim, a descoberta de seu fator desencadeante é um dos principais itens que direcionam o tratamento. No Brasil, nenhum caso de anafilaxia por alfa-gal foi antes descrito na literatura local.

Descritores: Anafilaxia, vísceras, carne vermelha, alergia a alfa-gal.

ABSTRACT

This report presents a case of late anaphylaxis to alpha-gal carbohydrate in a teenager living in the city of Belém, Paraíba, Brazil. The patient developed a late reaction to eating meat and offal of animals; he lives on a farm and has close contact with animals potentially contaminated by ticks. This cause of allergic reaction is new, and studies have started to attribute it to cases previously said to be idiopathic. Anaphylaxis is a potentially fatal reaction that must be promptly diagnosed and treated. Thus, the discovery of its triggering factor is one of the main items that guide treatment. In Brazil, no case of alpha-gal anaphylaxis had been described in the local literature.

Keywords: Anaphylaxis, viscera, red meat, alpha-gal allergy.

Introdução

A anafilaxia é uma doença prevalente e grave, cuja fisiopatologia envolve reação de hipersensibilidade. Acomete tipicamente dois ou mais órgãos e sistemas, com evolução rápida, podendo ocorrer choque e/ou falência respiratória como desfechos. Estudos demonstram que o quadro tem sido subdiagnosticado em cerca de 58% dos casos de reações alérgicas e anafiláticas em crianças atendidas na urgência¹.

A frequência exata dos quadros de anafilaxia na população geral é desconhecida, pelo baixo reconhecimento dos sintomas, tanto pelos pacientes quanto pelos profissionais da área de saúde². Estima-se que 1 em cada 200 atendimentos nos serviços de

emergência seja por reações de hipersensibilidade, e que existam 50-2.000 episódios de anafilaxia para cada 100.000 pessoas no curso da vida, ou seja, 0,05 a 2% da população geral³. Como fatores de risco são descritos a idade (predomina em adolescentes e adultos jovens), comorbidades como asma e outros quadros respiratórios, dermatite atópica, doenças cardíacas, distúrbios psiquiátricos e uso de medicações, como betabloqueador e inibidor da enzima conversora de angiotensina⁴.

O início agudo, em minutos ou horas, com acometimento de pele e/ou mucosas, sistema respiratório, cardiovascular e gastrointestinal, de forma isolada ou

1. Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Pediatria e Genética - Centro de Ciências Médicas - João Pessoa, PB, Brasil.

Submetido em: 12/11/2020, aceito em: 07/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):302-5.

associada, após exposição a um provável alérgeno, com ou sem redução rápida da pressão arterial, são critérios para o diagnóstico do quadro⁴. O tratamento recomendado na sala de emergência é a adrenalina via intramuscular (IM) na dose de 0,01 mL/kg da solução 1:1000 (dose máxima de 0,3 mL/dose em menores de 12 anos e 0,5 mL/dose em maiores de 12 anos). Como outras drogas de segunda linha podemos citar o glucagon, anti-histamínicos de primeira/segunda geração, corticoides e broncodilatadores inalatórios².

Publicações recentes descrevem um tipo de anafilaxia, geralmente grave, em pacientes que possuem anticorpo IgE contra o carboidrato galactose-alfa-1,3-galactose (alfa-gal); este é expresso em proteínas de mamíferos não primatas e no cetuximab, anticorpo usado para tratamento de câncer colorretal metastático e de câncer de cabeça e pescoço recorrente. Acredita-se que esses pacientes que apresentaram reações graves a essa substância foram previamente sensibilizados pelo carboidrato presente na saliva de carrapatos da espécie *Amblyomma americanum*, endêmicos nas áreas dos Estados Unidos da América, onde os casos ocorreram inicialmente⁵.

Relato de caso

G.A.N., sexo masculino, 17 anos, natural e procedente de Belém, PB, apresentou um episódio de dispneia, lesões urticariformes por todo o corpo e edema facial iniciados durante o sono, duas horas após ingestão de churrasco de rim de porco acompanhado de bebida alcoólica destilada. Em atendimento no Pronto-Socorro (PS) foi medicado com anti-histamínico, corticosteroide, adrenalina (intramuscular) e oxigenioterapia. Recebeu alta após 10 horas de observação. Cerca de um ano e meio após este evento, apresentou outro episódio anafilático seis horas após comer vísceras de carneiro cozidas. Chama a atenção o fato de que o paciente comeu o mesmo prato um mês antes e não apresentou nenhum sintoma.

Como antecedentes, o paciente referiu rinite alérgica desde a infância. Negou asma ou dermatite atópica. Reside em zona rural e tem contato com animais (vacas, cavalos e cachorros) desde criança. Não relatou picadas de carrapato, mas admitiu a alta probabilidade de exposição pelo seu contato próximo com os animais.

Na investigação realizada, apresentou IgE total = 1349 KU/L, IgE para ácaros = 16,2 KU/L, IgE

para epitélio de gato = 34,1 KU/L, IgE para epitélio de cão = 3,97 KU/L, IgE para carne de porco = inferior a 0,1 KU/L, IgE para carne de vaca = inferior a 0,1 KU/L, IgE para alfa-gal = 64,3 KU/L e IgE para fungos = 1,56 KU/L.

Atualmente, o paciente não ingere carne de porco. Porém, consome carne bovina normalmente. Apresenta quadro de rinite alérgica controlada com uso de mometasona (corticoide nasal) e desloratadina (anti-histamínico de segunda geração). Foi orientado a evitar vísceras de mamíferos no geral, além de manter controle ambiental para ácaros e epitélios de animais. Paciente mantém contato com bois e cavalos, porque relata que os animais são seu *hobby*.

Discussão

A primeira descrição de urticária ou anafilaxia horas após a ingestão de carne de mamíferos associada ao antecedente de picada de carrapatos foi feita, inicialmente, em 1989, na Sociedade de Alergia da Geórgia⁶. Em 2007, essa correlação foi novamente levantada pela Profa. Sheryl van Nunen, na Austrália. Posteriormente, estudos do Prof. Thomas Platts-Mills, realizados na Virgínia, Estados Unidos da América (EUA), confirmaram esta associação e a correlacionaram com a existência de um oligossacarídeo chamado galactose-alfa-1,3-galactose (alfa-gal). As pesquisas de Platts-Mills foram feitas, inicialmente, por meio da observação de ocorrência de reação de hipersensibilidade imediata (pico em 20 minutos) após uso de cetuximab em pacientes com câncer de cólon metastático. As reações ocorriam apenas em uma região específica dos EUA, na qual, posteriormente, iniciaram-se quadros de anafilaxia tardia ao consumo de carne de mamíferos não primatas. Por meio de estudos de carrapatos do gênero *Amblyomma*, abundantes na região, ocorreu a comprovação de que os seres humanos desenvolviam anticorpos IgE específicos para alfa-gal, através da picada de carrapatos que continham o carboidrato na sua saliva. Consequentemente, as pessoas eram sensibilizadas, apresentando, posteriormente, a reação de hipersensibilidade quando expostas à medicação ou às carnes⁶⁻⁹.

O antígeno alfa-gal está presente em eritrócitos, carne vermelha e tecidos de mamíferos não primatas, principalmente vacas, porcos, carneiros, coelhos, cavalos e cangurus. Os anticorpos anti alfa-gal estão presentes em todos os humanos imunocompetentes e representam a maior barreira ao transplante entre

primatas e outros mamíferos. Esses anticorpos representam 1% das nossas imunoglobulinas circulantes¹⁰. A ausência do oligossacarídeo no homem decorre da inatividade do gene codificador do alfa-gal em humanos e primatas superiores, impossibilitando, então, a síntese desse epítipo. Tal inativação parece decorrer de mecanismos de proteção dos ancestrais humanos e mamíferos superiores contra organismos patogênicos possuidores do carboidrato alfa gal, como vírus envelopados, protozoários e bactérias¹¹.

A fisiopatologia exata envolvida na resposta IgE específica para alfa-gal ainda não está completamente elucidada, de acordo com os estudos sobre o assunto. São descritos envolvimento de resposta típica IgG2 e resposta atípica Th2, conduzindo à produção de IgG1 e IgE, além do IgG2. Acredita-se, também, que possam existir cofatores que influenciam no desencadeamento das crises, como uso concomitante de álcool, exercício físico, uso de analgésicos não hormonais, infecções e menstruação; isso ajuda a explicar o porquê de pessoas com IgE aumentada para alfa-gal não apresentarem alergia à carne vermelha em todas as ocasiões de exposição¹². O paciente em questão fez uso de bebida alcoólica destilada acompanhando o churrasco de rim de porco.

Pacientes com alergia a alfa-gal devido à ingestão de carne vermelha têm resposta imune diferente daqueles com reação após uso de cetuximab. Esta envolve a ativação de basófilos de início rápido e pico em 20 minutos após início de uso da medicação, enquanto aqueles têm resposta de início tardio, em três a seis horas após ingestão de carne vermelha, vísceras, leite ou derivados. A resposta tardia é provavelmente decorrente do tempo necessário para entrada na circulação dos oligossacarídeos absorvidos no trato digestivo¹³. O paciente evoluiu com sintomas duas horas após o consumo no primeiro episódio, e seis horas após no segundo episódio.

A apresentação clínica decorrente da sensibilização ao oligossacarídeo pode ocorrer como urticária generalizada, angioedema, sintomas gastrointestinais e/ou anafilaxia de início tardio, três a seis horas após o consumo. Vale ressaltar que o fato de ser tardio pode atrasar o diagnóstico etiológico, já que nem os pacientes nem os médicos conseguem estabelecer correlação entre a ingestão da carne e a reação¹⁴.

O consumo de vísceras, principalmente rins de porcos e carnes gordurosas, está associado a maior probabilidade de desenvolver a reação alérgica mais grave, decorrente do maior conteúdo do carboidrato

alfa-gal encontrado nesses órgãos em comparação com a carne proveniente dos músculos dos animais¹⁵. O nosso paciente tolera a carne bovina, tendo apresentado reações com vísceras de porco e carneiro.

O epítipo alfa-gal presente na saliva de espécies de carrapatos é inoculado após a picada em humanos, juntamente com prostaglandinas, lipocalinas, fosfolipases e adenosina, também presentes na saliva do carrapato. Juntos, desencadeiam a resposta imunológica que atua no epitélio e em células imunes subepiteliais, determinando sensibilização com indução à síntese de IgE específica em reação envolvendo citocinas da resposta imune T *helper* tipo 2. Tal sensibilização parece ocorrer em áreas não específicas (fora de centros germinativos), como na mucosa nasal¹³.

A picada do carrapato é a provável responsável pela sensibilização prévia das pessoas que apresentam a anafilaxia tardia à carne vermelha. Existem estudos prospectivos que mostram aumento maior que 20 vezes nos níveis de IgE para alfa-gal após picadas de carrapatos. O gênero *Amblyomma* é o mais numeroso no Brasil e o de maior importância médica, porque a ele pertencem as principais espécies que parasitam os humanos no país¹⁶. O nosso paciente não relata a ocorrência de picadas de carrapatos, mas mora em zona rural e tem contato frequente com animais. Outros casos são descritos em pacientes sem histórico de picadas de carrapatos, porém que trabalham em ambiente rural¹⁷.

Testes cutâneos e intradérmicos não são apropriados para o diagnóstico, sendo possível a ocorrência de testes falso-negativos, mesmo na vigência da reação ao carboidrato alfa-gal. O mais apropriado é a dosagem sérica da IgE específica contra alfa-gal, que seria positiva em valores elevados para os pacientes nos quais o carboidrato foi, de fato, a causa da alergia¹⁸. Níveis séricos de IgE para alfa-gal > 5,5 KU/L predizem uma probabilidade de 95% do paciente apresentar alergia a carnes vermelhas, e quanto maior for o valor de IgE para o carboidrato, mais grave será a sintomatologia do doente¹⁹. A maioria dos doentes com alergia à carne vermelha por hipersensibilidade a alfa-gal apresenta níveis de IgE elevados para carne de vaca, porco, carneiro, epitélio de gato, pelo de cão e leite de vaca. O paciente do caso apresenta níveis elevados de IgE para epitélio de gato. Isso ocorre, provavelmente, devido a resíduos de alfa-gal presentes na IgA do gato²⁰.

O manejo clínico específico da hipersensibilidade alfa-gal IgE mediada é suspender o consumo de

carne vermelha e evitar a exposição às picadas de carrapato, medidas que trazem consigo a remissão completa dos sintomas e redução dos níveis de sensibilização da IgE específica. Pacientes que não são expostos às picadas de carrapatos por um a dois anos apresentam diminuição significativa nos níveis de IgE específica, tornando-se tolerantes até mesmo ao consumo posterior da carne vermelha²¹. Como exposto no relato, foi orientado que o adolescente suspendesse o consumo das vísceras que desencadearam as crises, porém, o contato com animais foi mantido por desejo do paciente.

É válido ressaltar que no Brasil existe na literatura apenas um relato de urticária crônica associada à alergia a alfa-gal, que ocorreu em um homem adulto do estado de Rondônia²².

Referências

- Huang F, Chawla K, Järvinen KM, Nowak-Weegrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes. *Bone*. 2012;23(1):1-7.
- Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Japanese J Allergol*. 2014;62(11):1464-500.
- Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(Suppl 2):S161-8.
- Silva MTN. Alergia e Imunologia. In: Burns DAR, Campos Júnior D, Silva LR, Borges WG, Blank D; Sociedade Brasileira de Pediatria. *Tratado de Pediatria*. São Paulo: Manole; 2017. p. 445-6.
- Domingues-Ferreira M, Paia Neto L, Ribeiro RG. Alergia a alfa-gal: uma revisão sistemática. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(6):241-50.
- Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The alpha-gal story: Lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;135(3):589-96.
- Platts-Mills TAE, Schuyler AJ, Hoyt AEW, Commins SP. Delayed anaphylaxis involving IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:12.
- Commins SP, Jerath MR, Cox K, Erickson LD, Platts-Mills T. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int* [Internet]. 2016;65(1):16-20.
- Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Tripathi A, Commins SP. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 May;35(2):247-60.
- Galili U, Rachmilewitz EA, Peleg A, Flechner I. A unique natural human IgG antibody with anti-alpha-galactosyl specificity. *J Exp Med*. 1984;160:1519-31.
- van Nunen S. Tick-induced allergies: Mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(1):3-16.
- Fischer J, Biedermann T. Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Jan;14(1):38-44.
- Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The alpha-gal story: Lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;135(3):589-96.
- Fischer J, Yazdi AS, Biedermann T. Clinical spectrum of α -Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat. *Allergo J Int*. 2016;25:55-62.
- Fischer J, Hebsaker J, Caponetto P, Platts-Mills TA, Biedermann T. Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis [Letter]. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):755-9. e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.051.
- Rispens T, Derksen NI, Commins SP, Platts-Mills TA, Aalberse RC. IgE production to α -gal is accompanied by elevated levels of specific IgG1 antibodies and low amounts of IgE to blood group B. *PLoS One*. 2013;8(2):e55566.
- Pita J, Ciobanu A, Loureiro C, Bom AT. Alergia a galactose- α -1,3-galactose. *Rev Port Imunoalergologia*. 2018;26(1):11-19.
- São Paulo, Brasil. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN. Manual de vigilância acarológica. Camargo-Neves VLF (coord.). São Paulo: SES; 2004. p. 62.
- Mabelane T, Basera W, Botha M, Thomas HF, Ramjith J, Levin ME. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE: Total IgE ratio and oral food challenge-proven meat allergy in a population with a high prevalence of reported red meat allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(8):841-9.
- Stewart P, McMullan K, Le Blanc S. Delayed red meat allergy: clinical ramifications of galactose- α -1,3-galactose sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:260-4.
- Ferreira MD, Piaia Neto L, Ribeiro RG. Alergia a alfa-gal: uma revisão sistemática. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(6):241-50.
- Cocco RR, Ensina LF, Aranda CS, Solé D. Galactose- α -1,3-galactose (alpha gal) allergy without anaphylaxis: a case report in Brazil. *Clinical and Translational Allergy*. 2017;7(Suppl 1):PP159.

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

Correspondência:
Renata de Cerqueira Paes Correa Lima
E-mail: paes.renata@ig.com.br

Omalizumabe no tratamento de urticária solar refratária aos anti-histamínicos: relato de caso e revisão da literatura

Omalizumab in the treatment of solar urticaria refractory to antihistamines: a case report and literature review

Bárbara Martins de Aquino¹, Alex Eustáquio de Lacerda¹,
Inês Cristina Camelo Nunes¹, Luis Felipe Chiaverini Ensina¹

RESUMO

A urticária solar é uma forma rara de urticária crônica induzida (UCInd). Os sintomas se iniciam minutos após a exposição ao sol e persistem por até 2 horas, interferindo nas atividades diárias do paciente, e consequentemente na sua qualidade de vida. O omalizumabe, anticorpo monoclonal anti-IgE já aprovado para o tratamento da urticária crônica espontânea, tem sido utilizado no tratamento das urticárias crônicas induzidas com boa resposta, inclusive na urticária solar. Neste artigo, relatamos um caso de urticária solar refratária aos anti-histamínicos, sua evolução após o uso do omalizumabe, e fazemos uma breve revisão da literatura sobre o tema.

Descritores: Urticária crônica, omalizumabe, dermatopatias.

ABSTRACT

Solar urticaria is a rare form of chronic inducible urticaria. Symptoms start minutes after exposure to the sun and persist for up to 2 hours, interfering with the patients' daily activities and, consequently, their quality of life. Omalizumab, a monoclonal anti-IgE antibody already approved for the treatment of chronic spontaneous urticaria, has been used in the treatment of chronic inducible urticaria, including solar urticaria, with good response. In this article, we report a case of solar urticaria refractory to antihistamines, show the patient's evolution after the use of omalizumab, and briefly review the literature on the subject.

Keywords: Chronic urticaria, omalizumab, skin diseases.

Introdução

Urticária solar é uma fotodermatose rara, caracterizada pelo surgimento de urticárias associadas a prurido ou sensação de queimação na pele, minutos após exposição à radiação UVA, UVB ou luz visível, desaparecendo cerca de 1 a 2 horas após fim da exposição¹.

Considerada uma forma de urticária crônica induzida, aquelas desencadeadas por estímulos específicos, essa fotodermatose tem mecanismo fisiopatológico provavelmente IgE mediado, desencadeado por um fotoalérgeno ativado por particular espectro de luz². Situações de exposição solar intensa e prolongada

podem resultar em quadros graves, com desenvolvimento de sintomas sistêmicos e anafilaxia³.

Embora uma parcela de indivíduos com urticária solar responda às terapias de primeira linha (anti-histamínicos de segunda geração associados ou não a fotoprotetores), há pacientes com doença grave refratária aos anti-H1 que requerem outros tratamentos, incluindo fototerapia, imunossuppressores e imunobiológicos⁴.

O omalizumabe, anticorpo anti-IgE recombinante humanizado, já aprovado para o tratamento da urticária crônica espontânea, é recomendado e tem

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

sido utilizado também como terceira linha nas urticárias crônicas induzidas, com resposta favorável⁵. Entretanto, dados sobre sua eficácia para tratamento da urticária solar são escassos, e limitados a pequenas séries e relatos de caso⁴.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 20 anos de idade, estudante de enfermagem, apresentava urticais, prurido e sensação de queimação nas áreas da pele descobertas e expostas à luz solar desde os 12 anos. Os sintomas iniciavam cerca de 15-20 minutos após se expor ao sol, com regressão total em até 30 minutos ao final da exposição. Nas crises mais graves, que ocorriam durante intensa exposição solar, além das urticais, a paciente apresentava hipotensão, dispneia e incontinência urinária.

O diagnóstico foi confirmado pelo teste de provocação, com exposição direta à luz solar por 20 minutos, tempo máximo para surgimento dos sintomas referido pela própria paciente. Quinze minutos após o início do teste, ela apresentou urticais e prurido nas áreas da pele exposta (Figuras 1, 2 e 3), com remissão total dos sintomas em 30 minutos após a exposição.

Apesar do tratamento com dose quadruplicada de anti-histamínico de segunda geração, a paciente mantinha os sintomas. Com isso, sua qualidade de vida era extremamente prejudicada, já que não conseguia exercer suas atividades ao ar livre no período diurno devido ao incômodo e constrangimento causados pelas lesões de pele e prurido decorrentes da urticária.

Foi então proposto o tratamento adicional com omalizumabe 300 mg por via subcutânea a cada 4 semanas, em dezembro de 2018. Dentro das duas primeiras semanas após a primeira aplicação, a paciente evoluiu com melhora dos sintomas, permitindo-lhe retomar suas atividades habituais ao ar livre no período diurno.

Neste caso, os efeitos da terapia anti-IgE foram avaliados sob o ponto de vista clínico, pois na ocasião das consultas iniciais, o *Urticaria Control Test* (UCT) na versão para o português do Brasil ainda não havia sido validado. O *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-QoL), por sua vez, não é realizado rotineiramente em nosso serviço, apenas em pacientes participantes de alguns estudos específicos.

Devido ao bom controle dos sintomas depois da introdução do omalizumabe, a paciente suspendeu



Figura 1

Teste de provocação com exposição à luz solar



Figura 2

Teste de provocação com exposição à luz solar

**Figura 3**

Teste de provocação com exposição à luz solar

por conta própria o anti-histamínico logo após a segunda dose da terapia anti-IgE, mantendo-se controlada da urticária apenas com o omalizumabe. Porém, seis meses depois, voltou a apresentar eritema e prurido nas áreas expostas à luz solar. Por esta razão, foi orientada a reintrodução do anti-histamínico em dose quadruplicada. Após essa medida, a paciente evoluiu novamente com controle dos sintomas.

Discussão

A urticária é uma condição em que há o surgimento de urticas (lesões com edema central de tamanho variável cercado ou não por eritema reflexo, coceira ou sensação de queimação e natureza fugaz, com a pele retornando ao normal em até 24 horas) associadas ou não ao angioedema (edema repentino, pronunciado e deformante, da derme e subcutâneo ou membranas mucosas, acompanhado de dor, queimação ou prurido, e com resolução em até 72 horas). Sua classificação é baseada na duração dos sintomas (crônica quando é superior a 6 semanas) e na presença ou ausência de fatores desencadeantes específicos (induzidas ou espontâneas, respectivamente)⁵.

As urticárias crônicas induzidas (UCInd) são aquelas em que urticas e ou angioedema surgem após um estímulo específico, que pode ser físico (urticária ao calor ou frio, urticária de pressão tardia, urticária vibratória, dermatografismo e urticária solar) ou não físico (urticária colinérgica, urticária de contato e aquagênica)^{5,6}. A prevalência estimada das UCInd é

de 0,5% na população geral⁶. A urticária solar é um tipo raro de UCInd, que representa 7% das fotodermatoses⁷, e até cerca de 0,5% de todas as urticárias¹. Afeta predominantemente o sexo feminino, principalmente nas terceira e quarta décadas de vida, podendo estar associada a outras urticárias crônicas em até 16% dos casos, e à atopia em cerca de 30%^{1,8,9}.

O quadro característico da urticária solar é o surgimento de urticas em áreas não cobertas do corpo, geralmente em até 15 minutos após a exposição à luz solar, e que têm remissão espontânea em no máximo 24 horas. Entretanto, existem casos descritos de lesões que aparecem horas após a exposição à luz, levando tempo superior a 24 horas para remissão, em regiões não expostas do corpo (tecidos finos), e até mesmo se manifestando somente com angioedema¹⁰⁻¹². No presente caso, a paciente apresentava um rápido surgimento das lesões, com rápida resolução do quadro, mesmo sem a utilização de medicações.

A fisiopatologia da urticária solar não é totalmente conhecida, porém a hipótese atual é de que se trate de um mecanismo que envolve uma reação de hipersensibilidade IgE-mediada ou do tipo 1 de Gell e Coombs. Após a exposição solar, uma molécula precursora conhecida como cromóforo seria ativada por um espectro de luz específico, tornando-se um fotoalérgeno imunologicamente ativo. Estes autoalérgenos se ligariam à IgE específicas nos mastócitos, provocando a desgranulação e liberação de mediadores inflamatórios, principalmente a histamina, responsáveis pelos sintomas.

Atualmente, a urticária solar é classificada em dois tipos, segundo o mecanismo envolvido: no tipo I, há a presença de anticorpos IgE específicos contra cromóforos anormais presentes somente em pessoas acometidas; no tipo II, há a presença de IgE específica contra cromóforos normais. Esta diferença é evidenciada no teste de transferência sérica passiva de pacientes com urticaria solar para controles saudáveis, em que somente controles que receberam a transferência de pacientes com o tipo II têm o teste positivo, com o surgimento de urticária^{1,8,10,13}.

Os indivíduos com urticária solar reagem a diferentes espectros de luz (UVA, UVB, Luz Visível) e a gravidade do quadro depende do tempo, intensidade e área exposta ao espectro de luz específico. Regiões da pele que são frequentemente expostas à luz tendem a ser menos sensíveis para o desenvolvimento das lesões, num fenômeno de tolerância mais conhecido como “hardening”, e alguns comprimentos de onda de radiação (geralmente os mais longos)

podem inibir a reação causada por outros (geralmente os mais curtos), num mecanismo conhecido como duplo espectro de ação^{1,6,10}. A maioria dos pacientes tem como gatilho os espectros de luz visível, UVA e a associação de luz visível e UVA¹⁰. Quadros com sintomas sistêmicos e anafilaxia podem ocorrer com a realização de “banhos de sol” ou exposição de grandes superfícies corporais à luz^{1,7,8,10}. Além da urticária, a paciente apresentou, quando intensamente exposta ao sol (ex. praia), sintomas circulatórios (hipotensão), respiratórios (dispneia) e neurológicos (liberação de esfíncter urinário), caracterizando anafilaxia e necessidade de tratamento urgente¹⁵.

Outras fotodermatoses (erupção polimorfa à luz, erupção fotoalérgica, fototoxicidade por droga, Lupus eritematoso cutâneo) e urticárias induzidas (por calor e colinérgica) podem ter sinais e sintomas que se confundem com a urticária solar, e por isso é fundamental a confirmação diagnóstica com o teste de provocação^{6,7}. O fototeste ou fotoprovação é realizado com a exposição da superfície cutânea (20 a 25 cm²) a uma fonte emissora de diferentes espectros de luz (UVB, UVA, luz visível) com diferentes doses (UVA: 2,4-3,3-4,2-5,1-6 J/cm² e UVB 24-33-42-51-60 mJ/cm²). O teste é considerado positivo caso haja surgimento de urticar apó 10 minutos da exposição^{6,10}. Entretanto há pacientes que não apresentam positividade no fototeste ou mesmo só reagem a espectros de luz combinados (ex. UVA + luz visível)⁹. A determinação do espectro de luz e da dose necessária para desencadear as lesões é importante para o tratamento (fototerapia), profilaxia (protetor solar com filtro específico, janelas com bloqueio UV específico) e acompanhamento do tratamento (doses mais altas de exposição sem lesões)^{8,14}. A dose eritematosa mínima (DEM) de urticária, que é a menor quantidade de energia efetiva para produzir o surgimento da reação, pode ser determinada expondo, a uma distância de 10 cm da fonte de luz, uma área de 1 cm² de pele¹⁶. Na indisponibilidade de uma fonte de emissão de diferentes espectros de luz, outras opções para fotoprovação são com lâmpada de projetor de slides (luz visível), luz negra fluorescente (UVB e UVA), luz solar fluorescente (UVB e UVA) e lâmpada infravermelha¹⁷. Optamos pela confirmação do diagnóstico expondo a paciente à luz natural, uma forma simples e econômica de reproduzir os sintomas, mas que não fornece informações específicas sobre espectro e dose necessária de exposição.

Além do uso de protetores solares, o tratamento inicial da urticária solar segue o mesmo algoritmo re-

comendado para as demais urticárias, com anti-histamínicos de segunda geração em doses padronizadas ou até quaduplicadas⁵. No entanto, muitos pacientes não têm o controle adequado dos sintomas, e outros tratamentos foram experimentados, como fototerapia, PUVA, ciclosporina A, bloqueador de receptor de leucotrieno, imunoglobulina, antimaláricos e plasmáfereze, com resultados variáveis^{1,5,8,18}. Seguindo as recomendações das diretrizes atuais, e considerando possível eficácia e conhecida segurança, optamos por introduzir o omalizumabe⁵.

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, com a capacidade de se ligar ao IgE circulante e inibir a interação entre o IgE e o receptor de alta afinidade do mastócito (FcεRI), consequentemente diminuindo o IgE livre e reduzindo a expressão do FcεRI¹⁹. Como o mecanismo proposto para o surgimento das lesões na urticária solar é pela ligação do IgE no FcεRI do mastócito, a ação do omalizumabe nesta via pode interferir e suprimir o processo de surgimento dos sintomas²⁰.

Em um total de 24 publicações que somam 66 pacientes^{2,3,21-42} tratados com omalizumabe, 77,3% (51) dos indivíduos evoluíram com controle completo, 13,7% (9) tiveram resposta parcial e 9% (6) não apresentaram resposta com a medicação. Três pacientes apresentaram controle apenas com a utilização de doses mais altas (> 450 mg/mês)^{32,33,40}, e três pacientes foram refratários mesmo com doses de 600 mg/mês, sugerindo que a resposta é individual para cada paciente, e pode ser dose-dependente em casos específicos.

Na maior série de casos, com 20 pacientes, Morgado-Carrasco e cols. definiram a resposta no controle clínico (RCC) da urticária solar com a pontuação do Escore de Atividade da Urticária (*Urticária Activity Score*) de sete dias (UAS7) igual a zero. Também avaliaram o Teste de controle da urticária (*Urticária Control Test*) (UCT controlado > 12) e a presença de efeitos adversos. O RCC foi atingido com doses de 300 mg/mês em 16 pacientes e com o aumento para 450 mg/mês em dois, porém mesmo com a progressão da dose para 600 mg/mês, dois pacientes não tiveram resposta. Um terço atingiu o RCC somente após 4 meses de tratamento, demonstrando que além do aumento de dose, pode ser necessário a terapia mais prolongada para atingir o controle da urticária solar.

No presente artigo relatamos o caso de uma paciente com urticária solar refratária ao uso de anti-histamínicos em dose quaduplicada, com re-

ação grave após a intensa exposição solar e que apresentou controle rápido e duradouro com o uso de omalizumabe. No nosso conhecimento, este é o primeiro caso relatado no Brasil de tratamento eficaz de urticária solar com omalizumabe.

Referências

1. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):909-22. doi:10.1016/j.jaad.2008.08.020.
2. Wright E, Kurland E, Lim HW. Solar urticaria caused by visible light in a 33-year-old male refractory to treatment with omalizumab. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(4):316-7. doi:10.1111/phpp.12545.
3. de Dios-Velázquez Á, González-de Arriba M, Beteta-Gorriti V, Macías E, Campanón-Toro V, Dávila I. Effectiveness of omalizumab in severe solar urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(3):260-2. doi:10.1016/j.anai.2015.12.023.
4. Snast I, Kremer N, Lapidot M, Enk CD, Tal Y, Rosman Y, et al. Omalizumab for the Treatment of Solar Urticaria: Case Series and Systematic Review of the Literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1198-1204.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.032.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414. doi: 10.1111/all.13397.
6. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119-30. doi:10.1016/j.jaip.2018.03.007.
7. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: An uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20:101-4.
8. Harris BW, Badri T, Schlessinger J. Solar urticaria. *StatPearls* [Internet]. Disponível em: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/30885>.
9. Pérez-Ferriols A, Barnadas M, Gardeazabal J, de Argila D, Carrascosa JM, Aguilera P, et al. Solar urticaria: Epidemiology and clinical phenotypes in a Spanish series of 224 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(2):132-9.
10. Raigosa M, Toro Y, Sánchez J. Urticaria solar. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(3):371-5. doi:10.29262/ram.v64i3.202.
11. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch Dermatol*. 2003;139(9):1149-54. doi:10.1001/archderm.139.9.1149.
12. Luther CA, Lim HW. Solar angioedema: A report of a patient and a review of literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(3):187-9. doi:10.1111/phpp.12445.
13. Kojima M, Horiko T, Nakamura Y, Aoki T. Solar urticaria. The relationship of photoallergen and action spectrum. *Arch Dermatol*. 1986;122(5):550-5. doi:10.1001/archderm.122.5.550.
14. Aguilera P. Inducing light tolerance with narrowband UV-B therapy in solar urticaria. Inducción de fototolerancia con ultravioleta B de banda estrecha en urticaria solar. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(10):853. doi:10.1016/j.ad.2018.06.009.
15. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2020;13(10):100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.10047.
16. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016 Jun;71(6):780-2.
17. Junior SDD, Azizi GG, Sousa ACM, Lupi O, França AT, Valle SOR. Urticárias crônicas induzidas: atualização do tema. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(3):305-16.
18. Levi A, Enk CD. Treatment of solar urticaria using antihistamine and leukotriene receptor antagonist combinations tailored to disease severity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(6):302-6. doi:10.1111/phpp.12186.
19. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, Okubo K. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):167-7. doi:10.1016/j.alit.2020.01.004.
20. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):638-49.
21. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63(11):1563-5. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01879.x.
22. Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):490-91. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.007.
23. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(2):177-80. doi: 10.1159/000320233.
24. Duchini G, Bäuml W, Bircher AJ, Scherer K. Failure of omalizumab (Xolair®) in the treatment of a case of solar urticaria caused by ultraviolet A and visible light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(6):336-7. doi:10.1111/j.1600-0781.2011.00624.x.
25. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73(1):57-62. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.08.011.
26. Levi A, Tal Y, Dranitzki Z, Shalit M, Enk CD. Successful omalizumab treatment of severe solar urticaria in a 6-year-old child. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):588-90. doi:10.1111/pai.12441.
27. Arasi S, Crisafulli G, Caminiti L, Guarneri F, Aversa T, Porcaro F, et al. Treatment with omalizumab in a 16-year-old Caucasian girl with refractory solar urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):583-5. doi: 10.1111/pai.12413.
28. Müller S, Schempp CM, Jakob T. Failure of omalizumab in the treatment of solar urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):524-5. doi:10.1111/jdv.12922.
29. Terrani I, Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Solar urticaria induced by visible light: successful treatment with omalizumab. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(8):890-2. doi:10.1111/ced.12951.
30. Moncourier M, Assikar S, Matei I, Souyri N, Couture M, Rigot E, et al. Visible light-induced solar urticaria is improved by omalizumab. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016 Sep;32(5-6):314-16. doi: 10.1111/phpp.12271.
31. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):404-6. doi:10.1111/bjd.14540.
32. Brüning JH, Ziemer M, Pempler S, Simon JC, Treudler R. Successful treatment of solar urticaria with omalizumab. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(9):936-7. doi:10.1111/ddg.13017.
33. Baliu-Piqué C, Aguilera Peiró P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):704-6. doi:10.1111/jdv.13001.
34. Kowalzik L, Thiel W, C Bielfeld, Ziegler H, Eickenscheidt L. Partielles Ansprechen einer Lichturtikaria auf Omalizumab [Partial response of solar urticaria to omalizumab therapy]. *Hautarzt*. 2017;68(6):492-6. doi:10.1007/s00105-016-3913-0.
35. Aubin F, Avenel-Audran M, Jeanmougin M, Adamski H, Peyron JL, Marguery MC, et al. Omalizumab in patients with severe and refractory solar urticaria: A phase II multicentric study. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):574-5. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.021.

36. Combalia A, Fernández-Sartorio C, Aguilera P. Refractory solar urticaria successfully treated with omalizumab with normalization of phototest. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(6):593-4. doi:10.1016/j.ad.2016.11.015.
37. Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Solar urticaria, a disease with many dark sides: is omalizumab the right therapeutic response? Reflections from a clinical case report. *Open Med (Wars).* 2019;14:403-406. doi:10.1515/med-2019-0042.
38. Kieselova K, Santiago F, Henrique M. Incapacitating solar urticaria: successful treatment with omalizumab. *An Bras Dermatol.* 2019;94(3):331-3. doi:10.1590/abd1806-4841.20198109.
39. Schaffenburg WC, Guerrero KT, Marks SN. Solar urticaria treated with omalizumab. *Cutis.* 2019;104(1):E4-E5.
40. Snast I, Lapidoth M, Uvaidov V, Enk CD, Mazor S, Hodak E, et al. Real-life experience in the treatment of solar urticaria: retrospective cohort study. *Clin Exp Dermatol.* 2019 Jul;44(5):e164-e170. doi:10.1111/ced.13960.
41. Morgado-Carrasco D, Giácaman-Von der Weth M, Fustá-Novell X, Podlipnik S, Pérez-Ferriols A, Aguilera P. Clinical response and long-term follow-up of 20 patients with refractory solar urticaria under treatment with omalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2019:S0190-9622(19)30874-6. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.070.
42. Vollono L, Bianchi L, Piccolo A, Mazzilli S, Campione E, Diluvio L. Good things come to those who wait: Successful response of solar urticaria to omalizumab after 1 year of treatment. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020;10.1111/phpp.12577. doi:10.1111/phpp.12577.

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

Correspondência:
Bárbara Martins de Aquino
E-mail: barbaraalergia@gmail.com

Conjuntivites e perda de visão: pediatras estariam na primeira linha de prevenção do ceratocone

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(3):312-3.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20210050>

Prezado Editor,

O ceratocone (CC) é uma doença ectásica da córnea, progressiva, bilateral, tomando uma forma cônica. Alterações nas fibras de colágeno resultam em um progressivo aumento de sua curvatura e no seu afinamento, com perda de visão. Comparando com adultos, o CC em crianças progride mais rapidamente, sendo usualmente mais severo no momento do diagnóstico. Portanto, sendo mais precoce, é importante avaliar sua progressão e manter a visão¹.

Em contraste com o CC em adultos, o CC pediátrico tende a apresentar-se na adolescência, quando é prevalente, mais agressivo, podendo progredir para a segunda ou terceira década da vida, podendo estabilizar-se em alguns casos^{2,3}.

Pode existir uma história familiar positiva para CC por uma característica genética; outrossim uma associação com síndrome de alergia sistêmica, atopia e conjuntivite alérgica, associada a um significativo prurido ocular, pode levar a uma rápida progressão e deterioração da visão. O paciente poderá queixar-se de visão embaçada, principalmente à noite, que melhora com o fechamento parcial de ambos os olhos, de fotofobia, de imagens distorcidas e perda de visão³.

Pode ser observada uma frequente troca de óculos de grau ou lentes de contato, para corrigir a miopia e/ou o astigmatismo. Existe uma primeira deformidade da córnea, apresentando um elevado risco de morbidade por CC, particularmente na presença de doenças alérgicas do olho. Deve ser avaliada e intensivamente tratada, especialmente quando existir uma indicação para procedimento invasivo, como crosslinking (colocação de colírio de riboflavina no olho associado a irradiação de raios UVA, para enrijecimento da córnea)¹.

Justifica-se, nessas especiais circunstâncias, que uma avaliação e um tratamento especializados, associados a um alergista, estariam plenamente indicados.

A deficiência visual em pacientes pediátricos pode afetar o desenvolvimento social e educacional. Inicialmente o CC é unilateral, entretanto a maioria desenvolve a doença de forma bilateral⁴.

Muitas vezes, o CC é uma doença isolada; portanto, o ato de esfregar os olhos aumenta o nível de metaloproteína-13, IL-6 e TNF- α , mesmo em olhos normais e nas formas subclínicas, cuja liberação de mediadores inflamatórios contribui para seu desenvolvimento².

As opções não cirúrgicas para o tratamento, para corrigir a miopia e o astigmatismo no CC, podem consistir no uso de óculos de grau ou de lentes de contato, sendo, em crianças, nem sempre toleradas e, muitas vezes, insuficientes para obter uma acuidade visual satisfatória⁵.

Estudos sobre CC pediátrico sugerem que, no tempo do diagnóstico, 27,8% estão em estado avançado, e 88%, em progressão¹. Admite-se que procedimentos invasivos realizados por oftalmologistas, como o *crosslinking*, para aumentar a resistência do colágeno e a estabilização da córnea, são aceitáveis, entretanto a eficácia desse pode não ser efetiva quando comparada com adultos^{1,2}.

A prevalência do CC, na população geral, varia de 1:375 a 1:2.000, enquanto na pediátrica está estimado entre 1:200 e 1:25, mais recentemente, como ocorre na Arábia Saudita¹.

Pesquisando-se, não há dados em nosso país sobre a incidência ou prevalência do CC. Tal conhecimento poderá determinar estratégias para programas de saúde pública e seu impacto em nosso meio.

A determinação da IgE sérica total e as específicas para alérgenos inaláveis, estão incluídas no rol de procedimentos na prática clínica de pediatras. Estes possuem, desde sua formação, experiência no diagnóstico precoce e no tratamento de doenças alérgicas, entre as quais a rinite, a asma brônquica e a dermatite atópica.

Pacientes com rinoconjuntivite alérgica são avaliados por pediatras, quando é investigada a sensibilização por alérgenos, tratamento da rinite, profilaxia ambiental, se-

gundo história clínica, e a determinação de IgE específica com o consequente controle da conjuntivite na maioria das vezes.

A biodisponibilidade sistêmica de corticosteroides de segunda geração por via nasal, usados nas doses recomendadas, tais como mometasona e fluticasona, é inferior a 1%, são geralmente seguros e não estão associados a significantes ou irreversíveis efeitos secundários, mesmo por tempo prolongado.

Não existe, na especialidade pediátrica, uma excessiva precaução quando indicado o uso de corticosteroides nasais em crianças diminuindo os sintomas na existência de conjuntivite, através de inibição de reflexo naso-ocular, diferindo, muitas vezes, de cuidadores da saúde ocular, ocupando-se, basicamente, de medicações tópicas oculares.

Estima-se, portanto, que há uma profilaxia precoce e possível para um CC ainda não determinado, principalmente na existência de prurido intenso nos olhos, associado ao ato de coçar, antes mesmo de ser avaliado por oftalmologistas. Outrossim, pediatras estão plenamente habilitados a avaliar a eficácia da imunoterapia específica com alérgenos, induzindo a uma tolerância imunológica, à redução dos sintomas oculares e ao uso de medicações tópicas.

No caso de doenças com ectasia de córnea, coçar os olhos é um “hábito terrível”. “É difícil de transmitir mensagens para um impacto em seguida, porque, obviamente, as consequências não são imediatas, sendo que o repetido trauma de córnea pode desenvolver ectasia e também acelerar sua progressão”. Essas afirmações são preconizadas pelo Violet June, uma campanha internacional de informações e educação visando à prevenção do CC, estabelecidas por oftalmologistas⁶.

Existem 235 municípios no Brasil com mais de 40 mil habitantes sem atendimento regular de oftalmologistas. Isso também ocorre em 68 deles com mais de 70 mil habitantes, estimando-se que 85% destes municípios sofrem com a falta de oftalmologistas (fonte: Censo Oftalmológico 2014 - Conselho Brasileiro de Oftalmologia).

No Brasil, uma pesquisa demográfica relativa à distribuição de especialistas titulados enumera, como de Pediatria, 39.234 (10,3%); de Oftalmologia, 13.825 (3,6%); e de Alergia/Imunologia 1.601 (0,4%) (fonte: Demografia Médica no Brasil, 2018).

Tomando-se todos os dados em conjunto, pode-se inferir a importância especialmente de pediatras, em uma linha avançada, na prevenção do CC, na perda de visão, em procedimentos cirúrgicos invasivos, na cegueira, associada a uma possível e previsível diminuição dos transplantes de córnea, que, infelizmente, ocupa o primeiro lugar no Brasil.

Referências

1. Olivo-Paine A, Abdala-Figuerola A, Hernandez-Bogantes E, Pedro-Aguilar L, Chan E, Godefrooij D. Optimal management of pediatric keratoconus: challenges and solutions. *Clinical Ophthalmology*. 2019;13:1.183-91.
2. Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, Nagarajan SA, Khamar P, Sethu S, et al. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68:2067-74.
3. Anitha V, Vanathi M, Ragavan A, Rajaman R, Ravidran M, Tandon R. Pediatric keratoconus – Current perspectives and clinical challenges. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(2):214-25.
4. Mukhtar S, Ambati BK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2018 Oct;38(5):2257-66.
5. Rath V, Mandathara PS, Vaddavalli PK, Srikanth D, Sangwan VS. Fluid filled scleral contact lens in pediatric patients: challenges and outcome. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35(4):189-92.
6. Ambrosio Jr R. Violet June: The Global Keratoconus Awareness Campaign. *Ophthalmol Ther*. 2020;9:685-88.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Francisco Machado Vieira

Departamento Científico de Alergia Ocular da ASBAI
Clínica de Alergia e Imunologia, Caxias do Sul -
Caxias do Sul, RS, Brasil.

Erupção pigmentar fixa à nimesulida comprovada por teste de contato

Fixed pigmented erythema from nimesulide proven by patch testing

Juliana Leocádio Martins¹, Tânia Maria Gonçalves Gomes¹, José Luiz Magalhães Rios^{1,2},
Marilúcia Alves Venda¹, Kleiser Aparecida Mendes¹

RESUMO

A erupção pigmentar fixa (EPF) é uma reação cutânea adversa a drogas relativamente comum, envolvendo cerca de 10% de todas as reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM). Envolve uma reação imunológica não imediata, mediada por células T CD8+ sensibilizadas, relacionada ao mecanismo do tipo IVc na classificação de Gell e Coombs. Um dos grupos mais frequentemente implicados nesse tipo de reação é o dos anti-inflamatórios. Relatamos o caso de um homem que, 24 horas após iniciar tratamento com nimesulida para lombalgia, apresentou um quadro de lesões cutâneas tipo máculas eritemato-violáceas bem delimitadas e disseminadas pelo corpo. A nimesulida é um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE) pertencente à classe das sulfonamidas, que atua como inibidor seletivo da enzima da síntese de prostaglandina, a ciclo-oxigenase, inibindo preferencialmente a COX-2. O diagnóstico foi comprovado pela realização do teste de contato, também conhecido como *patch test*, que traduziu positividade na segunda leitura realizada após 72 horas da sua colocação.

Descritores: Erupção por droga, anti-inflamatórios não esteroidais, testes do emplastro, hipersensibilidade a drogas.

ABSTRACT

Fixed pigmented erythema (FPE) is a relatively common adverse drug reaction, consisting of approximately 10% of all drug hypersensitivity reactions. It involves a non-immediate immune reaction mediated by sensitized CD8+ T cells and related to the type IVc mechanism in the Gell-Coombs classification. One of the groups most frequently involved in this type of reaction is that of anti-inflammatory drugs. We report the case of a man who, 24 hours after starting treatment with nimesulide for low back pain, presented with well-defined cutaneous lesions consisting of erythematous-violaceous macules and spread throughout the body. Nimesulide is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) belonging to the sulfonamide class that acts as a selective inhibitor of the prostaglandin synthesis enzyme, cyclooxygenase (COX), preferentially inhibiting COX-2. The diagnosis was confirmed by a patch test, which translated positively in the second reading performed 72 hours after its placement.

Keywords: Drug eruptions, non-steroidal anti-inflammatory drugs, patch testing, drug hypersensitivity.

Introdução

A erupção pigmentar fixa (EPF) é uma reação cutânea adversa a medicamento relativamente comum, envolvendo cerca de 10% das reações de hipersensibilidade a drogas, ocorrendo em qualquer idade, sendo mais comum em adultos jovens^{1,2}.

Relaciona-se a uma resposta alérgica do tipo tardia, mediada por células T citotóxicas CD8+, com reativação das células T residentes de memória na epiderme e derme a cada nova exposição^{3,4}. A história clínica e as características marcantes das

1. Hospital Central do Exército, Alergologia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Alergologia e Imunologia - Petrópolis, RJ, Brasil.

lesões (eritemato-violáceas, arredondadas em pele e mucosas, que recorrem no mesmo lugar após a reexposição, deixando uma hiperchromia residual até o seu desaparecimento total, provocadas pelo uso da droga) sugerem o diagnóstico que pode ser identificado e confirmado pelos testes de provocação oral (TPO) e/ou contato com a droga suspeita^{5,6}.

A nimesulida é um medicamento muito usado na atualidade para tratamento de diversas patologias por conta do seu efeito anti-inflamatório, antipirético e analgésico, sendo, portanto, um elemento relevante apontado como fator causal suspeito, assim como alguns antibióticos, analgésicos, anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, dentre outros^{7,8}.

O TPO é padrão ouro para o diagnóstico da EPF, mas não é isento de risco, como eventualmente acontece, evoluindo para a forma grave com bolhas disseminadas, denominada de erupção pigmentar fixa bolhosa generalizada⁹. O teste de contato com a medicação suspeita é seguro, está indicado nas reações de hipersensibilidade imunológica não imediata e deve ser realizado entre seis semanas e seis meses após a resolução do quadro cutâneo¹⁰⁻¹².

Somente algumas medicações têm concentrações padronizadas para o teste de contato¹³⁻¹⁵. A preparação extemporânea é uma forma de testar medicações não padronizadas¹⁶.

O tratamento é principalmente a identificação e suspensão da medicação responsável pelo quadro cutâneo, podendo ser necessário o uso de corticoide tópico ou oral para controle da reação¹⁷.

Descrição do caso

Paciente masculino de 55 anos referia que sete dias antes da consulta apresentara lombalgia e procurou atendimento no setor de emergência, tendo sido prescrito Dipirona® 1 g (dipirona), Maxsulid® 400 mg (nimesulida), Miosan® 5 mg (ciclobenzaprina) e Tylex® 30 mg (paracetamol + codeína) para alívio da dor. Após vinte quatro horas do início do tratamento, o paciente apresentou lesões cutâneas eritemato-violáceas, arredondadas, que não desapareciam à digitopressão, distribuídas pelos membros inferiores, região palmar e primeiro quirodático esquerdos, lábios (associada a discreto edema) e palato. Estas lesões eram ora pruriginosas ora dolorosas ao exame e evoluíram para máculas acastanhadas.

O paciente retornou ao setor de emergência três dias após o início do quadro cutâneo, onde foi medi-

cado com corticoide e prometazina injetáveis com melhora parcial do prurido e da dor, porém com a persistência das lesões. Foi, então, encaminhado ao Serviço de Alergia para avaliação e acompanhamento.

Na primeira consulta, relata reação semelhante, nos mesmos locais, cerca de dois meses antes, após uso de ibuprofeno e outras medicações que não recordava os nomes para um tratamento dentário. Nessa ocasião, suspendeu a medicação assim que a reação cutânea se iniciou e as lesões evoluíram para uma hiperchromia residual. Relata, ainda, ter usado Dorflex® (dipirona + orfenadrina + cafeína) no intervalo entre as crises, sem quaisquer intercorrências.

No momento da consulta, o paciente apresentava-se em bom estado geral, sem quaisquer outras alterações que não as máculas eritemato-violáceas distribuídas nos membros inferiores, mão esquerda e palato e outras acastanhadas nos pés (Figura 1).

Devido à hipótese diagnóstica de erupção pigmentar fixa, o paciente foi orientado a suspender medicamentos que continham ibuprofeno e nimesulida, utilizar paracetamol nos casos de dor, e agendar teste de contato com nimesulida e ibuprofeno.

O teste de contato foi realizado seis semanas após a resolução do quadro clínico. Foram testados a nimesulida e o ibuprofeno nas concentrações de 10% do princípio ativo em vaselina (na forma manipulada), e 30 % da forma comercial (comprimido macerado), em vaselina sólida como preparação extemporânea, além de vaselina como controle negativo. As preparações foram aplicadas no dorso (área sem lesão) e na face posterior da coxa esquerda (área de lesão residual). As leituras foram realizadas com 48 e 72 horas após a colocação do teste, sendo positiva (+) à nimesulida na segunda leitura, em ambas as concentrações, na região da coxa. Ibuprofeno e controle negativo não apresentaram reatividade (Figura 2).

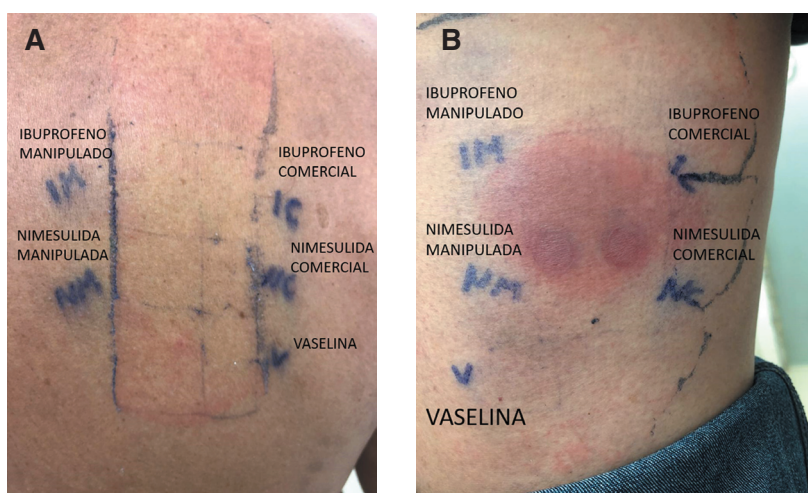
Discussão

As reações de hipersensibilidade a fármacos afetam cerca de 7% da população em geral, sendo os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) responsáveis por 21-25% dessas reações¹⁸. É de fundamental importância a identificação do agente causal a fim de evitar novas exposições e, conseqüentemente, novas crises.

No caso relatado, a positividade para a nimesulida define o responsável pela reação, comprovando assim

**Figura 1**

Máculas eritemato-violáceas: (A) palato, (B) lábio, (C) face posterior da coxa e (E) mão

**Figura 2**

Teste de contato: (A) leitura de 72 horas no dorso (pele sem lesão), (B) leitura de 72 horas (lesão residual)

o diagnóstico de EPF. Nos pacientes com EPF, as substâncias devem ser aplicadas na pele sem lesão (área sã, preferencialmente no dorso) e no local de lesão residual. O resultado, como no teste de contato padrão, segue os critérios do *International Contact Dermatitis Research Group* (negativo, duvidoso, positivo +, ++ ou +++), após as leituras realizadas em 48 e 72 horas.

Mesmo que as concentrações quanto à padronização e validação ainda não estejam disponíveis para todos os fármacos, o teste de contato é uma ferramenta de fácil execução, segura e eficaz. Através deste, demonstrou-se, com bastante relevância clínica, a reprodutibilidade considerável da lesão, confirmando a farmacodermia em questão, além de ter possibilitado identificar outros fármacos alternativos seguros para o uso.

Referências

1. Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed Drug Eruptions: An Update, Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Jun;21(3):393-9.
2. Malheiro D, Cadinha S, Rodrigues J, Vaz M, Castel-Branco MG. Nimesulide-induced fixed drug eruption. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(5):285-7.
3. Quint T, Wöhrl S, Kinaciyan T. Fixed drug eruption caused by fluconazole - an underdiagnosed but recurrent problem. *Contact Dermatitis*. 2019;80(3):172-3.
4. Flowers H, Brodell R, Brents M. Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management. *South Med J*. 2014;107(11):724-7.
5. Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(8):897-908.
6. Zedlitz S, Linzbach L, Kaufmann R, Boehncke W. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis*. 2002;46(6):352-3.
7. Butler DF, Vinson RP, Callen JP. Fixed drug eruptions. *Medscape* [site da Internet]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1336702-workup#c5>.
8. Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(1):833-8.
9. Mitre V, Applebaum DS, Albahrani Y, Hsu S. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Dermatol Online J*. 2017;23(7):1-4. <http://dx.doi.org/10.5070/D3237035734>.
10. Motta AA, Kalil J, Barros MT. Testes cutâneos. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2005;28(3):73-83.
11. Aun MV, Cocco RR, Mello Y. Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(4):390-8.
12. Zinn Z, Gayam S, Chelliah MP, Honari G, Teng J. Patch testing for nonimmediate cutaneous adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):421-3.
13. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(6):442.
14. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):555-62.
15. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
16. Assier H, Valeyrie-Allanore L, Gener G, Verlinde Carvalho M, Chosidow O, Wolkenstein P. Patch tests in cutaneous adverse drug reactions; value of extemporaneous patch tests. *Contact Dermatitis*. 2017;77(5):297-302.
17. Sehgal VN, Gangwani OP. Fixed drug eruption: current concepts. *Int J Dermatol*. 1987;26(2):67-74.
18. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis, and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66:818-29.

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

Correspondência:

Juliana Leocádio Martins

E-mail: julianaleocadiomartins@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 – Itaigara
40280-000 – Salvador – BA
Tel. (71) 3616.6130

Ceará

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

Distrito Federal

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

Espírito Santo

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

Goiás

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

Maranhão

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

Mato Grosso

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

Mato Grosso do Sul

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

Minas Gerais

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

Pará

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

Paraíba

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

Paraná

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

Pernambuco

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

Piauí

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

Rio de Janeiro

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

Rio Grande do Norte

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

Rio Grande do Sul

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

Santa Catarina

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

São Paulo

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

Sergipe

Presidente: Jackeline Motta Franco
Secretária: Camila Budin Tavares
Tesoureira: Maria Eduarda Cunha P. de Castro
Avenida Min. Geraldo Barreto Sobral, 2131 -
Salas 605-606 – Jardins
49026010 – Aracaju – SE
Tel.: (79) 3249.1820

Tocantins

Presidente: Raquel P. de Carvalho Baldaçara
Secretária: Edna Cláudia Mendes Barbosa
Tesoureira: Lorena Carla Barbosa Lima Lucena
Quadra ACSU 40 (401 Sul) – Av. Joaquim Teotônio
Segurado, s/nº - S. 1005 - cj. 1 - Ed. Espaço Médico
77015-550 – Palmas – TO
Tel.: (63) 3217.7288

Informação, serviços e atualização
para o **profissional** da área de
ALERGIA e IMUNOLOGIA

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br