

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 5 • Número 4 • Outubro-Dezembro 2021

5/4

■ EDITORIAL

Mudanças climáticas, poluição, biodiversidade e suas influências na asma, uma reflexão de todos nós!

■ ARTIGO ESPECIAL

Guia Prático de Atualização no tratamento da exacerbação de asma na criança e no adolescente – Posicionamento conjunto da ASBAI e SBP

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Vacinas COVID-19 e suas implicações imunológicas
Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19
Relação entre exercício físico e sistema imunológico
Reatividade cruzada entre betalactâmicos
O papel dos imunobiológicos na esofagite eosinofílica

■ ARTIGOS ORIGINAIS

A especialidade de Alergia e Imunologia Clínica no Brasil: como começamos a segunda década do século XXI?
Tradução e adaptação transcultural do questionário *Congestion Quantifier Five-Item* para o português brasileiro

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Resposta ao dupilumabe na dermatite atópica grave sem uso prévio de imunossupressor sistêmico durante a pandemia de COVID-19
Reativação da BCG após vacina contra COVID-19
Apresentação atípica de síndrome de hiper-IgM ligada ao X simulando doença inflamatória intestinal

■ CARTAS AO EDITOR

Modificações atuais da agricultura no Sul do Brasil
Food-dependent exercise-induced anaphylaxis without IgE sensitivity

■ IMAGENS EM ALERGIA E IMUNOLOGIA

Atypical and unusual clinical presentation of atopic dermatitis
Fixed pigmented erythema to secnidazole



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

Outubro-Dezembro 2021

Volume 5, Número 4

Editorial / Editorial

- Mudanças climáticas, poluição, biodiversidade e suas influências na asma, uma reflexão de todos nós! 319
Climate change, pollution, biodiversity and its influence on asthma, a collective musing!
 CELSO TAQUES SALDANHA

Artigo Especial / Special Article

- Guia Prático de Atualização no tratamento da exacerbação de asma na criança e no adolescente –
 Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
 e Sociedade Brasileira de Pediatria..... 322
*Practical Update Guide on the treatment of asthma exacerbation in children and adolescents –
 Joint position of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics*
 ANTONIO CARLOS PASTORINO, JOSEANE CHIABAI, DÉBORA CARLA CHONG-SILVA, FÁBIO CHIGRES KUSCHNIR,
 ADRIANA AZOUBEL-ANTUNES, CRISTINE SECCO ROSÁRIO, MARISA LAGES RIBEIRO, CARLOS ANTÔNIO RIEDI,
 PATRÍCIA GOMES DE MATOS BEZERRA, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, GUSTAVO FALBO WANDALSEN,
 MARIA DE FÁTIMA POMBO SANT'ANNA, EMANUEL SARINHO, LUCIANA R. SILVA,
 NORMA DE PAULA M. RUBINI, DIRCEU SOLÉ

Artigos de Revisão / Review Articles

- Vacinas COVID-19 e suas implicações imunológicas: uma revisão de literatura 346
COVID-19 vaccines and immunological implications: a literature review
 LARISSA ALBUQUERQUE, RAFFAELA NEVES MONT'ALVERNE NAPOLEÃO, LIANA ANDRADE OLIVEIRA,
 PAULA DANIELLE SANTA MARIA ALBUQUERQUE DE ANDRADE
- Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19: uma complicação pediátrica da pandemia 357
COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome: a pediatric complication during the pandemic
 JULIANO JOSÉ JORGE, ISABELLA BASSETTI

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

Relação entre exercício físico e sistema imunológico <i>Relationship between exercise and the immune system</i>	361
BRUNA BONIFÁCIO, MARIANA REALE TALLAVASSO VASSOVINIO, VICTORIA CLEMENTE MONTELEONE, VITTÓRIA GENEROSO DE FARIA, JOÃO PAULO DE ASSIS	
Reatividade cruzada entre betalactâmicos: uma abordagem prática <i>Cross-reactivity among beta-lactams: a practical approach</i>	371
ULLISSIS PÁDUA MENEZES, MARCELO VIVOLO AUN, MARA MORELO ROCHA FELIX, ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES, ANA CAROLINA D'ONOFRIO-SILVA, DENISE NEIVA SANTOS DE AQUINO, DIOGO COSTA-LACERDA, FERNANDA CASARES MARCELINO, GLADYS QUEIROZ, INÊS CRISTINA CAMELO-NUNES, LUIZ ALEXANDRE RIBEIRO DA ROCHA, MARIA INÊS PERELLÓ, TÂNIA MARIA GONÇALVES DE SOUZA GOMES, MARIA FERNANDA MALAMAN	
The role of biologics in eosinophilic esophagitis <i>O papel dos imunobiológicos na esofagite eosinofílica</i>	385
INARA PATRÍCIA DESIDÉRIO, IGOR GARCIA SANCHES DE-SOUZA, GUILHERME GONÇALVES FERRIGOLLI, MARCELO VIVOLO AUN, RENATA RODRIGUES COCCO	

Artigos Originais / Original Articles

A especialidade de Alergia e Imunologia Clínica no Brasil: como começamos a segunda década do século XXI? <i>The specialty of Allergy and Clinical Immunology in Brazil: how do we start the second decade of the 21st century?</i>	395
LUANE MARQUES DE MELLO, FARADIBA SARQUIS SERPA, ÁLVARO AUGUSTO CRUZ, EDUARDO COSTA SILVA, ELIANE MIRANDA DA SILVA, JOSÉ LUIZ MAGALHÃES RIOS, MARILYN URRUTIA-PEREIRA, MARTA DE FÁTIMA RODRIGUES DA CUNHA GUIDACCI, PHELIPE DOS SANTOS SOUZA, YARA ARRUDA MARQUES MELLO, EMANUEL SARINHO, NORMA DE PAULA M. RUBINI, JOSEANE CHIABAI, DIRCEU SOLÉ	
Tradução e adaptação transcultural do questionário <i>Congestion Quantifier Five-Item</i> para o português brasileiro <i>Translation and cross-cultural adaptation of the Congestion Quantifier Five-Item questionnaire to Brazilian Portuguese</i>	409
CAROLINA STEFANY DA SILVA, EDUARDA LUBAMBO COSTA	

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

Resposta ao dupilumabe na dermatite atópica grave sem uso prévio de imunossupressor sistêmico durante a pandemia de COVID-19 <i>Response to dupilumab in severe atopic dermatitis without prior use of systemic immunosuppressive agents during the COVID-19 pandemic</i>	416
MARA MORELO ROCHA FELIX, LAIRA VIDAL DA CUNHA MOREIRA, ANA CAROLINA DE MOURA ROCHA TEIXEIRA MIRANDA, NATHALIA MOTA GOMES ALMEIDA	

Comunicações Clínicas e Experimentais / *Clinical and Experimental Communications*

- Reativação da BCG após vacina contra COVID-19: relato de caso 422
BCG reactivation after COVID-19 vaccine: case report
 LUIS FELIPE RAMOS BERBEL ANGULSKI, ANA LAURA MENDES ALMEIDA,
 CAMILA ALVES TONAMI, JAIME OLBRICH NETO
- Apresentação atípica de síndrome de hiper-IgM ligada ao X simulando doença inflamatória intestinal 426
Atypical presentation of X-linked hyper-IgM syndrome simulating inflammatory bowel disease
 NARA LILLIAN LIMA CARDOSO, FRANÇOIS LOIOLA PONTE DE SOUZA,
 HILDENIA BALTASAR RIBEIRO NOGUEIRA, JANÁIRA FERNANDES SEVERO FERREIRA,
 TÁBATA TAKAHASHI FRANÇA, ANTONIO CONDINO-NETO

Cartas ao Editor / *Letters to the Editor*

- Modificações atuais da agricultura no Sul do Brasil: Lolium e Polinose em “uma nova visão” 433
Current changes in agriculture in Southern Brazil: Lolium and polinosis in “a new vision”
 FRANCISCO MACHADO VIEIRA
- Food-dependent exercise-induced anaphylaxis without IgE sensitivity – a rare challenging condition 435
*Anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos sem sensibilidade IgE –
 uma condição rara e desafiante*
 MARIO GELLER

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

- Atypical and unusual clinical presentation of atopic dermatitis: a case report 437
Apresentação clínica atípica e incomum de dermatite atópica: relato de caso
 AMANDA BERTAZZOLI DIOGO, ISABELLA SILVA DE-CARVALHO,
 EDUARDO STERMAN CAMPOS, JULIANA STRACCI, TATIANA DE AGUIAR TAJRA
- Fixed pigmented erythema to secnidazole 442
Eritema pigmentar fixo à secnidazol
 MARIO GELLER



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2021/2022

Presidente

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

1º Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschmir (RJ)

2º Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor Financeiro

Marcelo Vivolo Aun (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Científica

Norma de Paula Motta Rubini (RJ)

Diretora Científica Adjunta

Valéria Soraya de Farias Sales (RN)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha (DF)

Diretora de Comunicação e Divulgação

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Educação Médica a Distância

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor de Integração Nacional

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

Diretor de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

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 Kuschmir

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

Gustavo Falbo Wandalsen

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

Herberto José Chong Neto

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

Régis de Albuquerque Campos

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

Editores Associados Internacionais:

Edgardo José Jares

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

Fátima Ferreira-Briza

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

Ignacio Ansotegui

Department of Allergy and Immunology, Hospital Quironsalud, 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

Luis Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luis Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goiânia, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2021-2022

Departamentos Científicos

* Coordenadores(as), ** Jovens Especialistas.

Alérgenos

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

Alergia a Drogas

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

Alergia Alimentar

Jackeline Motta Franco*
Ana Carolina Rozalem Reali**
Ana Paula Beltran Moschione Castro
Ariana Campos Yang
Bárbara Luiza de 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
 Fabíola 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 Leticia Freitas Silva Chavarria
 Priscila Megumi Takejima
 Simone Valladão Curi

Urticária

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

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as).

Comissão de Título de Especialista

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

Comissão de Compliance

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

Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços

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

Ligas Acadêmicas

Anete S. Grumach (sub-coordenadora)
 Ana Carolina da Matta 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

Mudanças climáticas, poluição, biodiversidade e suas influências na asma, uma reflexão de todos nós!

Climate change, pollution, biodiversity and its influence on asthma, a collective musing!

Celso Taques Saldanha¹

O meio ambiente tem sido ultimamente um dos temas mais destacados de forma simultânea nos mais diversos países, de maneira que são abordadas alterações climáticas, aumento global de temperatura, destruição da camada de ozônio, poluição do ar e respectivas agressões à saúde humana, entre outras consequências ambientais¹. Ademais, o ambiente apresenta um conjunto de fatores que mantém relações interativas com o agente causal e o indivíduo susceptível. Nesse contexto, incluem-se o ambiente físico, que abriga e torna possível a vida antrópica, o ambiente biológico, que abrange todos os seres vivos, e o ambiente social, local das interações sociais, políticas, econômicas e culturais^{1,2}.

É importante frisar que a posição geográfica e suas peculiaridades climáticas, solo, recursos hídricos, poluentes, agentes físicos e produtos industriais são os componentes mais conhecidos do ambiente físico, sendo as variáveis climáticas, tais como a temperatura, umidade relativa do ar, chuvas e as velocidades dos ventos, as mais relacionadas com doenças^{3,4}. Sabe-se, ainda, que biodiversidade, termo que designa variedade de animais, plantas, *habitats* e genes, tem sua interação com o meio físico, originando-se, dessa forma, os ecossistemas, essenciais à vida. Esses ecossistemas vêm sofrendo ameaças em decorrência dos desmatamentos e queimadas para as atividades agrícolas⁵. Ecossistemas inteiros, conseqüentemente ficam mais vulneráveis;

por exemplo, solos (anteriormente férteis) são modificados e acarretam modificações climáticas, pois mais de 56% das chuvas locais e regionais dependem das florestas. Assim sendo, muito certamente estamos vivendo em uma época de favorecimento a doenças epigenéticas.

Ressalte-se também que agressões ao ecossistema por atividades antrópicas, em especial as queimadas de nossa mata nativa, podendo citar a Floresta Amazônica, o Pantanal Mato-Grossense, o Cerrado e a Mata Atlântica, ocasionam graves problemas, com liberações de inúmeros gases poluentes. Esses poluentes que são despejados crescentemente na nossa atmosfera, afetam a climatologia local e a saúde humana, desencadeando asma, rinossinusopatias inflamatórias, doenças oculares, dermatológicas e demais enfermidades⁶.

Alta Floresta, cidade localizada na Região Amazônica do norte de Mato Grosso, é reconhecida dentre os municípios brasileiros pela maior prevalência de asma da América Latinas, sendo especificamente acometidos os escolares na faixa etária de 6 a 7 anos de idade. Uma pesquisa de exposição de gases oriundos das queimadas florestais nessa região demonstrou a associação desses poluentes com episódios de asma⁷. Em contrapartida, sabe-se da ocorrência de diferenças do perfil epidemiológico de comunidades geograficamente próximas, somente por existirem características climáticas bem definidas

1. Coordenador do Departamento de Biodiversidade, Poluição e Alergias da ASBAI. Professor Assistente, Faculdade de Medicina, UnB - Brasília, DF.

(microclima). Isso é relevante, pois coloca as variáveis climáticas como determinantes para a dinâmica de doenças, notadamente as das vias respiratórias⁴.

Entre as variáveis climáticas, destacam-se a temperatura, umidade relativa do ar e precipitação pluviométrica, sendo que em climas úmidos com quedas bruscas da temperatura tem ocorrido aumento na incidência de infecções respiratórias e maior difusão de aeroalérgenos, contribuindo, dessa forma, a climatologia, para a ocorrência de crises asmáticas⁸. É importante ainda descrever a correlação existente entre fatores climáticos e a poluição atmosférica, como o ar poluído por determinados gases oriundos dos incêndios florestais em regiões climáticas caracterizadas por altas temperaturas – típicas em imensa parte do território brasileiro – favorecendo o surgimento do poluente ozônio, reconhecidamente nocivo ao epitélio respiratório⁹.

Outro fator ambiental amplamente suscitado como responsável no agravamento da saúde humana, principalmente respiratória, são os agrotóxicos, produtos químicos capazes de eliminar e impedir a proliferação de insetos, ácaros, moluscos, roedores, fungos e demais formas de vida prejudiciais à saúde e à plantação. Substâncias reguladoras de crescimento, fertilizantes sintéticos, hormônios, desfolhantes e dessecantes também entram na categoria dos agrotóxicos. Em pesquisas sobre os efeitos dos agrotóxicos organofosforados em crianças asmáticas moradoras de uma determinada região rural brasileira com intensa atividade agropecuária foram evidenciados os pesticidas organofosforados como gatilhos ambientais no agravamento da asma. Diversos são os mecanismos pelos quais os agrotóxicos agredem as vias aéreas, e o principal deles é a inibição da enzima acetilcolinesterase causada por organofosforados e carbamatos. As exposições crônicas podem levar à hiper-responsividade das vias aéreas por interações diretas com os receptores muscarínicos, resultando em broncoconstrição reflexa pela irritação pulmonar e maior secreção de muco pelas vias aéreas¹⁰.

Como a asma é uma doença crônica das vias aéreas com predisposição genética, e tendo como substrato anatomopatológico a inflamação brônquica com aumento da reatividade das vias aéreas a uma variedade de estímulos, os fatores ambientais participam da complexa interação desses variados estímulos, influenciando, dessa maneira, no perfil epidemiológico dessa enfermidade¹¹. Deve-se considerar que a respiração aproximada de 10 a 20

mil litros diários de ar (respiração humana normal) ocorre em graus variáveis de temperatura e umidade, os quais devem ser adequadamente condicionados para as vias aéreas inferiores no que se refere à filtração, umidificação e aquecimento. A cada movimento respiratório, cerca de centenas de mililitros de ar transitam entre o ar atmosférico e os alvéolos, possibilitando que partículas e microrganismos provenientes do ambiente exterior atinjam a intimidade dos pulmões, podendo causar lesões ao aparelho respiratório na dependência do tipo de substâncias inaladas, intensidade, carga pulmonar, tempo de exposição e tamanho das partículas⁴.

O aparelho respiratório das crianças até a idade de 8 anos de vida caracteriza-se por um crescimento do número de alvéolos em até 10 vezes desde o nascimento e aumento do número de gerações brônquicas. Portanto, a população infantil apresenta um substrato anatomopatológico propício às afecções respiratórias¹² e que, associado aos fatores ambientais, torna essa parcela populacional a mais vulnerável para hiper-responsividade brônquica e sensibilidade a variados agentes do meio ambiente⁹.

Assim, as variáveis climáticas, poluentes, agentes irritantes e alérgenos do ar repercutem na saúde dos pacientes com asma, intensificando e modulando o desenvolvimento da doença, além do favorecimento das infecções respiratórias¹³, tendo grande relevância nas crianças, reconhecidamente mais susceptíveis¹⁰. Danos à saúde, notadamente das vias aéreas, tem ocorrido nesse contexto ambiental de um país com heterogeneidade geográfica, acrescida das mudanças climáticas e agressões a nossa biodiversidade, destacando-se ainda poluentes atmosféricos oriundos das indústrias e queimadas florestais, entre outras fontes de poluição. Logo, deve-se buscar uma compreensão contínua desses fatores ambientais que têm possíveis repercussões na asma.

Referências

1. Saldanha CT, Botelho C. Queimadas e suas influências em crianças asmáticas menores de cinco anos atendidas em um hospital público. *Rev bras alerg imunopatol*. 2008;31(3):108-12.
2. Rouquayrol MZ, Goldbaum M. *Epidemiologia e Saúde*. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p. 15-30.
3. Saldanha CT, Botelho C. Associações entre variáveis ambientais em crianças menores de cinco anos atendidas em hospital público. *Rev bras alerg imunopatol*. 2008;31(2):50-5.
4. Relatório de Avaliação Regional sobre Biodiversidade e Serviços Ecossistêmicos para as Américas [Internet]. Disponível em: <https://ipbes.net/assessment-reports/americas>.

5. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N; ISAAC Phase One Study Group. Climate and prevalence symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med.* 2004;61(7):609-15.
6. de Farias MR, Rosa AM, Hacon S de S, de Castro HA, Ignotti E. Prevalence of asthma in schoolchildren in Alta Floresta - a municipality in the southeast of the Brazilian Amazon. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13(1):49-57. doi: 10.1590/s1415-790x2010000100005.
7. Andrade Filho VS, Artaxo P, Hacon S, Carmo CN, Cirino G. Aerosols from biomass burning and respiratory diseases in children, Manaus, Northern Brazil. *Rev Saude Publica.* 2013;47(2):239-47.
8. Global Initiative for Asthma. Bethesda: Global Initiative for Asthma; 2019. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update) [Internet]. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
9. Wang W. Progress in the impact of polluted meteorological conditions on the incidence of asthma. *J Thorac Dis.* 2016;8(1):E57-E61.
10. Rocha CBD, Nascimento APC, Silva AMCD, Botelho C. Asma não controlada em crianças e adolescentes expostos aos agrotóxicos em região de intensa atividade do agronegócio. *Cad Saude Publica.* 2021;37(5):e00072220. doi: 10.1590/0102-311X00072220.
11. Botelho C, Barros MD, Santana CC. Perfil clínico de crianças com IRA [dissertação]. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 1998.
12. Quiroga DF. Introducción: el ambiente, los pediatras y los niños. In: Quiroga DG. *Manual de Salud Ambiental Infantil.* Chile: LOM eds.; 2009. p. 11-7.
13. Dias CS, Mingoti SA, Ceolin APR, Dias MAS, Friche AAL, Caiaffa WT. The influence of climatic conditions on hospital admissions for asthma in children and adolescents living in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cien Saude Colet.* 2020;25(5):1979-90. doi: 10.1590/1413-81232020255.04442018.
14. Menezes RAM, Pavaniito DR, Nascimento LFC. Different response to exposure to air pollutants in girls and boys. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(2):166-72. doi: 10.1590/1984-0462/2019;37;2;00009.
15. Kopel LS, Phipatanakul W, Gaffin JM. Social disadvantage and asthma control in children. *Paediatr Respir Ver.* 2014;15(3):256-63.
16. Carmo CN, Hacon S, Longo KM, Freitas S, Ignotti E, Ponce de Leon A, et al. Associação entre material particulado de queimadas e doenças respiratórias na região sul da Amazônia brasileira. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;27(1):10-6.

Guia Prático de Atualização no tratamento da exacerbação de asma na criança e no adolescente – Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria

Practical Update Guide on the treatment of asthma exacerbation in children and adolescents – Joint position of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics

Antonio Carlos Pastorino^{1,2}, Joseane Chiabai¹, Débora Carla Chong-Silva³, Fabio Chigres Kuschnir^{4,5}, Adriana Azoubel-Antunes^{4,5}, Cristine Secco Rosário¹, Marisa Lages Ribeiro^{1,2}, Carlos Antônio Riedi³, Patrícia Gomes de Matos Bezerra³, Herberto Jose Chong-Neto^{4,5}, Gustavo Falbo Wandalsen^{2,4}, Maria de Fátima Pombo Sant'Anna³, Emanuel Sarinho^{2,5}, Luciana R. Silva², Norma de Paula M. Rubini^{2,5}, Dirceu Solé⁵

RESUMO

Exacerbação aguda de asma é uma condição frequente na criança e no adolescente e uma das causas mais comuns de procura aos pronto atendimentos e de internações. Pode ocorrer em pacientes que ainda não foram diagnosticados como asmáticos, e mesmo naqueles cujo controle da doença não se encontre adequado. Reconhecer a exacerbação e iniciar seu tratamento desde o domicílio até o adequado manejo inicial em ambiente hospitalar é fundamental para evitar sua evolução para complicações que coloquem o paciente em risco de vida. O tratamento compreende o reconhecimento e tratamento da hipoxemia, da obstrução e do processo inflamatório, além de fornecer orientações na alta hospitalar e encaminhamentos para continuidade do tratamento.

Descritores: Asma aguda, exacerbação da asma, criança, adolescente, tratamento.

ABSTRACT

Acute exacerbation of asthma is a frequent condition in children and adolescents and one of the most common causes of seeking emergency care and hospitalization. It can occur in patients who have not yet been diagnosed with asthma, and even in those whose disease control is not adequate. Recognizing the exacerbation and starting its treatment from home until proper initial management in a hospital environment is essential to avoid its evolution to complications that put the patient at risk of life. Treatment comprises the recognition and treatment of hypoxemia, obstruction, and the inflammatory process, in addition to providing guidance at hospital discharge and referrals for continued treatment.

Keywords: Acute asthma, asthma exacerbation, child, adolescent, treatment.

Definição de exacerbação

Exacerbação da asma é definida como uma piora aguda ou subaguda dos sintomas da asma e da função pulmonar. Caracteriza-se por aumento progressi-

vo da falta de ar, da tosse, do chiado ou da sensação de aperto torácico, representando uma mudança dos sintomas habituais do paciente, suficiente para exigir

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Departamento Científico de Alergia em Pediatria da ASBAI - São Paulo, SP, Brasil.
2. Sociedade Brasileira de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Pneumologia Pediátrica da SBP - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Alergia Pediátrica da SBP - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 28/08/2021, aceito em: 06/09/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):322-45.

a modificação no tratamento^{1,2}. Exacerbações podem ocorrer em pacientes com diagnóstico pré-existente de asma, ou, ocasionalmente, como a primeira apresentação da doença.

O termo acadêmico “exacerbação”, no entanto, é mais utilizado na literatura científica e clínica, enquanto estudos hospitalares se referem mais à “asma aguda grave”. Durante o atendimento, usar o termo “exacerbação” nem sempre é adequado, pois é difícil para muitos pacientes pronunciarem e lembrarem. O termo “exacerbação de asma” é de mais fácil entendimento, além de transmitir o sentido de que a asma está presente mesmo quando os sintomas não são persistentes. O termo “ataque” é utilizado por muitos pacientes e profissionais de saúde, mas com significados amplamente variados, e pode não ser percebido como um fator de piora gradual. Na literatura pediátrica, o termo “episódio” é comumente utilizado, mas a compreensão deste termo por pais/cuidadores também não é conhecido¹.

Nos Estados Unidos, exacerbações da asma levaram a 1,7 milhões de visitas à emergência e 200.000 hospitalizações em 2016. Os cuidados com exacerbações da asma na emergência custam cinco vezes mais do que os cuidados em consultório. Neste contexto, o Governo americano tem estimulado os cuidados da asma, com o objetivo de reduzir as visitas à emergência e as hospitalizações, como medidas chave de saúde².

A exacerbação da asma pode ser desencadeada por infecção viral, exposição a agentes externos (fumaça, poluentes, alérgenos inalatórios), medicamentos, atividade física, distúrbios psicossociais, má adesão ao tratamento de controle, entre outros^{1,3}. No entanto, um subconjunto de pacientes apresenta exacerbação sem exposição a fatores de risco conhecidos. Além disso, exacerbações graves podem ocorrer em pacientes com sintomas de asma leve ou bem controlada.

A lista de fatores (“gatilhos”) mais comuns que aumentam o risco de um paciente apresentar exacerbações, independente do seu nível de controle de sintomas, inclui:

- infecções respiratórias virais;
- exposição a alérgenos como pólen de gramíneas, poeira de feijão ou de soja, esporos fúngicos;
- alergia alimentar com manifestações sistêmicas;
- poluição do ar³;
- mudanças sazonais e/ou retorno ao ambiente escolar;

- adesão pobre ao corticosteroide inalado.

Exacerbações graves que ocorrem de forma epidêmica têm sido relacionadas a tempestades, com altos níveis de polens de gramíneas ou fungos dispersos no ar⁴.

As epidemias de exacerbações graves de asma podem ocorrer de modo repentino e colocam alta pressão no sistema de saúde local. Tais epidemias foram relatadas em associação a tempestades de primavera com pólen⁴ de gramínea de centeio ou esporos fúngicos, e com exposição ambiental à poeira de soja.

Objetivos do tratamento na exacerbação de asma

Os principais objetivos do tratamento das exacerbações de asma são a estabilização clínica da criança, com a supressão ou redução dos seus sintomas e a prevenção de complicações, como hospitalização e morte. Durante o tratamento das exacerbações, as seguintes metas devem ser buscadas:^{1,5}

- reverter a obstrução ao fluxo aéreo;
- corrigir a hipoxemia;
- minimizar o risco de recidiva dos sintomas;
- prevenir novas exacerbações.

Pacientes em maior risco de exacerbações graves e até óbito devem ser identificados e tratados de forma precoce, preferencialmente em serviços de emergência. Estes pacientes incluem aqueles com¹:

- história de asma quase fatal – necessidade de tratamento em Unidade de terapia intensiva (UTI), intubação com ventilação mecânica;
- hospitalização ou ida a serviço de emergência por exacerbação de asma no último ano;
- uso excessivo de beta-2 agonista de curta duração (SABA), especialmente com consumo maior de um frasco ao mês;
- ausência de uso de corticosteroide inalado;
- adesão ruim ao tratamento de controle e sem plano de ação;
- história de doenças psiquiátricas ou problemas psicológicos;
- alergia alimentar associada à asma;
- má percepção da gravidade;
- comorbidades como pneumonia e cardiopatias.

Classificação da exacerbação pela gravidade – escores

É importante durante a avaliação da exacerbação da asma, a realização de anamnese e exame físico sumários enquanto se providencia tratamento inicial conforme avaliação do quadro, atentando-se para a classificação da gravidade da exacerbação da asma. Isto pode ser realizado observando-se a intensidade da dispneia, frequências respiratória e cardíaca, saturação transcutânea de oxigênio (saturação de O₂) e função pulmonar.

A avaliação da gravidade é essencial para a definição de melhor abordagem terapêutica, assim como para avaliação do risco de admissão hospitalar, permanência em serviços de urgência, além de ser útil no acompanhamento do paciente durante o tratamento da exacerbação. Para isto, a utilização de escores de gravidade padronizados contribui para melhor seguimento deste processo.

Os parâmetros utilizados para esta avaliação devem levar em consideração a faixa etária e a capacidade cognitiva da criança e do adolescente. Considera-se como objetivo do tratamento da exacerbação, a manutenção da saturação de O₂ acima de 94% em ar ambiente, a presença de sintomas mínimos ou ausentes e função pulmonar próxima da normalidade. Considera-se grave a incapacidade para falar sentenças, a agitação, presença de saturação de O₂ abaixo de 90% (abaixo de 92% em menores de 5 anos) em ar ambiente e pico de fluxo expiratório (PFE), abaixo de 50% do previsto para o paciente¹.

Na Tabela 1 são destacados os aspectos que são levados em consideração para a avaliação da gravidade da exacerbação da asma em menores de 5 anos.

De maneira mais detalhada, a Tabela 2 apresenta os parâmetros de avaliação da gravidade da exacerbação asmática⁶.

Outros instrumentos podem ser utilizados com a finalidade de avaliar a gravidade da exacerbação, sendo alguns descritos a seguir.

Pediatric Asthma Severity Score - PASS^{7,8}

Destinado a pacientes menores de 18 anos, o PASS é útil para avaliação da possibilidade de admissão hospitalar ou permanência prolongada em emergências (Tabela 3). Leva em consideração a sibilância, o esforço respiratório e a expiração prolongada utilizando a soma de todos os componentes (0 a 6); quanto maior a soma, mais intensa é a exacerbação.

Preschool Respiratory Assessment Measure - PRAM^{8,9}

O PRAM foi desenvolvido por estudo prospectivo de crianças entre 3 e 6 anos de vida, atendidas em pronto atendimento e, após análises de regressão logística, incluiu cinco variáveis: retrações supraesternais, contração do músculo escaleno, entrada de ar, sibilância e saturação de O₂ (Tabela 4). A soma de todos os componentes fornece a gravidade e, quanto maior, mais intensa é a exacerbação.

Tabela 1

Avaliação inicial da exacerbação de asma em menores de 5 anos

Sintomas	Leve	Grave ^a
Alteração de consciência	Não	Agitado, confuso ou sonolento
Saturação de O ₂ na admissão ^b	> 95%	< 92%
Fala ^c	Sentenças	Palavras
Frequência cardíaca	< 100 bpm	> 200 bpm (0 a 3 anos) > 180 bpm (4 a 5 anos)
Cianose central	Ausente	Provavelmente presente
Intensidade da sibilância	Variável	Tórax pode estar silencioso

^a Qualquer dessas alterações indica exacerbação grave da asma.

^b Oximetria antes de ser administrado broncodilatador ou instalado O₂.

^c Idade e capacidade de desenvolvimento normal da criança devem ser levados em consideração.

Fonte: adaptado de GINA (2021)¹.

Tabela 2
Avaliação formal da gravidade da exacerbação de asma em ambiente de urgência e emergência⁶

Classificação da crise	Leve	Moderado	Grave	Parada respiratória iminente
Sintomas				
Falta de ar	Enquanto caminha	Em repouso (lactente – choro mais suave e mais curto, dificuldade em se alimentar)	Em repouso (lactente – para de mamar)	
	Consegue deitar-se	Prefere posição sentada	Senta-se recostado	
Dificuldade de falar	Sentenças	Frases	Palavras	
Estado de alerta	Pode estar agitado	Usualmente agitado ^a	Usualmente agitado ^a	Sonolento ou confuso
Sinais				
Frequência respiratória	Aumentada	Aumentada	Sempre > 30 ir/minuto	Pobre esforço expiratório, aparenta estar exausto
		Valores normais da FR em crianças acordadas:		
		Idade	Valores normais	
		< 2 meses	< 60/minuto	
		2 a 12 meses	< 50/minuto	
		1 a 5 anos	< 40/minuto	
		6 a 8 anos	< 30/minuto	
Uso da musculatura acessória; retração supraesternal	Geralmente ausente	Ocasionalmente	Geralmente	Movimento toracoabdominal paradoxal
Sibilância	Moderada, em geral no final da expiração	Alta durante a expiração	Geralmente alta, durante a ins e expiração	Ausência de sibilos (tórax silencioso)
Pulso/minuto	< 100	100 a 120	> 120	Bradicardia
		Valores normais para FC em crianças:		
		Idade	Valores normais	
		2 a 12 meses	< 160/minuto	
		1 a 2 anos	< 120/minuto	
		2 a 8 anos	< 110/minuto	

^a Algumas crianças com exacerbação aguda grave de asma não aparentam estar agitadas.

PaO₂ = pressão arterial de oxigênio, PCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono, PFE = pico de fluxo expiratório, SpO₂ = saturação de oxigênio, PA = pressão arterial.

Notas:

- A presença de vários parâmetros, mas não necessariamente todos, indica a classificação geral da exacerbação.
- Muitos destes parâmetros não foram estudados sistematicamente, especialmente como se correlacionam um com outro. Portanto, servem apenas como guias gerais.
- O impacto emocional dos sintomas da asma nos pacientes e familiares é variável, mas devem ser reconhecidos e abordados e podem interferir no tratamento e seguimento.

Tabela 2 (continuação)Avaliação formal da gravidade da exacerbação de asma em ambiente de urgência e emergência^a

Classificação da crise	Leve	Moderado	Grave	Parada respiratória iminente
Sinais				
Pulso paradoxal	Ausente a < 10 mmHg	Pode estar presente 10 a 25 mmHg	Em geral presente > 25 mmHg (adulto) 20 a 40 mmHg (criança)	Ausência sugere fadiga da musculatura respiratória
Outros				Cianose
Avaliação funcional				
PFE percentual previsto ou melhor percentual pessoal	≥ 70%	Entre 40 a 69% ou resposta a beta-2 inalado após < 2 horas	< 40%	< 25% Nota: PFE pode não ser necessário em crises graves
PaO ₂ (em ar ambiente)	Normal (teste em geral desnecessário)	≥ 60 mmHg (teste em geral desnecessário)	< 60 mmHg: possível cianose	
PCO ₂	< 42 mmHg (teste em geral desnecessário)	< 42 mmHg (teste em geral desnecessário)	≥ 42 mmHg: possível falência respiratória	
SpO ₂ % (em ar ambiente) ao nível do mar	> 95% (teste em geral desnecessário)	90 a 95% (teste em geral desnecessário)	< 90%	
PA	Se desenvolve mais rapidamente em crianças menores do que em adultos e adolescentes			
	Hipercapnia (hipoventilação)			
	Hipotensão			

^a Algumas crianças com exacerbação aguda grave de asma não aparentam estar agitadas.PaO₂ = pressão arterial de oxigênio, PCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono, PFE = pico de fluxo expiratório, SpO₂ = saturação de oxigênio, PA = pressão arterial.

Notas:

- A presença de vários parâmetros, mas não necessariamente todos, indica a classificação geral da exacerbação.
- Muitos destes parâmetros não foram estudados sistematicamente, especialmente como se correlacionam um com outro. Portanto, servem apenas como guias gerais.
- O impacto emocional dos sintomas da asma nos pacientes e familiares é variável, mas devem ser reconhecidos e abordados e podem interferir no tratamento e seguimento.

Tabela 3

Escore de gravidade da asma pediátrica (PASS)

Sibilância		
(sons expiratórios ouvidos na ausculta)	Ausente ou leve	0
	Moderada	+ 1
	Intensa ou ausente em função de pouca movimentação aérea	+ 2
Esforço respiratório		
(utilização de musculatura acessória ou retração)	Normal ou diminuída	0
	Moderada	+ 1
	Intensa	+ 2
Expiração prolongada		
(relação tempo de expiração/inspiração)	Normal ou levemente prolongada	0
	Moderadamente prolongada	+ 1
	Intensamente prolongada	+ 2

Tratamento da exacerbação baseado na gravidade

1. Hipóxia

Crianças, e especialmente lactentes, têm maior risco de insuficiência respiratória durante as exacerbações de asma e desenvolvem hipoxemia mais rapidamente do que os adultos¹⁰. Na criança, a saturação de O₂ abaixo de 92% é um preditor de internação, e abaixo de 90% sinaliza a necessidade de tratamento mais agressivo¹.

A hipoxemia nas exacerbações correlaciona-se com o grau de obstrução nas vias aéreas, e consequentemente com a alteração na relação ventilação-perfusão (V/Q)¹¹. No início do tratamento com broncodilatadores, a vasodilatação pode ser maior que a broncodilatação, resultando em desequilíbrio na relação V/Q, o que pode ocasionar piora da saturação de O₂ em 5% ou mais nos primeiros 30 minutos após administração de salbutamol^{12,13}.

A maioria das exacerbações é leve e não requer oferta de oxigênio suplementar. Quando necessário, a oferta deve ser titulada de acordo com a oximetria (se disponível) com objetivo de mantê-la $\geq 94\%$. A administração de 1 a 3 L/min de O₂ costuma ser suficiente, podendo ser por cateter nasal ou máscara facial¹¹. O uso de ventilação não invasiva deve ser considerado nos pacientes em exacerbação grave, quando houver falha nos tratamentos iniciais¹⁴. Cânulas nasais que ofertem alto-fluxo (2-2,5 L/kg/min) ainda não

demonstraram eficácia e segurança em crianças com exacerbações agudas por asma. A intubação orotraqueal deve ser considerada quando houver rebaixamento do nível de consciência, hipoxemia e acidose respiratória refratárias, além de depressão respiratório ou bradicardia^{10,16}.

2. Broncoespasmo

A obstrução do fluxo de ar decorrente da contração do músculo liso brônquico e cuja principal expressão clínica são os sibilos, é considerada evento fisiopatológico central da exacerbação de asma. A avaliação da criança com sibilância aguda compreende a anamnese cuidadosa abrangendo os diferentes diagnósticos diferenciais para cada faixa etária e o exame físico, capaz de determinar o local de origem do sintoma (Tabela 5)¹.

Entretanto, estimativas clínicas de gravidade da exacerbação de asma baseadas apenas na presença de sibilância podem resultar em avaliação imprecisa da doença. Por exemplo, sibilos audíveis geralmente são um sinal de asma moderada, enquanto que a ausência deste sintoma pode ser um sinal de obstrução grave do fluxo de ar¹⁷.

Assim, além da ausculta pulmonar, diferentes sintomas e sinais clínicos podem ajudar o pediatra a determinar a gravidade da asma aguda. Os sinais de exacerbação grave incluem: o uso de músculos aces-

Tabela 4

Medida de avaliação respiratória no pré-escolar (PRAM)

Retrações supraesternais	Ausente	0
	Presente	+ 2
Contração do músculo escaleno	Ausente	0
	Presente	+ 2
Entrada de ar	Normal	0
	Diminuída nas bases	+ 1
	Difusamente reduzida/prolongada	+ 2
	Ausente/mínima	+ 3
Sibilância	Ausente	0
	Somente expiratória	+ 1
	Ins e expiratória	+ 2
	Audível sem estetoscópio/entrada de ar mínima ou ausente	+ 3
Saturação O ₂	≥ 95%	0
	92 a 94%	+ 1
	< 92%	+ 2

sórios da respiração, hiperinsuflação do tórax, taquipneia, taquicardia, diaforese, obnubilação, ansiedade, incapacidade de completar frases e dificuldade de se deitar. Estado mental alterado, com ou sem cianose, é um sinal de alerta para atendimento de emergência imediato e hospitalização¹⁸ (vide Tabelas 1 a 4).

Medidas objetivas em série da função pulmonar facilitam a quantificação da gravidade da obstrução ao fluxo de ar e a resposta a tratamento. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) medido por espirometria é mais sensível e menos variável do que a medida da taxa de PFE¹⁹. Entretanto, este último método fornece uma avaliação rápida, simples e econômica da obstrução do fluxo de ar. A avaliação de PFE antes e após a administração de um broncodilatador pode indicar o grau de melhora na função pulmonar, que pode ser alcançado pela terapia instituída. Valores de PFE entre 50% a 79% do previsto, ou da melhor marca pessoal, significam a necessidade de tratamento imediato com agente beta-2 agonista de ação curta inalado (SABA). Valores menores de 50% indicam a necessidade de atendimento médico imediato, enquanto os abaixo de 35% estão associados a possível episódio grave com risco de vida^{20,21}.

Quando disponíveis, dados relacionados à eficácia dos tratamentos anteriores são úteis para instituir a terapêutica mais adequada. Uma exacerbação de asma alérgica tem maior probabilidade de responder imediatamente a um SABA e ao ajuste na dose de corticosteroide inalado, ao passo que o paciente com uma exacerbação desencadeada por infecção viral tem maior probabilidade de necessitar de corticosteroide sistêmico. Pacientes em uso excessivo de SABA podem se tornar refratários a beta-2 agonistas inalados e necessitar de corticosteroide sistêmico¹⁷.

Principais medicações utilizadas para reversão do broncoespasmo

Beta-2 agonistas de ação curta (SABA)

Os SABA inalados são os medicamentos de primeira linha para o tratamento das exacerbações agudas de asma em crianças¹.

Quando administrados por via inalatória, estes agentes broncodilatadores melhoram escores clínicos, diminuem a frequência respiratória, melhoram a função pulmonar e a saturação de O₂ e efeitos adversos comparáveis a tratados com placebo²².

O salbutamol, um SABA seletivo disponibilizado gratuitamente pelo Ministério da Saúde do Brasil, pode ser utilizado em crianças de todas as idades. Em geral é administrado na dose variável de 2 a 10 jatos (cada jato contém 100 µg) a cada 20 minutos dentro da primeira hora do tratamento^{23,24}. De acordo com o peso podem ser administrados: 5 a 10 kg - 4 jatos; 10 a 20 kg - 6 jatos; e > 20 kg - 8 jatos.

Em metanálise de 39 estudos que incluiu 1.897 crianças e 729 adultos, o uso de inaladores dosimetrados acoplados a um espaçador (MDI+ESP) foi a opção de preferência para a administração de beta-2 agonistas em crianças em exacerbação de asma leve e moderada. O tratamento com nebulizador pode ser preferido em pacientes que são incapazes de cooperar, utilizando um MDI devido à gravidade da asma aguda ou por agitação²⁵.

Brometo de ipratrópio

O brometo de ipratrópio (BI) é um derivado quaternário do sulfato de atropina disponível como solução para nebulização. Atua por inibição competitiva da acetilcolina no receptor muscarínico colinérgico, relaxando assim o músculo liso nas grandes vias aéreas centrais²⁶. Metanálise incluindo quatro ensaios com 173 crianças concluiu que não é adequado para uso como agente único em crianças com exacerbações da asma, porém a terapia combinada com SABA em exacerbações de asma mais graves em crianças reduziu o risco de internação hospitalar em até 25%^{27,28}.

A dose recomendada de nebulização é 125-250 µg/dose (em crianças menores de 4 anos de idade, o que corresponde a 10-20 gotas) a 250-500 µg/dose (em crianças com 4 anos ou maiores, o que corresponde a 20-40 gotas), em combinação com o salbutamol. Deve

Tabela 5

Diagnóstico diferencial de sibilância e asma na infância

Doenças congênitas	Doenças infecciosas
Fibrose cística	Epiglotite / Traqueíte
Discinesia ciliar primária	Bronquiolite
Imunodeficiência primária	Difteria / Pertussis
Hérnia diafragmática	Bronquiectasias
	Abscesso retrofaríngeo
	Síndrome de Löffler
Desordens das vias aéreas superiores	Síndromes compressivas
Corpo estranho	Tuberculose
Laringotraqueomalácia	Linfadenopatia
Disfunção de cordas vocais	Anel vascular
	Massas mediastinais
	Síndromes aspirativas
Desordens das vias aéreas inferiores	Outras
Enfisema lobar	Refluxo gastroesofágico
Broncomalácia	
Corpo estranho	

ser administrado até três vezes a cada 20 minutos, na primeira hora, em seguida sua dose deve ser reduzida em 4 a 6 horas ou descontinuada²³ (cada gota contém 0,0125 mg ou 12,5 µg).

Sulfato de magnésio

O sulfato de magnésio (MgSO_4) é um broncodilatador que pode ser administrado por nebulização ou por via intravenosa. Age por relaxamento direto da musculatura brônquica, porém apresenta discreta propriedade adicional anti-inflamatória relacionada ao bloqueio do influxo de íons de cálcio em células musculares, modulando assim a liberação de histamina de mastócitos e a transmissão neural colinérgica²⁹. Seu uso intravenoso não é recomendado de rotina nas exacerbações de asma, podendo ser indicado em exacerbações graves que não responderam ao tratamento inicial em crianças maiores de 2 anos de idade. Recente metanálise mostrou que sua administração por via intravenosa parece reduzir o tempo e o risco de internação por asma, podendo ser considerado em pacientes que apresentem exacerbações graves com risco de vida, e/ou que permanecem graves após uma hora de tratamento intensivo convencional²⁸.

O uso de sulfato de magnésio isotônico inalatório na dose de 150 mg em três doses na primeira hora em crianças com 2 anos ou mais em exacerbações graves permanece como opção na GINA 2021, por outro lado, até o momento, não existem evidências de algum benefício substancial do MgSO_4 nebulizado na asma aguda^{1,30}.

3. Inflamação

Corticosteroides sistêmicos

Os corticosteroides têm sido utilizados para o tratamento da asma há mais de 50 anos, e seus benefícios significativos são documentados por vários estudos^{31,32}. Em revisão Cochrane, cursos curtos de esteroides contribuíram para a melhora na pontuação dos sintomas, menores taxas de recaída, menos hospitalizações e menor necessidade de uso de beta-2 agonista^{28,32}. Além dos broncodilatadores, o corticosteroide sistêmico é essencial para o sucesso da terapia nas exacerbações da asma, pois reduz a inflamação e a produção de muco, bem como aumenta a eficácia dos broncodilatadores³³. Embora os corticosteroides sejam administrados rotineiramente por via inalatória para o controle da asma, durante uma exacerbação grave, os sistêmicos são preferi-

dos³⁴. Com relação ao modo de administração, as vias intravenosa ou intramuscular não oferecem vantagens significativas em relação à via oral, sendo esta a preferida se o paciente for capaz de tolerar a ingestão de medicação oral e não houver preocupação com absorção intestinal anormal³⁵. A administração oral é tão eficaz quanto a intravenosa, sendo mais rápida, menos invasiva e menos onerosa¹. Nas crianças, a solução oral deverá ser preferida. A via endovenosa poderá ser utilizada nos pacientes com dificuldade de deglutir, apresentando vômitos ou quando a intubação orotraqueal ou ventilação não invasiva se fazem necessárias¹.

As diretrizes atuais recomendam a administração precoce dos corticosteroides sistêmicos, de preferência na primeira hora de tratamento^{1,36}, como medida efetiva no controle da exacerbação e prevenção de recidiva para todas as exacerbações moderadas a graves em adultos, adolescentes e crianças entre 6 e 11 anos de idade¹. Sua indicação é particularmente importante nos casos em que não houve melhora clínica com a utilização do broncodilatador, quando a exacerbação se acentuou, ou quando o paciente tem histórico de exacerbações com necessidade do uso do corticosteroide para resolução. Essas drogas necessitam de cerca de 4h para impactar na melhora clínica¹. A dose preconizada é de 1-2 mg/kg de prednisona ou equivalente em dose única pela manhã, máximo de 40 mg/dia, durante 3 a 5 dias. A dexametasona oral 0,6 mg/kg por 1 ou 2 dias apresenta benefícios semelhantes, com menor risco de intolerância oral, não devendo ser utilizada por mais tempo, por seus efeitos metabólicos. Para os casos ainda sintomáticos, considerar a troca para prednisolona^{1,33}. Os potenciais efeitos colaterais são uma preocupação com o uso de corticosteroides orais. No entanto, cursos curtos de prednisona 1-2 mg/kg por dia, durante 5 dias, mostraram não ter efeito sobre a densidade mineral óssea, estatura e função adrenal 30 dias após a terapia³⁷.

Corticosteroides inalados

O uso de corticosteroide inalado (ICS) em altas doses reduz as internações hospitalares em pacientes com asma aguda que não são tratados com corticosteroide por via oral ou intravenosa³⁸. Essa foi a conclusão de um estudo que analisou o benefício do ICS para asma tratada na emergência em 32 ensaios clínicos randomizados (RCTs: 21 RCTs avaliaram 1.403 crianças de 6 meses a 18 anos; 13

RCTs compararam ICS *versus* placebo, e oito RCTs compararam ICS *versus* corticosteroides sistêmicos). A dose e a frequência de uso dos ICS variaram amplamente; no entanto, em todos os casos, o ICS foi administrado no início do curso do tratamento da exacerbação, geralmente no momento do primeiro tratamento com broncodilatador, e por nebulizador ou MDI com espaçador. Houve redução significativa nas admissões hospitalares (desfecho primário) para as crianças (n = 583) tratadas com ICS quando comparadas com aquelas tratadas com placebo (OR = 0,52, IC95%: 0,33-0,80; p = 0,003; I² = 59%). Nenhum dado agrupado foi disponibilizado para resultados secundários (por exemplo, função pulmonar ou pontuação clínica) com base exclusivamente em pacientes pediátricos²². Concluindo, a sua utilização em associação ao corticosteroide sistêmico na urgência parece reduzir o número de internações nas crianças (evidência B). Entretanto, seu custo pode ser um fator limitante e sua utilização ainda não é consensual, sobretudo com relação à escolha do fármaco, dose e tempo de tratamento, sendo as evidências mais recentes conflitantes¹. Para crianças com 12 anos ou mais, recomenda-se iniciar o ICS antes da alta, se o paciente não utilizava previamente algum ICS. Aqueles que já utilizam ICS devem ter seu tratamento intensificado (até 4 vezes a dose basal) por 2 a 4 semanas, e devem ser lembrados sobre a importância do uso diário, não sendo mais indicada a utilização isolada do broncodilatador¹.

As Figuras 1 e 2 apresentam sugestão de fluxograma de manejo da exacerbação em crianças menores de 6 anos e com 6 anos ou mais.

4. Outras alternativas terapêuticas

Terapia de segunda linha para o tratamento da exacerbação da asma na criança/adolescente

A maioria das crianças apresenta exacerbações leves ou moderadas da asma e tem boa resposta à terapia preconizada como primeira linha. Somente uma minoria apresentará exacerbação grave e não responsiva às medidas convencionais, com necessidade de escalonamento da terapêutica e utilização de medicamentos considerados de segunda linha.

Há uma variabilidade grande nos critérios que definem os fármacos de segunda linha, e a escolha poderá variar conforme o quadro clínico, a idade da criança, mas especialmente, quanto à disponibilidade do produto e experiência do serviço.

Didaticamente podemos agrupar os tratamentos de segunda linha em:²⁸

- *tratamento broncodilatador inalatório adicional*: beta-2 agonistas inalatórios contínuos, anticolinérgicos inalatórios como o brometo de ipratrópio e sulfato de magnésio nebulizado;
- *tratamento broncodilatador parenteral*: beta-2 agonistas seletivos, como salbutamol e terbutalina; adrenalina (agonista dos receptores α e β), sulfato de magnésio endovenoso; metilxantinas como teofilina e aminofilina e ketamina;
- *outros tratamentos*: heliox, antibióticos, anestésicos inalatórios e suporte ventilatório.

Muitos destes fármacos já foram discutidos anteriormente, e os demais serão detalhados a seguir.

Sulfato de magnésio (MgSO₄)

Descrito pela primeira vez como adjuvante no tratamento das exacerbações graves de asma em 1994, o mecanismo pelo qual o MgSO₄ gera o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios e consequente broncodilatação ainda não é totalmente compreendido³⁹. Acredita-se que atue aumentando a captação de cálcio no retículo endoplasmático e/ou bloqueio do influxo de íons de cálcio nas células musculares lisas, agindo com um antagonista.

Além disso, atua como cofator da adenilciclase e ATPase de sódio-potássio, potencializando os efeitos dos fármacos beta-2 agonistas³⁹⁻⁴¹. Mecanismos secundários incluem a inibição da liberação de acetilcolina pelos nervos colinérgicos e a redução da liberação de histamina pelos mastócitos⁴². O MgSO₄ já foi descrito para uso inalatório e parenteral em crianças maiores de 2 anos, sendo que o uso intravenoso, em administração única, em 20 minutos, nas doses que variam de 25 a 75 mg/kg/dose (dose máxima 2-2,5 g/dose) ou em infusões prolongadas por 4 horas, com doses mais elevadas 200 mg/kg/4horas, apresenta evidência mais robusta que o uso inalatório^{40,41}. Estudos concluem que o MgSO₄ intravenoso reduz as chances de internações hospitalares, tem boa relação custo-benefício e, que, mesmo no pronto atendimento não está associado a efeitos colaterais ou danos significativos⁴⁰. Quando se avaliou parâmetros de função pulmonar, houve melhora significativa do VEF₁ e da relação VEF₁/CVF em crianças com asma leve e moderada, tratadas com MgSO₄ intravenoso, sem efeitos adversos registrados³⁹. Evidências sugerem que a administração

Figura 1

Fluxograma de manejo da exacerbação em menores de 6 anos

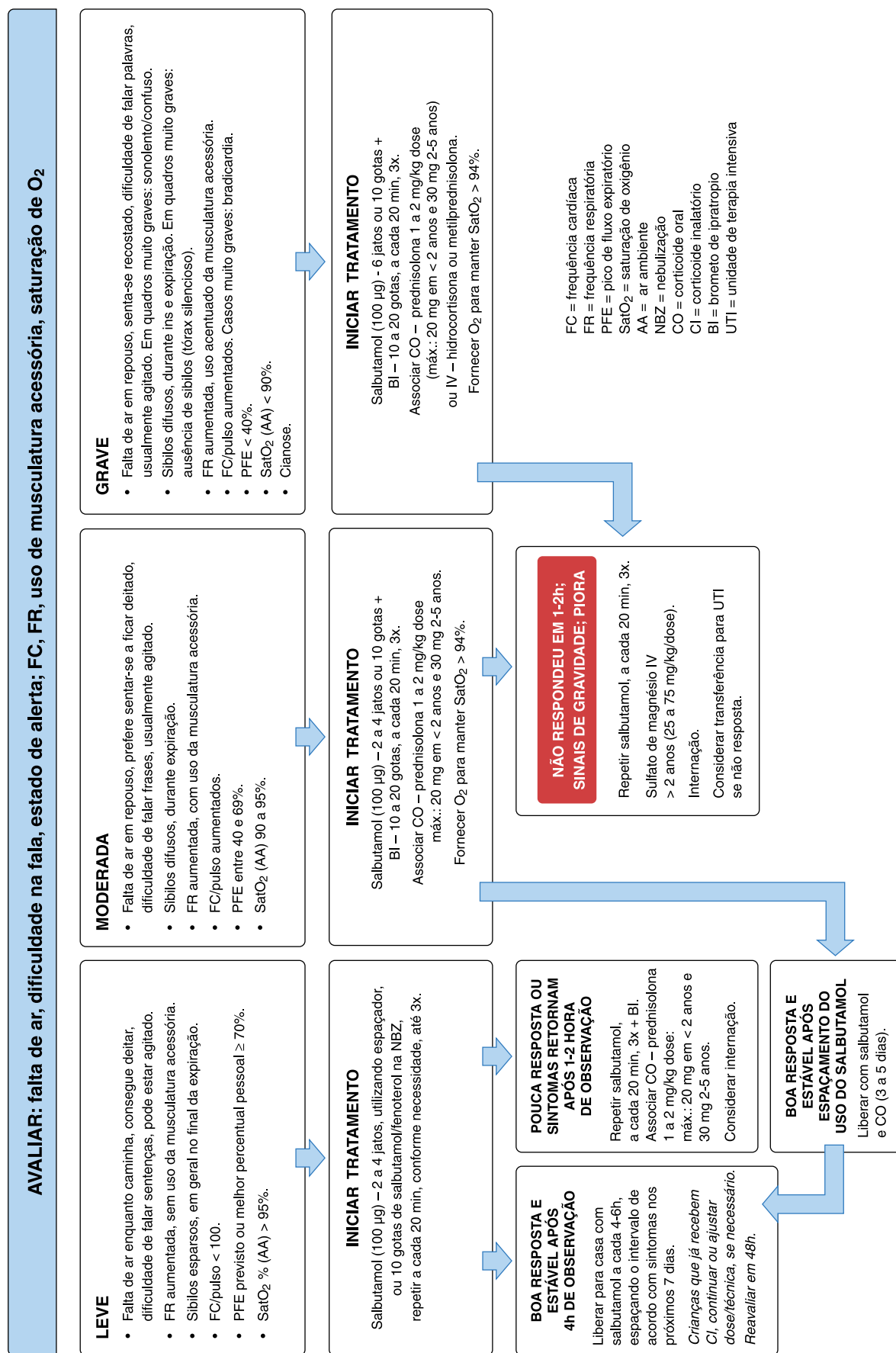
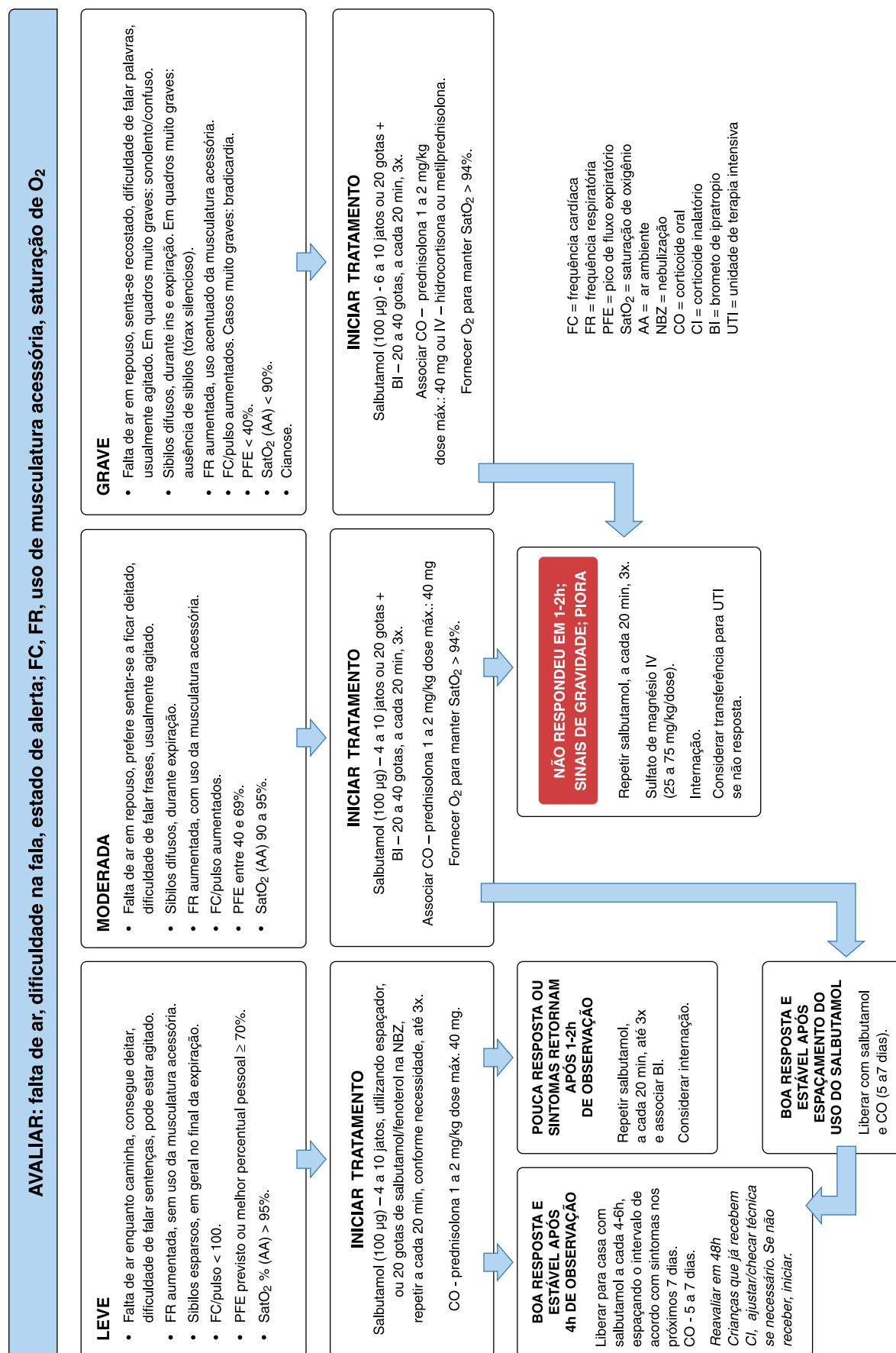


Figura 2

Fluxograma de manejo da exacerbação em crianças com 6 anos ou mais



simultânea de sulfato de magnésio e um agente beta-2 agonista potencializa o efeito broncodilatador por aumentar a resposta do beta-receptor^{30,41}.

Beta-2 agonista inalatório em uso contínuo

Para pacientes com exacerbações graves e que não respondem à administração intermitente de beta-2 agonista de curta ação inalado, pode-se optar pela administração em inalação contínua, neste caso utilizando-se nebulizador, com o objetivo de saturar todos os receptores beta-2 do trato respiratório e atingir broncodilatação máxima⁴². Metanálise que avaliou duas revisões mostrou evidências fracas e sem superioridade do uso contínuo quando comparado ao intermitente (a cada 15/20 minutos). Não houve diferença no tempo de permanência no pronto atendimento e número de internação em crianças, diferente do observado por estudos em adultos, nos quais a nebulização contínua mostrou-se superior, especialmente em pacientes com obstrução mais grave. Não foram observadas diferenças significativas nos efeitos colaterais das duas formas de administração de broncodilatadores⁴³. Outro fato observado foi entre crianças e adolescentes hospitalizados com asma grave e submetidos a nebulizações contínuas com albuterol armazenados em frascos com cloreto de benzalcônio (conservante). Para estes pacientes a duração da nebulização contínua foi mais longa em comparação aos que receberam nebulização sem o conservante (9 vs. 6 horas; RR: 1,79; IC95%: 1,45-2,22; $p < 0,001$). Assim, concluiu-se que o cloreto de benzalcônio age como um antagonista funcional do salbutamol, e que as apresentações sem este produto são mais seguras para uso em nebulização contínua⁴⁴.

Beta-2 agonista intravenoso

A ideia clássica do uso de beta-2 agonistas por via intravenosa em adição ou em substituição aos beta-2 agonistas inalatórios decorre do conceito de que durante uma exacerbação grave, a constrição brônquica intensa pode impedir a entrega do fármaco inalado às vias aéreas distais⁴⁵. Por outro lado, utilizados de modo sistêmico também apresentam mais efeitos adversos relacionados à interação com receptores beta-1 fora das vias aéreas, principalmente taquicardia e agitação. Desde a década de 1990, busca-se comprovar a eficácia do salbutamol intravenoso em crianças com asma grave refratária à terapia convencional⁴⁵. Estudo que o comparou com

placebo, mostrou desmame da terapia inalada e alta precoce do departamento de emergência.

Estudo comparativo de terbutalina intravenosa com solução salina + albuterol nebulizado mostrou melhora significativa dos escores clínicos, porém quatro indivíduos apresentaram toxicidade cardíaca à terbutalina, sendo um caso de arritmia cardíaca, e três com níveis elevados de troponina⁴⁶. Revisões da Cochrane em 2001 e 2012, incluindo crianças e adultos, não encontraram benefício significativo da adição de beta-2 agonistas intravenosos aos beta-2 agonistas inalatórios^{45,47}. A via de escolha para administração dos beta-2 agonistas continua a ser a inalatória. Havendo a impossibilidade de uso desta via, a terapia intravenosa deve ser considerada, e, havendo a combinação das terapias, a monitorização dos efeitos adversos deve ser rigoroso⁴⁵⁻⁴⁷.

Adrenalina (epinefrina)

É fármaco com potente ação beta adrenérgica e efeito broncodilatador semelhante ao dos beta-2 agonistas, porém menos seletivo. Historicamente a adrenalina parenteral era considerada a terapia padrão para as exacerbações da asma nos anos 1970 e 1980, porém com a comprovação de eficácia clínica similar e da facilidade do uso dos broncodilatadores inalados, a adrenalina ficou reservada como opção para pacientes gravemente enfermos que não respondem à terapia inalada de primeira linha^{28,48}.

Metilxantinas – teofilina e aminofilina

O efeito broncodilatador destes fármacos se deve à inibição da fosfodiesterase, que acarreta em acúmulo de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) nas células musculares lisas, antagonismo da adenosina e liberação de catecolaminas. Com a comprovação da eficácia e segurança dos beta-2 agonistas de curta ação, a ausência de benefício clínico adicional das metilxantinas e, especialmente, pelo risco de efeitos colaterais diante da pequena margem de segurança terapêutica, nas duas últimas décadas, desencorajou-se o uso destes fármacos nas exacerbações agudas de asma de crianças e adultos²⁸.

Revisão sistemática, do início dos anos 2000, avaliou sete estudos (380 crianças com exacerbação de asma grave hospitalizadas) e concluiu que o uso de aminofilina acarretou melhora da função pulmonar, porém sem correspondente melhora clínica. Além

disso, não houve redução do tempo de hospitalização e da necessidade de medicação inalatória, ocorrendo mais episódios de vômitos nos grupos que receberam aminofilina⁴⁹.

Quando comparada ao salbutamol intravenoso, na exacerbação de asma grave em crianças, percebeu-se tendência de maior tempo de uso de O₂ (17,8 horas vs. 7,0 horas), bem como aumento significativo no tempo de hospitalização no grupo salbutamol (85,4 horas vs. 57,3 horas), apesar de não se encontrar diferenças no escore clínico com duas horas de tratamento⁵⁰.

Vale lembrar que a aminofilina apresenta margem de segurança estreita e pode ocasionar os efeitos colaterais já descritos. Estudos mostraram ocorrência de náuseas, vômitos, cefaleia, dores abdominais e palpitações^{49,50}. Ao ponderar entre os efeitos adversos e terapêuticos das metilxantinas, quando comparado às outras classes mais seguras, entende-se por que as metilxantinas encontram-se no grupo das não recomendadas na maioria das diretrizes internacionais. Na atualidade, o seu uso só se justifica em ambiente de UTI, onde a capacidade de monitorar de perto os níveis séricos poderia mitigar os potenciais efeitos adversos deste fármaco⁴⁷.

Ketamina

Fármaco amplamente utilizado em UTI. É um anestésico dissociativo usado também por suas propriedades sedativas e analgésicas⁵¹. O efeito de induzir broncodilatação se deve pela ação simpatomimética ou como um efeito direto no músculo liso brônquico. Outros efeitos sugeridos incluem imunomodulação e ação anticolinérgica. Aumento de secreção brônquica e delírio são efeitos adversos comuns com o uso prolongado de ketamina^{28,51}. Para pacientes em ventilação mecânica, a administração de ketamina foi associada ao aumento na complacência dinâmica e redução no pico de pressão inspiratória e na PaCO₂⁵². Existem poucos estudos com resultados favoráveis ao uso da ketamina na exacerbação da asma, e outros já mostram pouca diferença na melhora do escore clínico e na evolução, o que a coloca como um fármaco com fraca evidência em comparação com outras terapias adjuvantes. O racional da indicação da ketamina seria aos pacientes em insuficiência respiratória, intubados, onde em combinação com broncodilatação, aliaría os efeitos de sedação e analgesia^{28,51,52}.

Heliox

É a mistura de hélio-oxigênio, onde o nitrogênio (que representa aproximadamente 79% das moléculas do ar atmosférico) é substituído por hélio. Sendo o hélio um gás sete vezes mais leve do que o nitrogênio, o gás resultante é menos denso e, com isso, melhor administrado em situações de fluxos respiratórios turbulentos (como é o caso da asma) favorecendo uma oferta mais adequada de oxigênio. Ao atingir-se fluxo laminar (quando a respiração ofegante diminuiu) o benefício máximo é alcançado. Alguns estudos apontam que a utilidade do heliox diminui quando a necessidade de FIO₂ cai abaixo de 0,5⁵³. O heliox apresenta poucos riscos, entretanto, recomenda-se o monitoramento do fornecimento, uma vez que os fluxômetros podem não corresponder à oferta do gás com precisão, e o uso prolongado de heliox pode impedir o fluxo turbulento durante a tosse, dificultando o *clearance* pulmonar. Apesar da característica física relevante, estudos clínicos são controversos quanto ao benefício real do heliox na exacerbação grave de asma, com uma tendência em mostrar pouca melhora clínica e dos escores de dispneia, e sem incremento nos valores de função pulmonar, apesar da administração do gás ter evitado a intubação em um número pequeno de pacientes^{53,54}. O uso de broncodilatadores conduzidos por heliox foi estudado em crianças e adultos com asma⁵⁵, e uma revisão sistemática relatou aumento dos fluxos expiratórios e redução das admissões hospitalares, menor tempo de permanência em pronto atendimento e maior benefício em indivíduos mais graves^{55,56}. O uso de heliox pode ser considerado em pacientes que não responderam à terapêutica convencional, uma vez que o custo é baixo e o evento adverso é desprezível, sendo interrompido se não for evidenciada melhora clínica⁵³⁻⁵⁶.

Suporte ventilatório não invasivo

O suporte ventilatório não invasivo (VNI) e cânula nasal de alto fluxo (CNAF) têm sido cada vez mais utilizados em quadros de insuficiência respiratória, incluindo asma aguda grave. A pressão positiva reduz o trabalho respiratório por auxiliar os músculos respiratórios e melhorar a oxigenação ao aumentar a pressão média das vias aéreas. Com isso, há o incremento das trocas gasosas. O uso de VNI em crianças e adultos com status asmático foi associado à redução da PaCO₂ e da frequência respiratória e aumento de pH e da PaO₂^{57,58}. A CNAF, diante da característica de oferecer gás aquecido e umidificado

através de uma cânula nasal, em fluxo que excede a demanda inspiratória do paciente e baixo nível de pressão positiva, costuma ser melhor tolerada, especialmente pelos pacientes pediátricos.

O uso da CNAF em crianças com exacerbação da asma extrapola o que se observa em doenças pulmonares obstrutivas de adultos, e sugere um bom perfil de segurança, mas estudos que comprovam sua eficácia na asma pediátrica são escassos⁶⁰. Estudo recente avaliou crianças maiores de 2 anos em exacerbação grave, atendidas em pronto atendimento. A instituição de CNAF não mostrou benefícios clínicos ou diminuição no tempo de internação, quando comparadas ao grupo tratado com oxigenoterapia convencional⁶⁰.

Os efeitos positivos do CPAP (do inglês *Continuous Positive Airway Pressure* – Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas) e BiPAP (do inglês *BI-level Positive Airway Pressure* – pressão positiva em vias aéreas a dois níveis) em crianças com asma, incluem um efeito broncodilatador direto, melhora do recrutamento alveolar, incremento do fluxo de ar, reexpansão de áreas de colapso, hiperinsuflação e trabalho respiratório reduzidos⁵⁷. De modo geral, dados científicos sugerem que o VNI é seguro para crianças com exacerbação grave e contribui para a melhora do padrão respiratório. Estudos na população pediátrica, especialmente com uso da CNAF, são necessários.

Antibióticos

Mesmo diante do fato das exacerbações da asma, especialmente nas crianças, serem precipitadas principalmente por desencadeantes ambientais ou infecções virais e menos comumente por infecções bacterianas, com frequência observamos a prescrição de antibióticos para tratamento da exacerbação. Revisão Cochrane em 2001, com ensaios controlados e randomizados, não demonstrou benefício clínico algum com a adição de antibióticos durante exacerbações agudas de asma em crianças ou adultos⁶¹.

Os estudos que avaliaram o uso de macrolídeos na asma são principalmente em adultos e voltados para o manejo crônico de asma. Em revisão sistemática, o uso crônico de macrolídeos mostrou ter algum benefício sobre a função pulmonar, mas não foi superior ao placebo na prevenção de internações hospitalares ou na melhoria das medidas de qualidade de vida⁶². Não há dados que apoiem o uso de macrolídeos nas exacerbações de asma.

Anestésicos inalatórios

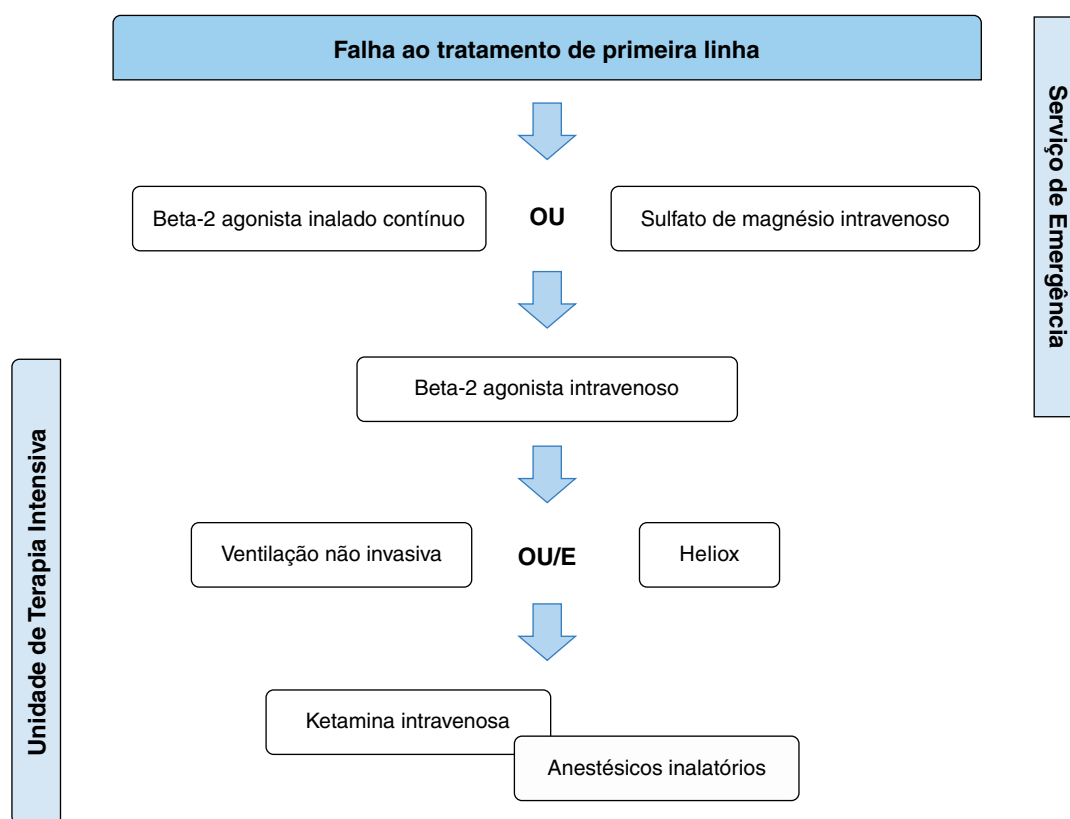
Anestésicos inalados, como isoflurano, halotano e sevoflurano são relaxantes poderosos do músculo liso e podem ajudar a aliviar a broncoconstrição⁶³. Isoflurano e sevoflurano são mais comumente usados, uma vez que o halotano pode causar hepatotoxicidade⁶³. Outros efeitos adversos descritos são diminuição da resistência vascular sistêmica, levando à hipotensão e hipertermia maligna. Aplicações bem-sucedidas de anestésicos inalatórios em crianças e adultos jovens, com estado asmático refratário, já foram descritas, com redução da PaCO₂ e aumento do pH após algumas horas de administração⁶⁴. Devido ao alto custo dessa terapia e ao potencial para efeitos adversos, os anestésicos inalados podem ser uma escolha para asmáticos graves, internados em UTI, lembrando que a administração destes fármacos requer equipamento especializado, muitos deles disponíveis somente em salas de cirurgias^{63,64}.

Monitorização da exacerbação

Assim como na avaliação inicial, o monitoramento contínuo da frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação de O₂, grau de alerta, uso de musculatura acessória e retrações intercostais é crucial para as decisões relativas ao tratamento. A frequência de monitoramento varia, dependendo da gravidade da doença e da resposta à terapia inicial, mas para a maioria dos pacientes é tipicamente a cada 20 a 30 minutos para a primeira hora de tratamento, em todos os pacientes. Importante não utilizar parâmetros de forma isolada².

A saturação de O₂ com oxímetro de pulso deve ser monitorada com frequência (valor < 92% em ar ambiente indica exacerbação grave), especialmente em crianças ≤ 5 anos. Níveis de saturação < 90% em adultos e crianças indicam necessidade de tratamento agressivo para a exacerbação¹. A saturação de hemoglobina (SpO₂ < 92%), especialmente após o uso de broncodilatador permite identificar os pacientes mais graves e que devem receber tratamento hospitalar⁶⁵. A oximetria de pulso tem suas limitações devido a artefatos de movimento, dificuldade de leitura com baixa perfusão e não deve ser utilizada de forma isolada como indicador de internação hospitalar⁶⁶.

Para crianças maiores e adultos, as diretrizes recomendam medidas de PFE (percentual do previsto ou do melhor PFE) e/ou medidas do VEF₁. Essa avaliação deve ser realizada, sempre que possível, antes do tratamento, pois há dificuldade de ser realizada

**Figura 3**

Sugestão de fluxograma de abordagem da exacerbação da asma refratária ao tratamento de primeira linha.

Adaptado de Rheder KJ⁴⁷

em crianças menores e pacientes com exacerbação grave. Valores abaixo de 40% do previsto indicam exacerbação grave². De acordo com a GINA 2021, o valor de corte para exacerbação grave é $\leq 50\%$ do previsto ou do melhor valor pessoal¹. Após o início do tratamento a avaliação sequencial dos valores de PFE e VEF₁ podem ser utilizados como critério para indicar a liberação do paciente. Valores de função pulmonar (PEF, VEF₁) de 60% a 80% do previsto ou do melhor valor pessoal, associados à melhora dos sintomas, são critérios para liberar o paciente para tratamento em domicílio⁶⁵.

A gasometria arterial, em geral, não é utilizada de rotina e deve ser considerada para pacientes com PFE ou VEF₁ inferiores a 50% do previsto e/ou maior valor pessoal, ou para os pacientes que não apresentarem boa evolução com o tratamento inicial¹, ou nos pacientes com saturação de O₂ abaixo de 92%. Níveis normais de PaCO₂ ou aumentados são indicativos de evolução de piora da gravidade da asma⁶⁵.

A radiografia de tórax não dever ser realizada de rotina, pois raramente indica mudança de tratamento. Está indicada quando o paciente não apresenta boa resposta ao tratamento ou quando há sinais sugestivos de complicação, por exemplo, pneumotórax ou achados clínicos de consolidação^{1,65,67}.

Outros exames laboratoriais, assim como os exames de imagem, raramente têm utilidade no tratamento e não estão recomendados na avaliação de rotina².

Internação hospitalar ou em Unidade de Terapia Intensiva – indicações

Os pacientes que chegam à sala de emergência com exacerbação aguda de asma classificada como leve ou moderada e apresentam piora ou falha na resposta aos broncodilatadores e corticosteroides, após duas horas do atendimento inicial, necessitarão

de internação hospitalar. Os pacientes que chegam com exacerbação classificada como grave devem ser internados em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP)⁶⁸.

Os critérios absolutos de internação incluem⁶⁹:

- deterioração clínica observada pela piora da dispneia e/ou aumento do esforço respiratório;
- fadiga respiratória com redução da frequência respiratória, redução da retração esternal e assincronia toracoabdominal;
- hipoventilação grave (“tórax silencioso” à ausculta ou incapacidade do paciente em falar);
- necessidade de O₂ suplementar por saturação baixa de O₂ na oximetria de pulso por uma hora ou mais após o início da terapia inicial;
- história prévia de asma quase fatal, com necessidade de internação em UTIP, com intubação e ventilação mecânica.

Os critérios relativos de internação incluem⁶⁹:

- história prévia de exacerbação aguda com rápido agravamento e internação;
- adesão inadequada ao tratamento ambulatorial de controle, com utilização frequente de broncodilatores, sobretudo de curta duração;
- paciente em condição de vulnerabilidade social, e incapacidade do cuidador de prestar assistência necessária ao paciente.

Os critérios absolutos de internação em UTIP incluem⁷⁰:

- incapacidade de falar, confusão ou sonolência;
- hipoxemia apesar de O₂ suplementar;
- hipercapnia moderada a grave.

Indicações de intubação

As indicações absolutas de intubação traqueal incluem^{71,72}:

- maior esforço respiratório grave e persistente, com alteração do estado mental;
- hipoxemia ($pO_2 < 60$ mmHg) em vigência da oferta de altas concentrações de O₂ (100%) ou ventilação com pressão positiva não invasiva (VNI);
- hipercapnia progressiva causando acidose respiratória significativa ou alteração do estado mental;
- parada cardiorrespiratória.

Tratamento da exacerbação de asma fora do ambiente hospitalar

A identificação de sintomas ou de outros fatores que são precursores de exacerbação da asma é fundamental para iniciar o tratamento e sua prevenção, precocemente. A combinação do aumento da tosse durante o dia, sibilos e uso de beta-2 agonista durante a noite tem se mostrado como forte preditor de exacerbação iminente da asma, predizendo aproximadamente 70% das exacerbações, com um baixo valor de falso positivo (14%). Em contraste, nenhum sintoma individual foi preditor de exacerbação iminente de asma⁷³.

O tratamento inicial da exacerbação de asma inclui um plano de ação que permita aos membros da família e cuidadores perceber a piora da asma, iniciar o tratamento, reconhecer exacerbações graves, identificar quando for necessário o atendimento de urgência e seguir recomendações de seguimento. O plano de ação deve conter informações específicas sobre as medicações, incluindo doses e modo de utilização¹.

Os pais e/ou cuidadores das crianças com asma devem ser orientados a procurar atendimento médico imediatamente se:

- a criança está agudamente dispneica;
- os sintomas não são imediatamente aliviados por broncodilatador inalado;
- o período de alívio após o uso de beta-2 agonista de curta ação (SABA) fica progressivamente menor;
- uma criança menor de um ano necessita de SABA repetidamente¹.

O tratamento da exacerbação de asma deve ser iniciado com uso de SABA (doses de salbutamol variáveis de 2 a 10 jatos/dose ou equivalente, dependendo da idade da criança e/ou adolescente), um jato de cada vez, com um espaçador com ou sem máscara. Isso pode ser repetido por duas vezes, com intervalos de 20 minutos, se necessário. A criança deve ser observada. Se houver melhora, manter em repouso por uma hora. Se não houver melhora, ou se mais de 6 jatos de SABA forem necessários para alívio dos sintomas nas duas primeiras horas, deve-se procurar atendimento médico urgente¹.

Não há evidências que suportem o tratamento com corticosteroide oral (CO) iniciado pela família/cuidadores no manejo domiciliar da exacerbação

de asma^{74,75}. Tratamento episódico preventivo com corticosteroide inalatório nebulizado em altas doses pode reduzir exacerbações em crianças com sibilância intermitente induzida por vírus. No entanto, devido aos efeitos colaterais, principalmente se utilizados inadvertidamente e inadequadamente, essa estratégia deve ser adotada somente se o médico tiver confiança de que o uso será apropriado e de que a criança será monitorada quanto a eventos adversos⁷⁶.

Em crianças de 2 a 5 anos com sibilância intermitente induzida por vírus, estudo randomizado controlado mostrou que um curso curto de antagonista do receptor de leucotrieno (LTRA) implementado no início da exacerbação reduziu sintomas, utilização de recursos de saúde e absenteísmo no trabalho dos cuidadores⁷⁷. Os pais devem ser aconselhados sobre o risco de eventos adversos no sono e comportamento com o uso de montelucaste⁷⁸.

A educação para o automanejo da asma deve incluir um plano de ação por escrito e revisão regular por um profissional de saúde do controle da asma e uso adequado das medicações. Isso reduz dramaticamente a morbidade de asma em adultos e crianças¹. Em todas as consultas, a técnica do uso dos dispositivos inalatórios deve ser reavaliada, treinada e corrigida. Em crianças pequenas, o foco da educação em asma é nos pais/cuidadores, porém, medidas simples podem ser ensinadas. A educação em asma também é eficaz quando realizada por profissionais da comunidade do paciente, utilizando uma linguagem compreensível e abordagens adequadas⁷⁹.

Orientações quanto à importância do controle da asma em longo prazo, efeitos colaterais do uso repetido de corticosteroide oral e técnica adequada do uso de dispositivos inalatórios devem ser realizadas sempre que possível, pois melhoram desfechos em longo prazo em pacientes com asma grave⁸⁰.

Exemplos de plano de ação para crianças menores de 6 anos ou acima dessa idade estão apontadas nas Figuras 4 e 5.

Orientação para alta hospitalar

Crianças que experimentam uma exacerbação de asma são de risco para exacerbações futuras. Estudos demonstram que os cuidadores têm dificuldade em gerenciar as instruções recebidas no momento da alta hospitalar, cometendo erros de dosagem da medicação, além de má adesão à terapêutica e falhas

em manter um seguimento ambulatorial adequado⁸¹. Desta forma, precisamos de empenho e estratégias claras para modificar estas dificuldades, aproveitando a internação e orientações dadas à alta hospitalar para gerar mais impacto no controle da doença e evitar readmissões por exacerbação⁸².

Isso envolve não somente o fornecimento da prescrição de medicamentos, mas orientações de educação em asma, reforçando a importância de seguimento regular^{82,83}.

Antes da alta hospitalar, a criança deve estar estável, isto é, tem que se manter fora do leito sem necessidade de O₂ suplementar, com capacidade de se alimentar e ingerir líquidos sem dificuldade.

Orientações da alta, segundo recomendações da GINA¹, são descritas a seguir.

Medicações

1. **Broncodilatador de curta ação** – deve ser usado quando necessário, baseado nos sintomas, porém esse requerimento diário da medicação deve ser anotado para avaliação se o uso está diminuindo, ao longo dos dias, para níveis pré-exacerbação.
2. **Corticosteroide oral (CO)** – completar o tempo de tratamento, que deve ser de 3 a 5 dias em crianças, e de 5 a 7 dias em adolescentes (dose de 1-2 mg/kg de prednisolona, máximo de 40 mg/dia).
3. **Corticosteroide inalado (CI)** – iniciar CI antes da alta, se não houver sido prescrito previamente (dose baixa 2 vezes ao dia no primeiro mês após a alta, ajustando-se posteriormente, com o médico assistente, conforme necessário) (vide Tabela 6). Pacientes que já recebiam a medicação devem ter seu tratamento intensificado, por duas a quatro semanas, reforçando-se a importância do uso diário das medicações.

Educação

1. **Identificar fatores de risco e desencadeantes que contribuem para exacerbação.**

É importante identificar, antes da alta, os fatores de risco que podem ter contribuído para exacerbação e estabelecer estratégias para modificá-los. As exacerbações graves suficientes para gerarem internação podem ser decorrentes da exposição a alérgenos e irritantes, infecções virais respira-




tórias, tratamento de manutenção inadequado, problemas com adesão, e/ou falta de um plano de ação para asma, por escrito.

2. Orientar técnica inalatória e plano de ação

Rever técnica inalatória e acertar eventuais erros.

Rever técnica do PFE, se utilizado.

Prover um plano de ação por escrito ou rever o plano de ação já existente (Figuras 4 e 5). Pacientes com plano de ação e que monitoram o controle da doença utilizando medidas de PFE têm melhores resultados no tratamento após a alta.

Plano de ação – menores de 6 anos	
	PACIENTE BEM CONTROLADO
	Respirando bem Sem tosse ou chiado Dorme bem à noite Pode brincar, correr <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Manter medicação diária</div>
	SINTOMAS LEVES
	Tosse ou chiado leve/moderado Cansaço aos esforços Despertar noturno por tosse Atenção! Avaliar se sintomas melhoram com salbutamol. Se sim: ATITUDE: Medicação de resgate: _____ Inalar _____ jatos, caso sintomas. Manter ou iniciar corticoide inalatório: _____ Inalar _____ jatos, 2 vezes ao dia Procurar unidade de saúde para marcar consulta de revisão, se não houver melhora em 24 horas.
	SINTOMAS MAIS INTENSOS
	Tosse/chiado moderado/grave Respiração muito rápida Sono interrompido pela tosse Medicação de alívio a cada 2 a 3 horas Não consegue falar frase inteira Apresentou cianose (ficou roxo) Perigo! ATITUDE: Inalar _____ jatos do salbutamol a cada 20/30 minutos e procure pronto atendimento imediatamente.

Pronto Atendimento mais próximo: _____

Serviço móvel de emergência: _____




Figura 4

Sugestão de plano de ação para crianças menores de 6 anos

Encaminhamentos

Programar, idealmente, um retorno com o médico assistente em 1 a 2 dias (2 a 7 dias para adolescentes) e outro 1 a 2 meses após a alta, dependendo

da clínica, praticidade de agendamento e contexto social. Isso é fundamental para que o tratamento seja continuado, e que os sintomas sejam bem controlados.

Plano de ação para crianças com 6 anos ou mais	
	PACIENTE BEM CONTROLADO
	Respirando bem Sem tosse ou chiado Dorme bem à noite Pode brincar, correr <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Manter medicação diária</div>
	SINTOMAS LEVES
	Tosse ou chiado leve/moderado Cansaço aos esforços Despertar noturno por tosse Atenção! ATITUDE: Iniciar medicação de resgate: _____ Inalar _____ jatos, caso sintomas. Manter ou iniciar corticoide inalatório: _____ Inalar _____ jatos, 2 vezes ao dia Se não melhora em 2-3 dias: Iniciar corticoide oral: _____, pela manhã, 3-5 dias. Procurar unidade de saúde para marcar consulta de revisão.
	SINTOMAS MAIS INTENSOS
	Tosse/chiado moderado/grave Respiração muito rápida Sono interrompido pela tosse Medicação de alívio a cada 2 a 3 horas Não consegue falar frase inteira Perigo! ATITUDE: Inalar _____ jatos do _____ a cada 20/30 minutos. Iniciar corticoide oral: _____ E procure pronto atendimento imediatamente.

Pronto Atendimento mais próximo: _____

Serviço móvel de emergência: _____

Figura 5

Sugestão de plano de ação para crianças com 6 anos ou mais

Tabela 6

Dose baixa, média e alta de corticoide inalado, conforme faixa etária

Corticosteroides inalados para crianças menores de 6 anos – dose baixa			
Dipropionato de beclometasona	100		
Budesonida	200		
Budesonida nebulizada	500		
Mometasona	100		
Propionato de fluticasona	50		

Corticosteroides inalados para crianças entre 6 - 11 anos			
Corticosteroide inalado	Dose baixa	Média	Alta
Dipropionato de beclometasona	100-200 (50-100) ^a	> 200-400 (> 100-200) ^a	> 400 (> 200) ^a
Budesonida (DPI)	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida nebulizada	250-500	> 500-1000	> 1000
Ciclesonida	80	> 80-160	> 160
Propionato de fluticasona (DPI)	50-100	> 100-200	> 200
Propionato de fluticasona (HFA)	50-100	> 100-200	> 200
Furoato de mometasona	100	100	200

Corticosteroides inalados para adolescentes (> 12 anos)			
Corticosteroide inalado	Dose baixa	Média	Alta
Dipropionato de beclometasona	200-500 (100-200) ^a	> 500-1000 (> 200-400) ^a	> 1000 (> 400) ^a
Budesonida (DPI)	200-400	> 400-800	> 800
Ciclesonida	80-160	> 160 - 320	> 320
Propionato de fluticasona (DPI)	100-250	> 250-500	> 500
Propionato de fluticasona (HFA)	100-250	> 250-500	> 500
Furoato de mometasona	200-400	200-400	> 400

HFA = hidrofluoralcão, DPI = dispositivo de pó inalatório.

^a Beclometasona em apresentação de partículas extrafinas.**Referências**

- Global Initiative for Asthma – GINA - update 2021 [Internet]. Disponível em: www.ginasthma.org. Acessado em: maio/2021.
- Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ, Camargo Jr. CA. Management of asthma exacerbations in the emergency department. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(7):2599-610.
- Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto HJ, Novakova S, Steiropoulos P, et al. Impact of air pollution on asthma outcomes. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(17):6212.
- D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansotegui I, Rosario N, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. Allergy. 2020;75:2219-28.

5. Stenson E, Tchou M, Wheeler D. Management of acute asthma exacerbations. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:305-10.
6. Scarfone RJ. Acute asthma exacerbations in children younger than 12 years: Emergency department management. UpToDate 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/acute-asthma-exacerbations-in-children-younger-than-12-years-emergency-department-management>. Acessado em: 10/06/2021.
7. Gouin S, Robidas I, Gravel J, Guimont C, Chalut D, Amre D. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. *Acad Emerg Med*. 2010;17(6):598-603.
8. Chalut DS, Ducharme FM, Davis GM. The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): a responsive index of acute asthma severity. *J Pediatr*. 2000;137:762-8.
9. Gorelick MH, Stevens MW, Schultz TR, Scibano PV. Performance of a novel clinical score, the pediatric Asthma Severity Score (PASS), in the evaluation of acute asthma. *Acad Emerg Med*. 2004;11:10-8.
10. Kline-Krammes S, Patel NH, Robinson S. Childhood asthma: a guide for pediatric emergency medicine providers. *Emerg Med Clin North Am*. 2013;31(3):705-32.
11. Castro-Rodríguez JA. Tratamiento de la crisis asmática en pediatría Management of acute asthma exacerbations in pediatrics. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(4):390-400.
12. Tal A, Pasterkamp H, Leahy F. Arterial oxygen desaturation following salbutamol inhalation in acute asthma. *Chest*. 1984;86(6):868-9.
13. Shein SL, Speicher RH, Filho JO, Gaston B, Rotta AT. Contemporary treatment of children with critical and near-fatal asthma. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(2):167-78.
14. Le Conte P, Terzi N, Mortamet G, Abroug F, Carteaux G, Charasse C, Chauvin A et al. Management of severe asthma exacerbation: guidelines from the Société Française de Médecine d'Urgence, the Société de Réanimation de Langue Française and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):115.
15. Chao KY, Chien YH, Mu SC. High-flow nasal cannula in children with asthma exacerbation: A review of current evidence. *Paediatr Respir Rev*. 2021:S1526-0542(21)00003-8.
16. Lee MO, Sivasankar S, Pokrajac N, Smith C, Lumba-Brown A. Emergency department treatment of asthma in children: A review. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(6):1552-61.
17. Fergeson JE, Patel SS, Lockett RF. Acute asthma, prognosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):438-47.
18. Miller EK, Avila PC, Khan YW, Word CT, Pelz BJ, Papadopoulos NG, et al. Wheezing exacerbations in early childhood: evaluation, treatment, and recent advances relevant to the genesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):537-43.
19. Camargo CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing Asthma Exacerbations in the Emergency Department: Summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 Guidelines for the Management of Asthma Exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(4):357-66.
20. Hasegawa K, Sullivan A, Tsugawa Y, Turner S. Comparison of US emergency department acute asthma care quality: 1997-2001 and 2011-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;135(1):73-80.
21. Waseem M, Leber M, Wasserman E, Sullivan A, Camargo CA, Hasegawa K. Factors associated with concordance with the non-level-A guideline recommendations for emergency department patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;3(4):618-20.
22. Castro-Rodríguez JA, J Rodrigo G, E Rodríguez-Martínez C. Principal findings of systematic reviews of acute asthma treatment in childhood. *J Asthma*. 2015;52(10):1038-45.
23. Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M; Italian Panel for the management of acute asthma attack in children Roberto Bernardini. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):46.
24. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics*. 1993;92(4):513-8.
25. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane database Syst Rev*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD000052.
26. Brown JH, Brandl K, Wess J. Agonistas e antagonistas dos receptores muscarínicos. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollman B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13ª ed. Porto Alegre: AMG; 2019. p. 181-96.
27. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(9):740-6.
28. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, Graudins A, Babl FE, Lunny C. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 5;8(8):CD012977.
29. Powell C, Dwan K, Milan SJ, Beasley R, Hughes R, Knopp-Sihota JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD003898.
30. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 28;11(11):CD003898.
31. Pardue Jones B, Fleming GM, Otilio JK, Asokan I, Arnold DH. Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit. *J Asthma*. 2016;53(6):607-17.
32. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early ED treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD002178.
33. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, Levas MN, Kessler EA, Hill GD, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133:493-9.
34. Maselli DJ, Peters JL. Medication Regimens for Managing Acute Asthma. *Respir Care*. 2018;63(6):783-96.
35. Lahn M, Bijur P, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of intramuscular vs oral methylprednisolone in the treatment of asthma exacerbations following discharge from an emergency department. *Chest*. 2004;126(2):362-8.
36. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000195.
37. Ducharme FM, Chabot G, Polychronakos C, Glorieux F, Mazer B. Safety profile of frequent short courses of oral glucocorticoids in acute pediatric asthma: impact on bone metabolism, bone density, and adrenal function. *Pediatrics*. 2003;111:376-83.
38. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12):CD002308.
39. Özdemir A, Dogruel D. Efficacy of Magnesium Sulfate Treatment in Children with Acute Asthma. *Med Princ Pract*. 2020;29:292-8.
40. Irazuzta JE, Chiriboga N. Magnesium sulfate infusion for acute asthma in the emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:19-25.
41. Liu X, Yu T, Rower JE, Campbell SC, Sherwin CM, Johnson MD. Optimizing the use of intravenous magnesium sulfate for acute asthma treatment in children. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1414-21.
42. Kenyon CC, Fieldston ES, Luan X, Keren R, Zorc JJ. Safety and effectiveness of continuous aerosolized albuterol in the non-intensive care setting. *Pediatrics*. 2014;134(4):e976-82.

43. Camargo CA, Spooner C, Rowe BH. Continuous versus intermittent β -agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001115.
44. Pertzborn MC, Prabhakaran S, Abu-Hasan M, Baker D, Wu S, Wu P, et al. Continuous Albuterol with Benzalkonium in Children Hospitalized With Severe Asthma. *Pediatrics*. 2020;145(4):e20190107.
45. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo CA Jr., Rowe BH. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD010179.
46. Bogie AL, Towne D, Luckett PM, Abramo TJ, Wiebe RA. Comparison of intravenous terbutaline versus normal saline in pediatric patients on continuous high-dose nebulized albuterol for status asthmaticus. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(6):355-61.
47. Rehder KJ. Adjunct Therapies for Refractory Status Asthmaticus in Children. *Respir Care*. 2017;62(6):849-65.
48. Hon KL, Leung AK. Medications and Recent Patents for status asthmaticus in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2017;11(1):12-21.
49. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001276.
50. Roberts G, Newsom D, Gomez K, Raffles A, Saglani S, Begent J, et al. Intravenous salbutamol bolus compared with an amino-phylline infusion in children with severe asthma: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2003; 58:306-10.
51. Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: a review. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17(3):154-61.
52. Heshmati F, Zeinali MB, Noroozian H, Abbacivash R, Mahoori A. Use of ketamine in severe status asthmaticus in intensive care unit. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2003;2(4):175-80.
53. Hess DR, Fink JB, Venkataraman ST, Kim IK, Myers TR, Tano BD. The history and physics of heliox. *Respir Care*. 2006;51(6):608-12.
54. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD002884.
55. Braun Filho LR, Amantéa SL, Becker A, Vitola L, Marta VF, Krumenauer R. Use of helium-oxygen mixture (Heliox) in the treatment of obstructive lower airway disease in a pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):424-8.
56. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(1):29-34.
57. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Concha A, Menendez S, Arcos ML, et al. Non-invasive ventilation in pediatric status asthmaticus: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(10):949-55.
58. Carroll CL, Schramm CM. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3):454-9.
59. Kelly GS, Simon HK, Sturm JJ. High-flow nasal cannula use in children with respiratory distress in the emergency department: predicting the need for subsequent intubation. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(8):888-92.
60. Benítez RG, Sanabria LPM, Pavlicich V, Mesquita M. High flow nasal cannula oxygen therapy in patients with asthmatic crisis in the pediatric emergency department. *Rev Chil Pediatr*. 2019;90(6):642-8.
61. Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD002741.
62. Kew KM, Undela K, Kototzi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD002997.
63. Char DS, Ibsen LM, Ramamoorthy C, Bratton SL. Volatile anesthetic rescue therapy in children with acute asthma: innovative but costly or just costly? *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(4):343-50.
64. Masuda Y, Tatsumi H, Goto K, Imaizumi H, Yoshida S, Kimijima T, et al. Treatment of life-threatening hypercapnia with isoflurane in an infant with status asthmaticus. *J Anesth*. 2014;28(4):610-2.
65. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the Management of Asthma: A national clinical guideline. Revised 2016. London: British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2016. 214p.
66. Keahey L, Bulloch B, Becker AB, Pollack CV Jr, Clark S, Camargo CA Jr; Multicenter Asthma Research Collaboration (MARC) Investigators. Initial oxygen saturation as a predictor of admission in children presenting to the emergency department with acute asthma. *Ann Emerg Med*. 2002;40(3):300-7.
67. Carroll CL, Sala KA. Pediatric status asthmaticus. *Crit Care Clin*. 2013;29(2):153-66.
68. Powell, Colin VE. Acute severe asthma. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(2):187-91.
69. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. (NIH publication no. 20-HL-8140). Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2020. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/asthma-management-guidelines-2020-updates>.
70. Proença Filho JO, Freddi NA. Estado de mal asmático. In: Hirschheimer MR, Carvalho WB, Matsumoto T, editors. *Terapia intensiva pediátrica e neonatal*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p. 549-86.
71. Koninckx M, Buysse C, de Hoog M. Management of status asthmaticus in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14:78.
72. Leatherman, J. Mechanical Ventilation for Severe Asthma. *Chest*. 2015;147(6):1671-80.
73. Swern AS, Tozzi CA, Knorr B, Bisgaard H. Predicting an asthma exacerbation in children 2 to 5 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:626-30.
74. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics*. 1995;96:224-9.
75. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:D005311.
76. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20154496.
77. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:323-9.
78. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA, 2020. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>. Acessado em: 21/06/2021.
79. Chan M, Gray M, Burns C, Owens L, Woolfenden S, Lingam R, et al. Community-based interventions for childhood asthma using comprehensive approaches: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):19.
80. Song W-J, Won H-K, Lee SY, Park H-K, Cho YS, Chung KF, et al. Patients' experiences of asthma exacerbation and management: a qualitative study of severe asthma. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00528-2020.
81. Glick AF, Farkas JS, Nicholson J, Dreyer BP, Fears M, Bandera C, et al. Parental Management of Discharge Instructions: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20164165.

82. Krupp NL, Fiscus C, Webb R, Webber EC, Stanley T, Pettit R, et al. Multifaceted quality improvement initiative to decrease pediatric asthma readmissions. *J Asthma*. 2017;54(9):911-8.
83. Parikh K, Hall M, Kenyon CC, Teufel RJ 2nd, Mussman GM, Montalbano A, et al. Impact of Discharge Components on Readmission Rates for Children Hospitalized with Asthma. *J Pediatr*. 2018;195:175-81.

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

Correspondência:
Antonio Carlos Pastorino
E-mail: acpastorino@uol.com.br

Vacinas COVID-19 e suas implicações imunológicas: uma revisão de literatura

COVID-19 vaccines and immunological implications: A literature review

Larissa Albuquerque¹, Raffaella Neves Mont'Alverne Napoleão¹, Liana Andrade Oliveira¹,
Paula Danielle Santa Maria Albuquerque de Andrade¹

RESUMO

A COVID-19 e seus mecanismos imunológicos são, atualmente, temas de grande relevância mundial. Suas manifestações clínicas e as perigosas complicações decorrentes da tempestade de citocinas motivaram a criação de vacinas contra o SARS-CoV-2 em um ritmo acelerado, gerando desconfiças e diferentes níveis de eficácia e segurança. Este estudo trata-se de um artigo de revisão que abordou pesquisas publicadas no período de 2020 e 2021, utilizando as bibliotecas eletrônicas SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE com o rastreamento específico por meio dos seguintes descritores: vacinas COVID-19, SARS-CoV-2, imunologia do COVID-19. Questões como o mecanismo imunológico, eficácia e efeitos adversos das vacinas disponíveis no mercado mundial atual foram amplamente discutidas.

Descritores: Infecções por coronavírus, vacinas, betacoronavírus.

ABSTRACT

COVID-19 and immunological mechanisms currently are topics of great worldwide relevance. Clinical manifestations and the dangerous complications resulting from a cytokine storm motivated the creation of vaccines against SARS-CoV-2 at an accelerated pace, generating suspicions and different levels of efficacy and safety. This is a review article addressing research published in 2020 and 2021. The electronic libraries SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed, LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), and MEDLINE were used for specific screening with the following descriptors: COVID-19 vaccines, SARS-CoV-2, immunology of COVID-19. Issues such as the immunological mechanism, efficacy, and adverse effects of vaccines currently available on the world market are widely discussed.

Keywords: Coronavirus infections, vaccines, betacoronavirus.

Introdução

Reverendo conceitos da Imunologia

A defesa contra micro-organismos, sejam eles intracelulares (como os vírus) e extracelulares (como as bactérias e os protozoários), ocorre por reações da imunidade inata inicialmente, seguida por respostas tardias da imunidade adquirida¹.

A imunidade inata (também denominada imunidade natural ou nativa) fornece a primeira linha de

defesa. São componentes principais: as barreiras físicas e químicas (epitélios e agentes antimicrobianos produzidos nas superfícies epiteliais); células fagocíticas (como neutrófilos, macrófagos), células dendríticas (células apresentadoras de antígenos) e células assassinas naturais (NK, do inglês *natural killer*); e proteínas sanguíneas, incluindo membros do sistema complemento e outros mediadores da inflamação. Essas células reagem aos produtos de micro-organismos e células lesionadas, respondendo

1. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS, Curso de Medicina - Fortaleza, Ceará, Brasil.

Submetido em: 20/05/2021, aceito em: 19/08/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):346-56.

sempre da mesma forma para exposições repetidas e não distinguindo as diferenças entre eles¹.

Contrapondo-se à imunidade inata, existe outro mecanismo imunológico que tende a responder e se adaptar à infecção de forma específica: a imunidade adquirida (também chamada de adaptativa ou específica). O sistema imune adaptativo reconhece e reage a um grande número de moléculas. As características que o definem são a habilidade de distinguir entre diferentes substâncias (especificidade) e a habilidade de responder mais vigorosamente a exposições repetidas ao mesmo micro-organismo (memória). Os componentes exclusivos da imunidade adaptativa são células denominadas linfócitos e seus produtos secretados, tais como os anticorpos. Substâncias estranhas que induzem as respostas imunes específicas ou são reconhecidas pelos linfócitos ou anticorpos chamam-se antígenos².

A imunidade adquirida também é dividida em duas formas de defesa: representada pelos linfócitos T (CD4, CD8, regulador) e conhecida como imunidade celular; e pela resposta através de anticorpos (imunoglobulinas) produzidos pelos linfócitos B, chamada de imunidade humoral².

Especificando a resposta imunológica aos patógenos intracelulares (como os vírus), após as células apresentadoras de antígenos levarem alguma proteína viral até os linfócitos TCD4, essas células irão secretar a interleucina-2 (IL-2), que é um fator de crescimento para a proliferação de células T específicas ao antígeno (expansão clonal). Elas ajudam no recrutamento e diferenciação em células T efectoras, as quais auxiliam na eliminação do patógeno. As células TCD4 também estimulam as células TCD8 e estas também se proliferam, se diferenciam e matam células infectadas, sendo muito atuantes nas infecções virais².

Quanto à imunidade humoral, as células T auxiliares estimulam os linfócitos B a se diferenciarem em plasmócitos e, dependendo do antígeno, serão formados anticorpos específicos. Os principais anticorpos ou imunoglobulinas formados são da classe IgA (encontrado nas mucosas principalmente, com ação em antígenos proteicos), IgE (presentes, principalmente, nas reações alérgicas e parasitoses, com ação em antígenos proteicos), IgM e IgG (agem nas respostas contra infecções; a IgM atua na fase ativa da doença, ou seja, o indivíduo encontra-se infectado na fase aguda; e a IgG significa que o organismo está na fase crônica da doença ou já esteve em contato com o antígeno em algum momento da vida). Os

anticorpos atuam por meio da opsonização através da ligação ao patógeno para ocorrer a fagocitose³.

A doença COVID-19 e sua relação com a imunidade

A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, um vírus de RNA de fita simples, da família *Coronaviridae*, é uma nova patologia respiratória, oriunda da China, que através da rápida transmissão causou uma pandemia e tem mostrado importantes repercussões clínicas, devido aos seus complexos mecanismos imunopatológicos⁴. A infecção pelo SARS-CoV-2 provoca desde um resfriado comum até quadros sistêmicos caracterizados pela síndrome respiratória aguda grave; observam-se ainda coagulopatias, distúrbios neurológicos, além de um estado inflamatório sistêmico grave, no qual pode ocorrer, imunopatologicamente, uma “tempestade de citocinas”. A magnitude das manifestações clínicas está relacionada às condições sistêmicas dos indivíduos infectados. O SARS-CoV-2 infecta as células por meio de uma proteína de pico estrutural denominada proteína S, que tem afinidade e se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), promovendo sua replicação⁵.

Existem três fases da doença⁶:

- **Fase da replicação viral:** ocorre nos primeiros sete dias da infecção; nesse período, a imunidade inata irá agir por meio da liberação de interferon (IFN) alfa e beta e estímulo de células NK, como forma de impedir a disseminação do vírus. As principais manifestações clínicas dessa fase são tosse seca, febre, adinamia, anosmia, e até mesmo a ausência de sintomas.
- **Fase pulmonar:** com duração média do sétimo ao décimo dia (D7-D10). Nessa fase, observa-se o fim do estado de replicação viral e início da hiperinflamação. O vírus tem predileção pelos pneumócitos II que contêm receptores da ECA, impedindo a ação do IFN e acarretando um ambiente inflamatório, com destruição do surfactante da membrana basal e macrófagos liberando radicais livres, aumentando a permeabilidade vascular e predispondo a uma pneumonia. A destruição do surfactante alveolar com formação de membrana hialina nos alvéolos gera dificuldade nas trocas gasosas, inflamação, aumento da permeabilidade vascular e, conseqüentemente, um estado hipoxêmico, o qual contribui para um dano alveolar difuso e a evolução clínica para a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

- *Fase da síndrome da resposta inflamatória sistêmica*: observada após o D10. Inicialmente, verifica-se a síndrome de ativação macrófágica (SAM); e, em seguida, uma alteração antigênica que estimula a produção excessiva de IL-6, causando desregulação da resposta imune. O fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor* – TNF) alfa é uma outra citocina que contribui para essa desregulação imunológica, pois, além de não ajudar a combater o vírus, estimula uma resposta hiperinflamatória sistêmica, causando lesões teciduais em todo o organismo e ocasionando redução de linfócitos TCD4 e NK. Nesse período, linfócitos B estimulam a produção de anticorpos (principalmente IgM). Outro mecanismo importante é a síntese HIF1-alfa, estimulada pelo próprio estado hipoxêmico, a qual inibe a fibrinólise e ativa o fator tecidual (via extrínseca). O estado inflamatório (TNF-alfa, IL-6) aumenta a agregação plaquetária, estimulando eventos pró-trombóticos (coagulabilidade), podendo evoluir para coagulação vascular disseminada. As duas principais manifestações clínicas são: SARA e coagulopatia (tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda). Destacam-se como citocinas envolvidas a interleucina-1beta (IL-1B), IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), IFN-gamma, IP10 (*interferon γ -inducible protein*), TNF- α e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão que abordou pesquisas publicadas no período de 2020 e 2021. Foram selecionados para essa revisão apenas artigos originais que investigaram os temas: imunologia e fisiopatologia da COVID-19, vacinação, efeitos adversos das vacinas. Para guiar esta revisão elaborou-se a seguinte questão: "Como os vários tipos de vacinas vão auxiliar na imunidade do organismo, como forma de defesa contra o vírus SARS-CoV-2?"

Para a seleção dos artigos desta revisão foi feito um levantamento na base de dados das bibliotecas eletrônicas SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE entre os meses de janeiro a abril de 2021 com o rastreamento específico por meio dos seguintes descritores: vacinas COVID-19, SARS-CoV-2, imunologia da COVID-19. Foram selecionados um total de 57 artigos e, dentre estes, utilizados 30 para a elaboração da revisão.

Os critérios de inclusão para a elegibilidade foram artigos originais e estudos duplo-cego randomizados, que descreviam de forma clara os protocolos utilizados nos testes de vacinação, efeitos colaterais das vacinas, e as fases de teste em que cada vacina se encontra. Foram excluídos do estudo artigos repetidos e os artigos que não descrevem completamente os protocolos utilizados.

Desenvolvimento das vacinas contra COVID-19

O desenvolvimento de uma nova vacina, em circunstâncias adequadas, é realizado por um longo processo que dura de 10 a 15 anos, em média⁷. Na situação de pandemia, a urgência levou a uma sobreposição das fases, com o desafio de desenvolver uma vacina contra COVID-19 em um período de 12 a 24 meses, porém respeitando as normas de segurança⁸.

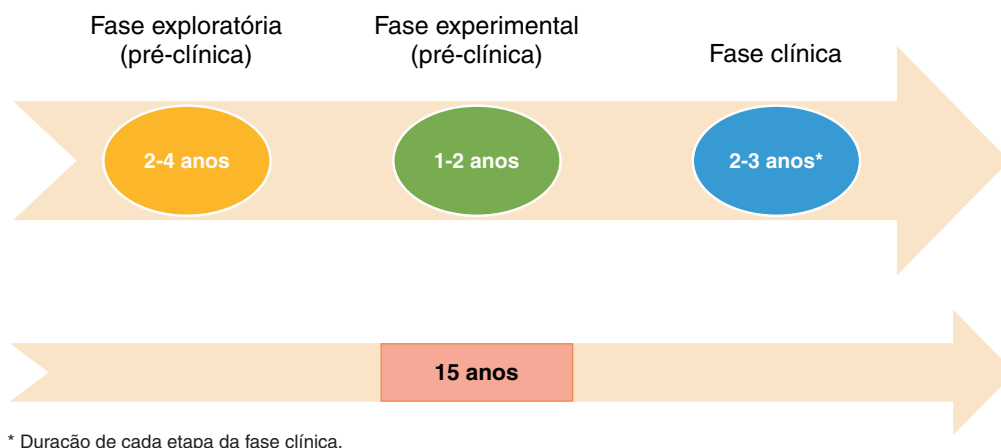
As fases são divididas em pré-clínica e clínica, com suas devidas etapas (Figura 1). A primeira etapa da fase pré-clínica consiste na exploratória, com duração de dois a quatro anos geralmente; envolve pesquisa básica de laboratório e modelagem computacional para identificar antígenos naturais ou sintéticos que possam ser usados como candidatos à vacina contra a doença em questão⁸.

A segunda etapa (duração de um a dois anos) compreende os estudos pré-clínicos que envolvem sistemas de cultura de células ou de cultura de tecidos e testes em animais, como camundongos, para avaliar a segurança da vacina candidata e sua imunogenicidade – capacidade de provocar uma resposta imune^{7,8}. O estudo direciona os pesquisadores em relação a uma ideia das respostas celulares que se pode esperar nos humanos, bem como a dose inicial mais segura e eficaz e o método de aplicação⁸.

Tendo em vista os bons resultados em animais com a questão da segurança, eficácia e imunogenicidade, o processo passa para a fase clínica em humanos, testando em grupos pequenos e, após, em grupos grandes, divididos em três ensaios⁷.

Fase 1 - Segurança: a vacina é administrada a um pequeno grupo de indivíduos saudáveis e imuno-competentes, com o intuito de avaliar principalmente a segurança, dosagem inicial adequada e resposta imunogênica, como efeito secundário. Durabilidade de 2-3 anos⁷.

Fase 2 - Segurança expandida: a vacina passa a ser administrada em centenas de participantes em

**Figura 1**

Processo de desenvolvimento de uma nova vacina

diferentes grupos de idades, testando novamente a segurança, a dosagem apropriada, os eventos adversos, o intervalo entre as doses, bem como a capacidade da vacina de estimular o sistema imunológico^{7,8}. Durabilidade de 2-3 anos⁷.

Fase 3 - Eficácia: iniciam-se os ensaios clínicos em grande escala, composto por milhares de participantes, com o intuito de comprovar a segurança e avaliar principalmente a eficácia⁸; definida como porcentagem pela qual a taxa de incidência da doença é reduzida nos grupos vacinados em comparação ao grupo placebo⁷, obtendo mais dados sobre a imunogenicidade e reações adversas⁸. Durabilidade de 2-3 anos⁷.

Fase 4 - Farmacovigilância: monitoramento dos efeitos colaterais da vacina com dados adicionais de segurança e eficácia no decorrer do tempo⁸. Realizada após o registro da vacina pelos órgãos administradores, como FDA (*Food and Drug Administration*), ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e EMA (Agência Europeia de Medicamentos). Durabilidade de 1-2 anos⁷.

A sequência viral permitiu que o trabalho para o desenvolvimento de uma vacina prosseguisse semanas após a notificação inicial da China à Organização Mundial da Saúde (OMS), em 31 de dezembro de

2019, sobre o surto⁹. O financiamento de doações para o desenvolvimento de vacinas pela Coalizão para Inovações em Preparação para Epidemias (CEPI), anunciado em janeiro de 2020, juntamente com as verbas adicionais fornecidas por financiadores de pesquisas nacionais e multinacionais, impulsionaram para que vacinas seguras e eficazes fossem desenvolvidas com prazo de 6 a 18 meses⁹, assim como a similaridade viral do SARS-CoV-2 com o SARS-CoV, em que há estudos prévios, contribuiu na busca imediata por uma resposta imune protetora⁸.

Estudos demonstraram que a proteína S (*spike*) é o principal alvo para a concepção e desenvolvimento destas vacinas, pois é responsável pela ligação do vírus ao receptor da superfície celular do hospedeiro (ECA2, mais provável)¹⁰. As vacinas candidatas contra o SARS-CoV-2 sendo desenvolvidas em todo o mundo e sob avaliação atualmente são baseadas em diferentes plataformas, destacando-se quatro: base de RNA, vírus inativado, vetor viral não replicante e em subunidade proteica^{10,11}.

Vacinas de RNA

As vacinas de RNA consistem em RNAs mensageiros (mRNA) que codificam antígenos virais, os

quais podem ser traduzidos por células humanas para produzir proteínas antigênicas e estimular o sistema imunológico¹². Ou seja, em laboratórios, as vacinas usam fragmentos de material genético, que codificam uma parte do vírus, como a proteína *spike* (no caso do SARS-CoV-2) e, quando injetadas nos hospedeiros, estes usam as instruções do RNA para fazer cópias e desencadear uma resposta imunológica⁸.

O obstáculo no desenvolvimento dessa vacina tem sido a propensão do mRNA para se degradar, visto que a estabilidade e a tradução intracelular apropriada são necessárias para o sucesso da vacina. Como estratégia desenvolvida para resolução desse problema, as vacinas de RNA são administradas em complexo com agentes adicionais, como protamina ou nanopartículas baseadas em lipídios e polímeros, objetivando aumentar sua eficácia¹³.

As vacinas mRNA são vantajosas por serem seguras em comparação com as vacinas de DNA, pois o mRNA não se integra ao genoma do hospedeiro, minimizando assim a genotoxicidade. Em comparação com as vacinas de vírus inativados ou as de vetores vivos, a produção de vacina de mRNA sintético é passível de controle de qualidade com chance reduzida de contaminação biológica durante a produção¹¹.

São altamente adaptáveis a novos patógenos e capazes de recapitular a conformação nativa e modificações de proteínas antigênicas¹². Os transportadores de mRNA baseados em lipídios são biodegradáveis. Além disso, demonstram eficácia em induzir uma forte resposta imune humoral e celular, e sua fabricação é rápida e em larga escala, atendendo as necessidades de uma pandemia¹¹.

No entanto, as vacinas de RNA têm algumas desvantagens, como o mRNA sem uma formulação adequada ser instável e rapidamente degradado. O mRNA é impermeável às membranas celulares e não pode ser eficientemente internalizado no citosol para tradução. Pode também ativar o sistema imunológico inato e, potencialmente, induzir inflamação e toxicidade. Estas vacinas exigem ainda uma condição estrita de cadeia de frio de armazenamento e distribuição¹¹.

Os dois principais desenvolvedores de vacinas de RNA SARS-CoV-2 são a Moderna e BioNTech/Pfizer¹².

Ambas as vacinas são notavelmente eficazes, envolveram grandes ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, com diversos indivíduos. Elas têm evidência de alguma resposta imunológica

após 10 a 14 dias da aplicação da primeira dose da vacina e a prevenção da forma grave da doença¹⁴. Requerem doses de reforço para garantir um alto título de anticorpos neutralizantes e imunogenicidade a longo prazo¹³. No geral, esses resultados impressionantes colocam as duas vacinas de mRNA no topo das vacinas mais eficazes até hoje¹⁴.

Pfizer Inc./ BioNTech SE

A BioNTech (empresa alemã) juntamente com a Pfizer (empresa americana) desenvolveu vacinas à base de mRNA. A vacina de mRNA da BioNTech e Pfizer teve quatro candidatos: BNT162b1, BNT162b2, BNT162a1 e BNT162c2, dos quais apenas dois avançaram para as próximas fases^{12,13}.

As vacinas de mRNA modificadas com nucleosídeos são as BNT162b1 e BNT162b2. O BNT162b1 codifica um domínio de ligação ao receptor (RBD) trimerizado da proteína *spike*, enquanto o BNT162b2 codifica uma proteína *spike* de comprimento total¹².

Após estudos conduzidos na Alemanha e EUA na fase I/II, demonstrando que a BNT162b1 induzia anticorpos neutralizantes e de ligação ao RBD com títulos acima do soro humano convalescente, coordenou-se um outro ensaio comparando as respostas à vacinação entre BNT162b1 e BNT162b2¹³.

BNT162b1 e BNT162b2 mostraram induzir títulos neutralizantes semelhantes em adultos jovens e idosos. No entanto, o BNT162b2 teve menos reações adversas sistêmica em adultos mais velhos. Diante disso, avançou-se com a BNT162b2 em vez da BNT162b1 em um ensaio clínico de fase III¹³.

Em 18 de novembro de 2020, a Pfizer e a BioNTech anunciaram a análise de eficácia de seu ensaio clínico de fase III, cuja avaliação mostrou que a BNT162b2 tem 95% de eficácia contra COVID-19¹³. Os resultados de 95% da eficácia da vacina ocorrem após a segunda dose, o que aumenta a resposta imunológica e, provavelmente, a torna mais durável. A segunda dose deve ser administrada após 21 dias e está autorizada para pacientes a partir de 16 anos de idade; não há restrição para idade máxima¹⁴.

Por enquanto, nos Estados Unidos, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a FDA recomendam prosseguir com o esquema de duas doses, sempre que possível¹⁴.

Nenhuma preocupação séria de segurança foi observada entre os 43.000 participantes inscritos. Esses dados indicaram que BNT162b2 é outra vacina COVID-19 bem tolerada e eficaz¹³.

Moderna (Moderna / NIAID)

Moderna é uma empresa americana com sede em Cambridge, Massachusetts. A vacina mRNA da Moderna, mRNA-1273, codifica a proteína *spike* de forma que, quando a vacina é injetada no corpo, as células imunes que processam o mRNA e a proteína fabricada serão subsequentemente marcadas para a destruição⁷.

Uma resposta específica do anticorpo apareceu no décimo quinto dia após a primeira dose, apresentando uma melhor eficácia na necessidade de um regime de duas doses⁷.

Em 16 de novembro de 2020, a Moderna revelou a primeira análise provisória de seu ensaio de fase III, evidenciando uma eficácia estimada de 94,5 % após a segunda dose da vacina, a qual foi administrada após 28 dias para maiores de 18 anos e sem restrição de idade máxima^{12,14}.

Sua revisão simultânea de segurança também não notou nenhuma preocupação significativa. Portanto, seu resultado promissor sugeriu que a vacina de mRNA-1273 é segura e eficaz na prevenção de COVID-19 sintomático¹².

Curevac

A empresa de biofarmacêutica alemã, CureVac N.V., anunciou uma colaboração clínica de desenvolvimento para sua vacina em combate ao SARS-CoV-2 com a empresa farmacêutica Bayer. Foi aplicada uma plataforma de tecnologia baseada em mRNA, RNAActive®, para desenvolver a vacina, denominada CVnCoV¹⁵.

Em acordo com o trabalho pioneiro usando mRNA formulado com protamina para tumores-alvo, a CureVac estabeleceu que o mRNA elicia respostas imunes contra antígenos-alvo como uma vacina profilática. A tecnologia de mRNA de propriedade da CureVac é projetada para identificar, produzir e testar moléculas de mRNA estáveis e imunogênicas rapidamente¹⁶.

O CVnCoV é composto por mRNA de engenharia de sequência formulado com nanopartículas lipídicas (LNP), não modificado quimicamente, que codifica a proteína S de comprimento total com duas mutações de prolina (S2P). Essas mutações estabilizam a conformação da proteína, impedindo que o vírus se ligue a mesma e inicie o processo de replicação viral^{15,16}.

Em análise provisória, mostrou-se que duas doses de CVnCoV variando de 2 µg a 12 µg por dose,

administradas com 28 dias de intervalo, é segura. A soroconversão (definida como um aumento de 4 vezes em relação ao título basal) de anticorpos neutralizantes do vírus duas semanas após a segunda vacinação ocorreu em todos os participantes que receberam doses de 12 µg¹⁵.

Nenhum evento adverso sério relacionado à vacina foi relatado. Houve aumentos dependentes da dose na frequência e gravidade dos eventos adversos sistêmicos solicitados e, em menor grau, nas reações locais, mas a maioria foi leve ou moderada e de duração transitória¹⁵.

Vacina de vetor viral não replicante

Nesse tipo de vacina, o antígeno é clonado em um vetor viral que não tem a capacidade de se reproduzir, ou seja, usa-se outro vírus conhecido e seguro, com o intuito de carrear proteínas específicas que possam desencadear uma resposta imunológica sem ocasionar a doença¹⁸.

O vetor viral mimetiza a infecção natural e, portanto, pode produzir respostas imunes celulares e humorais específicas mais fortes em comparação com a vacina de proteína recombinante. Além disso, os vetores virais são capazes de aceitar grandes inserções em seu genoma, fornecendo uma plataforma flexível para o projeto de antígenos¹².

Os vetores comuns incluem adenovírus humano (especialmente, 5 e 26) ou de chimpanzé (ChAd), vírus da parainfluenza, vírus do sarampo, vírus da raiva, vírus da estomatite vesicular, vírus Vaccinia Ankara modificado (MVA) e adeno-associados (AAV)^{8,12}.

Nas desvantagens, inclui-se que o processo de fabricação exige cuidados com a otimização dos sistemas celulares e a exclusão de contaminantes, podendo afetar a eficiência dos vetores virais¹². Por fim, a imunidade pré-existente ao vetor viral pode diminuir a eficácia da resposta imune⁸.

As três principais candidatas dessa plataforma são: AstraZeneca/ Universidade de Oxford (AZD1222), Gamaleya Research Institute (Gram-COVID-Vac) e Janssen Pharmaceutical Companies/ Johnson & Johnson (Ad26COVS2)¹².

AstraZeneca/Universidade de Oxford

A AstraZeneca é um conglomerado farmacêutico anglo-sueco e, em parceria com a Universidade de Oxford, o laboratório foi um dos pioneiros em desenvolver uma vacina contra a COVID-19, denominada AZD1222¹⁷.

A vacina utiliza um vetor viral de um adenovírus símio (chimpanzé) não replicante, que apresenta um segmento genômico do vírus que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 *spike* (S)¹⁷. A dose da vacina AZD1222 foi baseada na experiência anterior do grupo Oxford, que desenvolveu um tipo semelhante de vacina para MERS-CoV com uso do adenovírus de chimpanzé (ChAdOx1)¹².

A vacina demonstrou desencadear anticorpos específicos para a proteína S e respostas de célula T e induzir anticorpos neutralizantes após o regime inicial e reforço, certificando ser bem tolerada e imunogênica¹².

A eficácia total média avaliada, considerando os estudos de forma conjunta do Reino Unido, Brasil e África do Sul, foi de 70,42% (IC95%: 54,84% - 80,63%). A administração da segunda dose é indicada após quatro a doze semanas, uma vez que foi observado maior nível de eficácia quando realizado um intervalo maior entre a primeira e a segunda dose¹⁷.

Inicialmente, nenhum efeito adverso grave foi observado nos ensaios clínicos, demonstrando perfil de segurança adequado semelhante a outras vacinas regularmente empregadas¹⁷. No entanto, em março de 2020, os Ministérios da Saúde de diversos países europeus suspenderam a aplicação do imunizante devido ao alto risco de ocorrência de trombose nos pacientes vacinados. De acordo com um estudo realizado na Alemanha, dentre as 1,6 milhões de doses aplicadas, 13 demonstraram associação com trombose de seios cavernosos ou veias cerebrais¹⁸.

The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology

A vacina contra COVID-19 desenvolvida pelo Instituto de Pesquisa de Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya, na Rússia, denominada Sputnik V e registrada em 11 de agosto de 2020 pelo Ministério da Saúde da Rússia como Gam-COVID-Vac, é uma vacina de vetor viral de adenovírus¹².

A vacina usa uma abordagem de adenovírus recombinante heterólogo em dois vetores, sendo o adenovírus 26 (Ad26) e o adenovírus 5 (Ad5) para a expressão do pico da proteína SARS-CoV-2¹⁹. Optou-se por dois vetores de adenovírus diferentes administrados separadamente em uma primeira e segunda dose, com 21 dias de intervalo, visto que usar o mesmo adenovírus para as duas doses pode levar o corpo a desenvolver uma resposta imune contra o vetor e destruí-lo quando a segunda dose

for administrada²⁰. Dois vetores diferentes reduzem a chance de diminuir sua eficácia²⁰. Posto isso, o uso de dois sorotipos variados, administrados com 21 dias de intervalo, destina-se a superar qualquer imunidade a adenovírus pré-existente na população¹⁹.

Resultados mostraram que a Gam-COVID-Vac tem uma eficácia de 91,4% após a primeira dose. Verificou-se ainda uma eficácia acima de 95%, quando o intervalo estabelecido entre a primeira e a segunda dose foi de 21 dias¹².

Não houve efeito adverso inesperado documentado durante o ensaio clínico, e os resultados promissores sugerem que a Gam-COVID-Vac é segura e eficaz na prevenção da COVID-19¹².

Janssen Pharmaceutical Companies/Johnson & Johnson

A vacina da Johnson & Johnson é baseada na tecnologia que envolve um vírus, no caso, o adenovírus 26 (Ad26) como vetor viral, em que o gene da proteína *spike* SARS-CoV-2 é adicionado ao seu DNA. O adenovírus é modificado para não se multiplicar e, portanto, não causar a doença²¹.

Após a administração de uma vacina de adenovírus modificada, o Ad26 entra nas células e libera seu DNA viral. As células usam o DNA viral para produzir a proteína de pico e, com isso, ativam o sistema imunológico do corpo para produzir anticorpos que reconheçam a proteína *spike*. Se ocorrer uma exposição posterior da pessoa vacinada ao SARS-CoV-2, o sistema imunológico inicia o reconhecimento do vírus e previne a infecção²¹.

A vacina Johnson & Johnson, inicialmente, mostrou capacidade de produzir anticorpos contra o SARS-CoV-2 em 90% das pessoas que o receberam após a primeira dose. Os dados apresentados pela Johnson & Johnson sugerem que uma dose da vacina teve a eficácia de 66% na prevenção de doença moderada a grave, e eficácia de 100% na prevenção de hospitalização e morte relacionadas à COVID-19²¹.

Vacina de vírus inativado

As vacinas inteiras inativadas são compostas por vírions inativados por calor, por radiação ou por produtos químicos, de modo que não possam se replicar. Apesar de serem mais seguras que as vacinas vivas atenuadas, os epítomos imunogênicos dos vírus inativados podem ser estruturalmente deformados durante o processo de inativação, prejudicando a

resposta imune protetora^{8,12}. Elas tendem a produzir uma resposta imune mais fraca que as vacinas vivas atenuadas; desse modo, os adjuvantes são necessários para potencializar a resposta imunológica¹⁰.

SinovacBiotech Ltd.

A Sinovac é uma empresa biofarmacêutica sediada em Beijing (China), que desenvolveu uma vacina em parceria com o Instituto Butantan (Brasil), denominada CoronaVac^{12,17}.

A Coronavac é composta por vírus inteiro atenuado do SARS-CoV-2, originado de uma cepa derivada de um paciente, cultivado em linhagem de células Vero (células epiteliais extraídas de um primata do gênero *Chlorocebus*, conhecido como macaco verde africano), inativado com β -propionolactona, purificado e adsorvido com hidróxido de alumínio¹⁷.

O ensaio clínico de fase III foi iniciado no Brasil, Indonésia e Turquia¹². No Brasil, o estudo foi conduzido pelo Instituto Butantan em 17 centros de pesquisa com cerca de 12.000 voluntários. Em relação à eficácia da CoronaVac, nos ensaios do Brasil, demonstrou-se uma eficácia total média de 50,39% (IC 95%: 35,36 - 61,98) e, em relação à prevenção de formas leves, a eficácia foi de 77,96% (IC 95%: 46,15 - 90,44). Desse modo, para a vacina Coronavac atingir tal eficácia, é preconizado que a segunda dose seja administrada em um intervalo de duas a quatro semanas após a primeira dose¹⁷.

BharatBiotech

A BharatBiotech é uma empresa farmacêutica indiana que, em colaboração com o *Indian Council of Medical Research* e o *National Institute of Virology*, formulou sua vacina, a Covaxin, baseada em uma plataforma de vírus vivo inativado. Esta vacina requer duas doses administradas por via intramuscular com 28 dias de intervalo^{22,23}.

Vacina de vírus vivo atenuado

As vacinas vivas atenuadas envolvem patógeno vivo enfraquecido manualmente pela exclusão ou mutação do componente patogênico do genoma viral, não sendo capaz de induzir infecção, porém apto a estimular resposta imune humoral e celular e, portanto, mimetizar características de infecção natural^{10,12}. Como resultado, eles são frequentemente imunogênicos com uma única administração sem um adjuvante²⁴.

Esse tipo de vacina apresenta um risco mais elevado que outras tecnologias, principalmente em imunocomprometidos, visto que inclui a possibilidade de reversão para um estado virulento e perigo de infecção. A biossegurança de vacinas vivas atenuadas precisa ser avaliada cuidadosamente antes de prosseguir para uso clínico¹².

Codagenix e o Serum Institute of India estão desenvolvendo uma vacina viva atenuada contra SARS-CoV-2, usando tecnologia de desotimização de códons, com base na experiência anterior com vírus sincicial respiratório (VSR) e influenza²⁴.

Vacina baseada em subunidade de proteína

As vacinas são produzidas de pedaços purificados do vírus⁸. Fragmentos antigênicos de um micro-organismo que melhor estimulam uma resposta imune requerem vários regimes de dosagem com adjuvantes para atingir fortes respostas imunológicas¹¹.

As vacinas de subunidades produzidas por técnicas de engenharia genética, na qual outros micro-organismos são programados para produzir a fração antigênica almejada, são denominadas de vacinas recombinantes^{10,12}. Ademais, são consideradas seguras e podem ser utilizadas em imunocomprometidos⁸.

Novavax Inc.

A Novavax é uma empresa norte-americana que também entrou na corrida para desenvolver uma vacina contra o SARS-CoV-2, denominada NVX-CoV2373¹¹. Financiada pela CEPI e *US Operation Warp Speed*, desenvolveu uma vacina de nanopartículas recombinantes que exibe a proteína de pico SARS-CoV-2, sendo geneticamente modificada a fim de obter uma maior estabilidade estrutural. Sua produção usou baculovírus projetados para infectar células de inseto Sf9^{11,24}.

O emprego de um adjuvante para aumentar a eficácia da soroconversão é preciso, sendo assim, a Novavax está usando seu próprio adjuvante Matrix-M baseado em saponina²⁴. Além da resposta humoral, fortes respostas celulares são observadas após a administração de duas doses^{11,24}.

Dados preliminares de ensaios clínicos mostraram que a vacina NVX-CoV2373 apresentou eficácia de 95,6% contra a variante original do SARS-CoV-2, fornecendo também proteção contra as variantes mais recentes B.1.1.7 (85,6%) e B.1.351 (60%)²⁵.

A vacina NVX-CoV2373 pode ser armazenada de 2 °C a 8 °C e foi considerada segura. Uma análise provisória de dados relatou que eventos adversos graves ocorreram em pequenos números²⁵.

Vacinas baseadas em partículas semelhantes ao vírus

Partículas semelhantes a vírus (VLPs) representam uma abordagem interessante para o desenvolvimento de vacinas, sendo uma tecnologia alternativa, já que busca imitar a estrutura viral^{8,10}.

As VLPs podem ser projetadas para expressar as proteínas de superfície ou sequências de ácido nucleico do vírus original, sem o risco de replicação ou infecção, visto que não apresentam o material genético central. A sua vantagem é que, embora seja categorizada como uma vacina de proteína recombinante, continua mantendo a conformação nativa de proteínas virais, sendo vantajoso em relação a outras vacinas de proteínas de subunidades em termo de imunogenicidade e antigenicidade¹¹.

Medicago

É uma empresa farmacêutica canadense que gerou uma vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP), usando um método baseado em plantas – um gene sintético contendo uma parte dos genes SARS-CoV-2 é transferido para uma espécie de tabaco, *Nicotianabenthamiana*, utilizando um vetor bacteriano. Essas plantas, então, expressam VLPs que podem ser purificadas^{11,24}.

Efeitos adversos das vacinas

Apesar de ainda haver necessidade de mais estudos, segundo Sax PE, já se pode afirmar que, na atualidade, não há vacina 100% segura¹⁴. Entretanto, é válido ressaltar que tais efeitos se tornaram mínimos em relação aos danos que o SARS-CoV-2 pode realizar no corpo humano. Sabe-se ainda que existem três modos para garantir a segurança de uma vacina: simulação por computadores, experimentos em animais e ensaios em humanos. Sendo o método mais seguro quando se replica em humanos pela maior proximidade com a realidade²⁶.

Comparando-se as técnicas usadas na fabricação das vacinas contra COVID-19, as vacinas de RNaM possuem uma segurança maior, a exemplo das

desenvolvidas pela “Pfizer/BioNTech” (BNT162b2) e da “Moderna” (mRNA-1273), mesmo sabendo que ambas causarão efeito colateral na maior parte da população que a recebe, em razão de sua resposta imunológica exacerbadamente veloz, caracterizando esse grupo como o de vacinas reatogênicas²⁷.

Quanto aos efeitos, pode ser citado como o mais comum a dor no local de injeção da dose, que dura de 12 a 14 horas após a administração, sendo caracterizada como severa intensidade por 1% da população. Sintomas como dor de cabeça e fadiga também são recorrentes, mas são clinicamente tratados com boa resposta a analgésicos e anti-inflamatórios²⁸.

Devido a ocorrência de reações de hipersensibilidade em alguns raros pacientes, incluindo anafilaxia, a qual é estimada que ocorra em aproximadamente 1 a cada 100.000 doses, foi determinado um período de 15 minutos de observação após a administração da dose e, para aqueles com histórico prévio de alergias severas, o tempo de observação deve dobrar para 30 minutos¹⁴.

Não houve relato de casos de Síndrome de Guillain-Barré ou mielite transversa. Efeitos colaterais a longo prazo não puderam ser estudados minuciosamente, pois tiveram apenas meses da liberação da vacina. Entretanto, é válido ressaltar que tais acontecimentos são comumente raríssimos¹⁴.

De acordo com Jackson LA e cols., em um dos ensaios de vacina RNaM houve relato de efeitos com graus variados em relação à severidade, mesmo o grupo teste sendo em sua maioria jovem e saudável²⁹. Pacientes jovens apresentaram mais efeitos colaterais que idosos, e a segunda dose causou mais efeitos que a primeira¹⁴.

As vacinas que utilizam vetor viral não replicante (Sputinik V e Johnson&Jonhson) mostraram-se também toleráveis, além de uma boa resposta imunológica²⁷. Esse grupo causou pequenas reações locais com sinais de flogose, dores de cabeça, febre, mal-estar e fadiga, que devem desaparecer em 96 horas após a administração da dose³⁰.

Quanto à vacina de antígeno viral do SARS-CoV-2 inativado (Coronovac), já foi comprovado notável redução dos efeitos adversos quando comparada às outras existentes. A maioria dos efeitos tendem a desaparecer 72 horas após a administração da dose e são caracterizados por serem sintomas sistêmicos inespecíficos, os quais, em escala de severidade durante a fase II do estudo, foram classificados co-

mo moderados. Não houve relato de reação adversa grave. O efeito majoritário nos pacientes foi o rubor e a dor no local da vacina³⁰.

A Novavax, produzida nos Estados Unidos, vacina baseada em subunidade proteica (NVX-CoV2373), apenas produziu leves efeitos: artralgia, fadiga, dor de cabeça, mialgia, náusea e mal-estar após, no mínimo, 72 horas, ressaltando-se ainda que não houve nenhum efeito adverso grave na população do estudo. Como citado anteriormente nas outras vacinas, também foram apresentados sinais de rubor e dor no sítio da injeção¹³.

A AstraZeneca (AZD1222), por sua vez, como dito anteriormente, após a aprovação de seu uso, demonstrou um potencial trombótico perigoso que motivou as autoridades de saúde a decretarem sua suspensão. Os relatos de trombose iniciaram 4 a 16 dias após a aplicação da dose, sendo 12 pacientes do sexo feminino e 1 do sexo masculino, na faixa-etária de 20-63 anos. Segundo o mecanismo patológico explicado, com a vacinação ocorre a formação de anticorpos contra os antígenos plaquetários motivados pela reação imunológica. Esses anticorpos produzidos irão se ligar no receptor Fc que causa ativação maciça de plaquetas. Ressalta-se ainda que não se sabe o motivo de ocorrer com maior prevalência em vasos cerebrais¹⁸.

Apesar de não possuir total conhecimento dos efeitos a longo prazo, a aplicação das vacinas na população vulnerável é justificada e se faz necessária, visto que os efeitos da doença são mais devastadores em certos grupos²⁶.

Conclusão

Em acordo com o que foi descrito, faz-se notório a prerrogativa de que nem todas as vacinas são seguras e já foram devidamente testadas. Entretanto, em razão do curto espaço de tempo e da urgência em que o mundo vive devido à pandemia da doença, é fundamental que a população possa aderir às vacinas que foram aprovadas nacionalmente, visto que a COVID-19 pode trazer ainda mais danos à população que os possíveis efeitos adversos. Além disso, conclui-se que as vacinas de RNA têm uma melhor eficácia; no entanto, estão perigosamente mais associadas a efeitos adversos, os quais, em contraponto, são escassos nas vacinas feitas a partir do vírus atenuado.

Referências

1. Litman GW, Rast JP, Fugmann SD. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:543-53.
2. Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol*. 2003;4:425-8.
3. Silverstein AM. Paul Erlich's receptor immunology: the magnificent obsession. New York: Academic Press; 2001.
4. Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, Giaquinto C, Doná D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect*. 2020;1(81):61-6.
5. Lhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in covid-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992-1000.e3.
7. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Trigg CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:585354.
8. Kfourri RA, Petraglia TCMB, Lima EJF, Sato HK, Giamberardino HI, Andrade SD, et al.; Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria. Guia Prático de Atualização: Vacinas COVID-19 [Internet]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22908f-GPA-Vacinas_COVID19_-_Atualizacao.pdf.
9. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med*. 2021;27:205-11.
10. Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: a recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol*. 2021;892:173751.
11. Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;169:137-51.
12. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):104.
13. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: a review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol*. 2021;222:108634.
14. Sax PE. Covid-19 vaccines – Frequently asked questions. *N Engl J Med*. 2021. Disponível em: https://www.nejm.org/covidvaccine/faq?cid=DM108101_&bid=351542135.
15. Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 assessment of the safety and immunogenicity of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2 in human volunteers. *Medrxiv* 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551>.
16. Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus-neutralising antibodies and mediates protection in rodents. *Vaccines*. 2021;6(57).
17. Kfourri RA, Petraglia TCMB, Lima EJF, Sato HK, Giamberardino HI, Andrade SD, et al.; Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria. Guia Prático de Atualização: Dúvidas sobre vacinas COVID-19 - Perguntas e Respostas. [Internet]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22909c-GPA-Duvidas_sobre_Vacinas_COVID19.pdf.
18. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021. doi: 10.1055/a-1469-7481.
19. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021;397(10275):642-3.
20. Baraniuk C. COVID-19: what do we know about sputnik v and other Russian vaccines? *BMJ*. 2021;372:n743.

21. Livingston EH, Malani PN, Creech CB. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1575.
22. Prada L, Ferreira J. COVID-19, diabetes e vacinas. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2020;15(4):131-8.
23. Souto XM. Vacinas contra a COVID-19: estado da arte. *Revista Educ Ciência e Tecnol Almenara (MG)*. 2020;2(2):12-35.
24. Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, Flight KE, Higham SL, et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol*. 2020;202(2):162-92.
25. Mahase E. COVID-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *BMJ*. 2021;372:n296.
26. Kostoff RN, Briggs MB, Porter AL, Spandidos DA, Tsatsakis A. COVID-19 vaccine safety. *Int J Mol Med*. 2020;46(5):1599-602.
27. Pacheco TJA, Souza DG, Borges KNN, Pires JO, Fabbrin ASS, Santos PHM, et al. One year after the WHO alert for COVID-19: what is next? *Braz J Dev*. 2021;7(3):29968-78.
28. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-93.
29. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-31.
30. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Kan B, Hu Y, et al. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.07.31.20161216.

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

Correspondência:

Paula Danielle Santa Maria Albuquerque de Andrade
E-mail: drapaulaalbuquerque@hotmail.com

Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19: uma complicação pediátrica da pandemia

*COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome:
a pediatric complication during the pandemic*

Juliano José Jorge¹, Isabella Bassetti²

RESUMO

Desde o surgimento da pandemia de COVID-19, casos de febre e inflamação sistêmica tardias, similares à Doença de Kawasaki, têm surgido na população pediátrica, sendo denominados Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19. Estes quadros podem ir de apenas febre prolongada, até grave envolvimento gastrointestinal e cardíaco, com choque refratário e falência de múltiplos órgãos. Aneurismas de carótida podem surgir na evolução, levando a complicações em longo prazo. O pronto reconhecimento desta entidade com tratamento precoce de suporte geral, uso de imunoglobulina humana endovenosa e outras drogas imunomoduladoras, pode evitar evolução para casos graves e até mesmo fatais, assim como proteger o paciente de complicações crônicas, principalmente cardíacas.

Descritores: Síndrome de resposta inflamatória sistêmica, infecções por Coronavírus, síndrome de linfonodos mucocutâneos.

ABSTRACT

Since the emergence of the COVID-19 pandemic, cases of late fever and systemic inflammation similar to Kawasaki Disease have appeared in the pediatric population, this entity was called Multisystem Inflammatory Syndrome associated with COVID-19. The presentation can range from just prolonged fever to severe gastrointestinal and cardiac involvement with refractory shock and multiple organ failure. Carotid aneurysms can arise in the course leading to long-term complications. The prompt recognition of this syndrome with early treatment with general support, use of Human Intravenous Immunoglobulin and other immunomodulatory drugs, can prevent progression to severe and even fatal cases, as well protect the patient from chronic complications, especially the cardiac ones.

Keywords: Systemic inflammatory response syndrome, Coronavirus infections, mucocutaneous lymph node syndrome.

Introdução

Desde o surgimento da pandemia de Coronavírus em 2019, notamos que crianças e adolescentes têm sido menos afetados. Estatísticas nacionais da Ásia, Europa e América do Norte mostram que os casos pediátricos são cerca de 2,1% a 7,8% do total de casos de COVID-19¹⁻³. E naqueles indivíduos infectados, os sintomas se mostram mais leves em crianças do que em adultos, com uma pequena proporção de crianças necessitando internação hospitalar⁴. Porém, com a evolução da pandemia, começaram a ser reportados casos de quadros febris cerca de 4-6 semanas após

picos de infecções agudas pelo SARS-CoV-2⁵. Um estudo do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) documentou a presença de 570 casos e 10 mortes, com média de idade de 8,3 anos, e em 99% dos casos havia RT-PCR ou sorologia positiva para a COVID-19⁶.

A apresentação clínica é similar a outras condições inflamatórias multissistêmicas conhecidas em Pediatria, como a Doença de Kawasaki e a Síndrome do Choque Tóxico⁷⁻⁸, porém esta nova entidade apre-

1. Clínica Dr. Juliano Jorge, Departamento de Alergia e Imunologia Clínica - Maringá, PR, Brasil.

2. Unicesumar, Faculdade de Medicina - Maringá, PR, Brasil.

Submetido em: 27/02/2021, aceito em: 07/09/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):357-60.

senta algumas particularidades, sendo denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19 (MIS-C). Os principais sintomas são: febre prolongada, diarreia, *rash* cutâneo, conjuntivite, edema de extremidades, alterações de mucosas, envolvimento do sistema nervoso central, lesões cardíacas e aneurismas de artérias coronárias, podendo ocorrer evolução para choque cardiogênico e falência de múltiplos órgãos⁹.

De modo diferente da doença de Kawasaki, que acomete preferencialmente a população asiática e menores de 5 anos, a MIS-C ocorre em indivíduos mais velhos (descritos casos até em pacientes com 21 anos de idade) e é mais prevalente em populações de origem afro-americana e hispânicos¹⁰. Outras características mais marcantes da MIS-C em relação às demais síndromes inflamatórias são que os sintomas abdominais, leucopenia, elevação de peptídeo natriurético cerebral (BNP), troponina, PCR e ferritina são muito mais proeminentes¹¹.

Fisiopatologia

A população pediátrica apresenta uma menor tendência a apresentar quadros agudos graves de COVID-19, provavelmente devido a alterações moleculares existentes entre adultos e crianças. O receptor primário para a entrada do vírus nas células é a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A ECA2 é coexpressa associada a uma serino protease transmembrana (TMPRSS2), sendo ela a responsável por clivar a proteína *spike* viral em dois fragmentos: S1, essencial para a fixação viral; e S2, que guia a fusão viral na célula-alvo¹². Crianças expressam menor quantidade de ECA2 no seu epitélio pulmonar, e a expressão da TMPRSS2 é regulada por níveis de andrógenos e seus receptores, que são reduzidos em menores de 12 anos de idade¹³.

O surgimento da MIS-C pode estar associado a um mecanismo chamado aprimoramento anticorpo dependente. Ele já foi descrito em outras infecções virais como na dengue e zika vírus¹⁴. Consiste na formação de imunocomplexos contendo o antígeno viral e anticorpos não neutralizantes. As porções FC destes anticorpos não neutralizantes dos imunocomplexos se ligam a receptores específicos nas membranas de células imunitárias, levando à entrada do vírus na célula de um modo independente da tradicional ligação da proteína *spike* viral à ECA2. Anticorpos não neutralizantes anti-*spike* para SARS-CoV-1 têm sido implicados na piora da inflamação em primatas

e em macrófagos humanos, o que leva à hipótese de que estes mesmos tipos de anticorpos contra SARS-CoV-2 podem estar associados à resposta inflamatória exacerbada da MIS-C¹⁵.

O sistema imune inato parece ser responsável pela cascata inflamatória que leva ao dano tecidual. Os macrófagos, estimulados pela resposta de anticorpos, aumentam a captura viral, levando à produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, num fenômeno chamado tempestade de citocinas¹⁶. O soro de pacientes com MIS-C revela níveis elevados de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, interferon gama e TNF⁵.

Imunofenotipagem por citometria de fluxo mostra linfopenia de células B e T, com redução de CD4, CD8, células gama/delta¹⁷.

Autoanticorpos também têm sido implicados na patogênese da MIS-C. Foram detectados anticorpos anti-endogлина, anti MAP2K2 (*mitogen-activated protein kinase 2*), anti-caseína quinase, anti-Jo e anti-La, assim como reatividade de anticorpos contra proteínas envolvidas na regulação imune, função endotelial e biologia gastrointestinal. A geração de autoanticorpos é muito interessante em tentar explicar parte da resposta imunológica exagerada, porém seu exato papel na patogênese da MIS-C ainda não foi determinado⁵.

Os neutrófilos também desempenham seu papel, com a formação de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET). Estas agem como uma rede de DNA livre, histonas e conteúdo dos grânulos dos neutrófilos, ampliando a resposta inflamatória e gerando um estado protrombótico¹⁸.

Quadro clínico

A definição de caso de MIS-C é baseada na apresentação clínica: evidência de acometimento de dois ou mais órgãos, ausência de outras causas infecciosas evidentes e confirmação de infecção ou exposição recente ao SARS-CoV-2.

O espectro clínico vai desde um quadro febril persistente, passando por situação que simula a Doença de Kawasaki, até quadros graves com choque refratário e falência de múltiplos órgãos¹⁹.

Os critérios da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico de MIS-C são listados a seguir.

(1) Idade: 0-19 anos.

(2) Sinais de inflamação: febre e elevação de marcadores inflamatórios (PCR, ferritina) por três ou mais dias.

(3) Principais características (pelo menos dois dos seguintes itens):

- conjuntivite não purulenta bilateral ou exantema mucocutâneo;
- choque ou hipotensão;
- disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou alterações em artérias coronárias (inclui achados ecocardiográficos, elevação de troponina ou BNP);
- evidência de coagulopatia (alteração de tempo de protrombina, KPTT, elevação de D-dímero);
- alterações gastrointestinais agudas (diarreia, vômitos, dor abdominal).

(4) Exclusão de outras causas infecciosas.

(5) RT-PCR ou sorologia positivos para COVID-19, ou contato recente (4 semanas) com pacientes com COVID-19¹⁹.

Em comparação com a Doença de Kawasaki, um maior número de pacientes com MIS-C se apresenta com envolvimento cardíaco, sintomas gastrointestinais, hiponatremia, hipoalbuminemia. Cerca de 80% dos pacientes com MIS-C apresenta lesões cardíacas, com elevação dos níveis de troponina e BNP²⁰.

Tratamento

Ainda não há um protocolo unificado de tratamento para a MIS-C, mas a maioria dos centros de referência tem adotado protocolos específicos, baseando-se no tratamento de Doença de Kawasaki, sempre envolvendo equipe multidisciplinar com pediatra, intensivista, infectologista, cardiologista e imunologista.

O suporte geral é crucial, com atenção aos sinais vitais, hidratação e estado metabólico. Drogas vasoativas podem ser necessárias, e recomenda-se tratamento com antibióticos de amplo espectro.

A primeira opção de tratamento específico é o uso de imunoglobulina humana endovenosa, na dose de 2 g/kg, infundida lentamente, por cerca de 12 horas. Outras drogas imunomoduladoras, como Infliximabe (anti-TNF), Tocilizumabe (anti-IL-6) e Anakinra (anti-IL-1R) têm mostrado níveis de eficácia, no entanto não há consenso sobre seu uso, podendo ser aplicadas de acordo com a disponibilidade e da experiência de uso da equipe de atendimento²¹.

O uso de esteroides é preconizado. Dexametasona em baixas doses parece ser benéfica em suprimir

a resposta imune exagerada. Outras drogas, como metilprednisolona e prednisolona, também têm sido utilizadas, porém ainda são necessários mais estudos para identificar o verdadeiro papel dos esteroides, suas doses ótimas e qual é a droga específica mais apropriada.

Avaliação de coagulopatia é imperativa, e se houver alterações nos níveis de D-dímero ou no coagulograma, deve ser discutida com hematologista pediátrico a terapia com anticoagulantes. Aspirina em baixas doses (3-5 mg/kg) é utilizada até que avaliação ecocardiográfica exclua presença de lesões ou aneurismas em artérias coronárias²².

Aneurismas de coronárias têm sido identificados não somente nos casos graves, mas também em casos onde as únicas manifestações eram febre e alterações de marcadores inflamatórios. Logo, é obrigatória a avaliação ecocardiográfica e dosagem de troponina e/ou BNP na abordagem inicial. Em casos graves pode ser necessário acompanhamento com ecocardiogramas diários, assim como realização deste exame no momento de alta e com duas e seis semanas após a alta²³. A ressonância magnética cardíaca pode ser utilizada, mas é um exame restrito aos grandes centros e de difícil execução, principalmente em pacientes jovens e em estado geral grave²⁴.

O paciente pode receber alta hospitalar quando estiver afebril, normotenso, hidratado, sem necessidade de O₂ suplementar, e as provas de atividade inflamatória estiverem normais.

Referências

1. Government of Canada. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology update [Internet]. Disponível em: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/epidemiological-summary-covid-19-cases.html>. Acessado em: 16/07/2020.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 [Internet]. Disponível em: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html>. Acessado em: 19/06/2020.
3. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145-51 (in Chinese).
4. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1079-87.
5. Brodsky NN, Ramaswamy A, Lucas CL. The Mystery of MIS-C Post-SARS-CoV-2 Infection. *Trends Microbiol*. 2020 Dec;28(12):956-8. doi: 10.1016/j.tim.2020.10.004.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Disponível em: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
7. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
8. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Am J Emerg Med*. 2020;38(11):2492.e5-2492.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.117.
9. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23;101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
10. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1791-805. doi: 10.1002/art.41454.
11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al.; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-69. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
12. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011 May;85(9):4122-34. doi: 10.1128/JVI.02232-10.
13. Yu J, Yu J, Mani RS, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell*. 2010 May 18;17(5):443-54. doi: 10.1016/j.ccr.2010.03.018.
14. Rothan HA, Bidokhti MRM, Byrareddy SN. Current concerns and perspectives on Zika virus co-infection with arboviruses and HIV. *J Autoimmun*. 2018;89:11-20.
15. Hoepel W, Chen HJ, Allahverdiyeva S, Manz X, Aman J, Amsterdam UMC COVID-19 Biobank, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv* 2020.07.13.190140; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.190140>.
16. Rothan HA, Byrareddy SN. The potential threat of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Jan;32(1):17-22.
17. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020 Nov;26(11):1701-7.
18. Mozzini C, Girelli D. The role of neutrophil extracellular traps in Covid-19: only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res*. 2020;191:26-7.
19. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
20. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):294-6. doi: 10.1001/jama.2020.10374.
21. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
22. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 1;10(1):69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8.
23. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao SV, Grines C, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 15;76(11):1375-84. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.039.
24. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020 Aug;106(15):1127-31. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317186.

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

Correspondência:
 Juliano José Jorge
 E-mail: julianojjorge@gmail.com

Relação entre exercício físico e sistema imunológico

Relationship between exercise and the immune system

**Bruna Bonifácio¹, Mariana Reale Tallavasso Vassovinio¹, Victoria Clemente Monteleone¹,
Vittória Generoso de Faria¹, João Paulo de Assis¹**

RESUMO

O corpo humano tende sempre a procurar um estado de homeostase, buscando o equilíbrio entre todos os sistemas. O exercício físico está presente na rotina diária de indivíduos, mesmo com objetivos diferentes, porém a influência no sistema imunológico não é muitas vezes abordada como fator relevante. O sistema imune é responsável por proteger o organismo contra infecções e doenças, podendo ser modulado perante a resposta de exercícios físicos regulares. Tendo em vista que, atualmente, existe uma preocupação maior em tornar e manter a imunidade eficiente, a prática regular e moderada do exercício pode contribuir para uma maior eficácia desse sistema, dessa forma, podendo ser considerada uma proteção ao corpo humano. O objetivo dessa revisão foi sintetizar os dados de estudos presentes na literatura que demonstram a influência do exercício físico na resposta do sistema imunológico, tornando possível compreender as alterações moleculares, fisiológicas, metabólicas e celulares que levam a um tipo específico de resposta do organismo humano.

Descritores: Sistema imunológico, exercício físico, inflamação, leucócitos.

ABSTRACT

The human body always tends to seek a homeostasis state, trying to balance all systems. Physical exercise is present in the routine of individuals even with different goals, but the influence in the immune system isn't a relevant factor. The immune system is responsible for protecting the human body against some infections and diseases, and could be modulated in response by some regular physical exercise. At the moment there is a greater concern to keep efficient immunity, a practice of regular and moderate exercise can contribute to a better effectiveness of this system, thus, it can be considered a form of protection to the human body. The objective of this review was to synthesize some data from any studies presented in the literature that demonstrate the influence of physical exercise on the immune system response. Making it possible to understand the molecular mechanisms, physiological, metabolic and cellular changes that turn to a specific type of response in the human body.

Keywords: Immune system, exercise, inflammation, leukocytes.

Introdução

Nos dias atuais o sedentarismo tem sido um hábito dentre os seres humanos. O aumento de horas em frente a computadores, videogames e televisão contribuem para o aumento dessa população, que, consequentemente, diminui o tempo da prática de atividade física, gerando inúmeros prejuízos à saúde¹. O benefício do exercício físico é evidente há muito tempo. No século V a.C., o médico Hipócrates já afirmava: "Todas as partes do corpo, se usadas com moderação e exercidas nos trabalhos aos quais cada

um está acostumado, tornam-se saudáveis e bem desenvolvidas e envelhecem lentamente; mas se não forem usadas e ficarem ociosas, elas se tornam sujeitas a doenças, com defeito de crescimento e envelhecem rapidamente." Infelizmente, no século XXI, a crença no valor dos exercícios para a saúde desvaneceu-se, tanto que a falta de exercícios agora representa um grande problema de saúde pública². É de suma importância que a população volte a acreditar nos benefícios do exercício físico, pois é

1. Universidade Nove de Julho, Curso de Medicina - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 07/03/2021, aceito em: 25/04/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):361-70.

um aliado para a melhora da saúde e, inclusive, tem a capacidade de promover respostas imunológicas, beneficiando a saúde do indivíduo como um todo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), para ter os benefícios à saúde, são indicados, para adultos saudáveis, mais de 300 minutos de exercício físico semanal em intensidade moderada, ou 150 minutos de exercício físico semanal em intensidade vigorosa, ou uma combinação de exercícios de intensidade moderada e vigorosa³.

O presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura relacionando o papel que o exercício físico exerce sobre o sistema imunológico.

Sistema imunológico

O sistema imunológico é composto por diversos órgãos, células e moléculas com a finalidade de defender o organismo, de forma adaptável, contra agentes infecciosos ou não infecciosos, e manter a homeostase corpórea⁴. Muitos estressores físicos, como cirurgias, traumas, queimaduras, sepse e exercício físico, induzem um padrão de respostas imunológicas semelhantes⁵. Frente a esses estressores físicos, nosso corpo monta essa resposta imunológica que inclui dois estágios: a imunidade inata e a imunidade adaptativa. O primeiro compreende as barreiras físicas e químicas, além da ação de células como macrófagos, células dendríticas (DCs), células *natural killer* (NKs) e neutrófilos. Nesse estágio também pode-se citar diversas citocinas e interleucinas (ILs), além do óxido nítrico (NO). O segundo estágio tem como mecanismo de ação os linfócitos T (TCD4+ e TCD8+) e os linfócitos B e seus produtos, como anticorpos e citocinas. Essa resposta, chamada de adaptativa, pode ser subdividida em imunidade celular (mediada por células) e imunidade humoral (mediada por anticorpos)^{6,7}. Para facilitar o entendimento entre o exercício físico e suas influências no sistema imunológico, apresentaremos a seguir as principais células e moléculas solúveis do sistema imunológico inato e adaptativo, influenciadas durante o exercício físico.

Neutrófilos

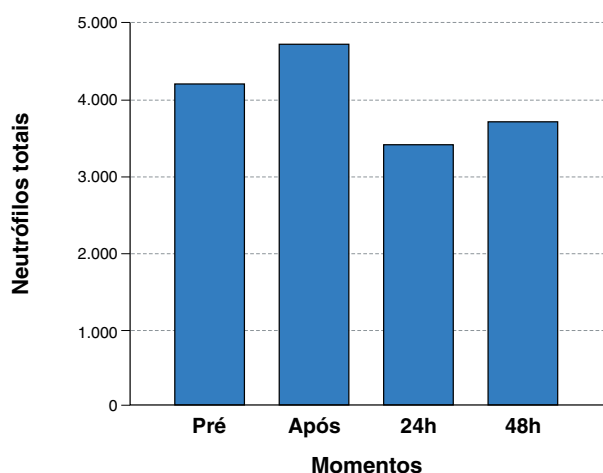
Os neutrófilos representam cerca de metade da quantidade total de leucócitos circulantes, tornando-se assim os leucócitos mais abundantes no sangue, e sendo uma das primeiras células a chegar ao local da

infecção e ativar o processo inflamatório. Esse conjunto de células faz parte do sistema imunológico inato e é essencial para a defesa do hospedeiro, além de participar de várias condições inflamatórias. Para que essa resposta aconteça, os neutrófilos são atraídos por mediadores químicos até o local da lesão, e essa migração ocorre em quatro etapas: primeiramente os neutrófilos se aproximam do endotélio de forma marginal, depois acontece a rolagem para que os neutrófilos possam aderir o endotélio e alterar a forma, dessa maneira acontece a migração transendotelial, e finalmente os neutrófilos saem de dentro dos vasos e atingem os tecidos inflamados⁴. Também são importantes na fagocitose, e este processo é estimulado pela ligação dos receptores presentes nos neutrófilos a opsoninas, Fc de IgG, moléculas do complemento como C3b e receptores *Toll-like* (TLRs)⁸. Nota-se, então, que diversos elementos estão envolvidos no comportamento destas células, como mediadores neuroendócrinos, liberação de esteroides, produção de citocinas e processos de oxirredução associados com a produção de radicais livres, todos esses fatores são influenciados pelo exercício físico⁴.

Uma das características mais pronunciadas da atividade física nos parâmetros imunológicos é a neutrofilia prolongada após exercício agudo, de moderada intensidade e longa duração⁹. Um estudo foi realizado em pessoas do gênero masculino, que foram submetidos a uma aula de ciclismo *indoor*. Nesta pesquisa foram verificadas variações agudas nos níveis de neutrófilos presentes no sangue, em que, imediatamente após o exercício a contagem de neutrófilos aumentou em 12%, e num período de recuperação de 24 horas o número foi reduzido para 19,8% e 11,3% no período de 48 horas⁴. Esse aumento dos níveis de neutrófilos está intimamente relacionado ao aumento da expressão das moléculas de adesão celular após o exercício, o que pode contribuir para o extravasamento de neutrófilos para o tecido danificado, incluindo o músculo esquelético (Figura 1)¹⁰. Foi relatada uma redução na expressão de L-selectina (CD62L) imediatamente após o exercício, seguida por um aumento durante a recuperação¹¹. A expressão de CD11b também ocorre em resposta ao exercício físico¹².

Macrófagos e monócitos

Os macrófagos são células teciduais, que fazem a ponte entre o sistema imunológico inato e o sistema imunológico adaptativo. Agem produzindo citocinas,

**Figura 1**

Contagem de neutrófilos totais em momentos pré, imediatamente após, 24h após e 48h após o exercício físico

fagocitando microrganismos, apresentando antígenos via moléculas de MHC e iniciando o processo de reparo tecidual^{4,6}. O estresse do exercício tem um efeito estimulante na maioria das funções dos macrófagos e monócitos¹³. A ação das catecolaminas liberadas durante o exercício provoca monocitose transitória, porém o exercício exaustivo naqueles indivíduos que portam alguma condição inflamatória adjacente pode diminuir o número de macrófagos recrutados para o sítio inflamatório¹⁴. Foi demonstrado que durante e logo após o exercício a quimiotaxia, fagocitose e atividade citotóxica estão aumentadas, possivelmente associadas à secreção aumentada de cortisol, prolactina e tiroxina^{15,16}. Exercícios aeróbicos prolongados e extenuantes diminuem a expressão de receptores do tipo Toll (*Toll-like receptor* – TLRs) em macrófagos e comprometem a apresentação de antígenos para os linfócitos T, impedindo, sobretudo, a resposta inflamatória Th1. Esse efeito anti-inflamatório impede o dano tecidual causado pelos mediadores inflamatórios e reduz o risco de doenças inflamatórias crônicas, mas aumenta a susceptibilidade de infecções por microrganismos intracelulares^{17,18}.

Células dendríticas

As células dendríticas têm a capacidade de internalizar antígenos e expressar um grande número de moléculas coestimulatórias, sendo uma importante célula apresentadora de antígenos para as células

T, estimulando a sua expansão clonal¹⁹. Também são consideradas como ponte entre o sistema imunológico inato e o sistema imunológico adaptativo²⁰, sendo uma das primeiras células a chegar no local da infecção^{4,6}. Chiang e cols. observaram em roedores que, após cinco semanas de treinamento na esteira com incrementos na velocidade e inclinação ao longo das semanas, houve um aumento no número de células dendríticas, em sua expressão de MHC de classe II e produção de IL-12, sugerindo a capacidade de indução de resposta imunológica celular²¹.

Células *natural killer*

As células *natural killer* (NK) são uma população heterogênea de linfócitos T que expressam marcadores característicos, como o CD16 e o CD5622, e que são responsáveis pelo reconhecimento e lise de células infectadas por vírus, bactérias, protozoários e de células tumorais, além de atuar contra a disseminação do tumor²³. A atividade citolítica destas células é aumentada pelo interferon-alfa (IFN- α)²⁴ e interleucina-2 (IL-2), enquanto certas prostaglandinas e complexos imunes regulam negativamente a função das células NK^{22,25}. Esse tipo celular se mostra muito responsivo ao estímulo do exercício físico, exibindo um aumento em até 6 vezes de seus níveis séricos após o esforço físico²⁶. Isso ocorre, principalmente, devido à responsividade destas células ao aumento dos níveis de adrenalina e noradrenalina, que são liberadas durante o exercício. Essa liberação, e por consequência, o aumento sérico das células NK, depende da intensidade e duração do exercício físico²⁷. Em contrapartida foi comprovado que após o exercício intenso e de longa duração, a concentração de células NK e a atividade citolítica NK tendem a diminuir abaixo dos valores pré-exercício. A redução máxima nas concentrações de células NK e, portanto, a menor atividade destas, ocorre 2-4 h após o exercício, provavelmente devido à ação de prostaglandinas²⁸.

Citocinas e quimiocinas

As citocinas são glicoproteínas solúveis que, em geral, apresentam baixo peso molecular (entre 5.000 e 30.000) e desempenham um papel central na mediação e regulação das respostas imunológicas quando lançadas no local da inflamação²⁹⁻³¹. As quimiocinas compreendem uma família englobada pelas citocinas, responsáveis por mediar e deslocar leucócitos para as áreas de inflamação⁴. Essas substâncias

têm a capacidade de atuar como mensageiras entre as células do sistema imunológico, hematopoietico e neuroendócrino³². Estas moléculas podem agir como substâncias pró ou anti-inflamatórias. As principais citocinas anti-inflamatórias são IL-10 e TGF- β (fator de transformação de crescimento β) que podem inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Dentre as citocinas pró-inflamatórias podemos citar IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ e TNF- α . A produção das citocinas anti-inflamatórias, sobretudo IL-10, pode ser regulada por uma variedade de fatores, como por exemplo as catecolaminas, os glicocorticoides e prostaglandina E2 (PGE2), que são produzidas durante o exercício físico³³. A IL-6, que atualmente vem sendo denominada miocina, é uma citocina que pode desencadear diversas funções moduladoras em função da alteração de seus níveis fisiológicos, induzindo efeitos pró-inflamatórios, anti-inflamatórios ou até mesmo ambos, de acordo com o organismo e/ou grupo celular em que são sintetizados^{9,34}. A IL-6, durante os exercícios prolongados, é liberada em altas concentrações pelos músculos esqueléticos³⁵⁻³⁷. A concentração plasmática da quimiocina IL-8 pode aumentar em resposta à inflamação decorrente de uma sessão de exercício físico em que ocorram contrações musculares excêntricas^{38,39}.

Linfócitos

Os linfócitos são divididos entre linfócitos T e B, no qual a célula T é responsável por erradicar infecções ocasionadas por patógenos intracelulares e ativar outras células. Já as células B são responsáveis por secretar anticorpos e criar memória, quando transformados em plasmócitos após sua ativação. Estas células também são responsáveis pela memória antigênica, ou seja, em uma nova exposição ocorre a indução de uma resposta imunológica mais rápida e intensa, que colabora para a eliminação do patógeno de forma mais eficaz⁴. Durante o exercício físico moderado, a concentração de linfócitos aumenta no leito vascular e, após exercícios extenuantes, diminui para níveis abaixo do período pré-exercício^{40,41}. Essa queda pode ser consequência de um mecanismo de apoptose ou devido à liberação de adrenalina e cortisol, os quais inibem a função linfocitária e são liberados durante exercícios de alta intensidade¹⁰. A razão entre os níveis de linfócitos CD4+ e CD8+ diminui à medida que as células TCD8+ aumentam no sangue em relação à TCD4^{42,43}.

Imunoglobulinas

As imunoglobulinas são produtos das células B que são secretadas após o contato com o antígeno específico²⁷. Após exercício de alta e média intensidade, tem sido descrito aumento das imunoglobulinas séricas. Essa informação pode ser explicada pela contração do volume plasmático que ocorre após o exercício¹³. O fluxo de proteínas do extra para o intravascular, representadas principalmente por linfa rica em imunoglobulinas também poderia explicar o achado¹³. Porém, a IgA, presente nas mucosas do trato superior respiratório e, portanto, responsável pela proteção desse sistema, pode diminuir expressivamente após exercícios de alta intensidade, o que pode justificar a prevalência de doenças respiratórias que acometem as vias aéreas superiores em atletas (IVAS)^{27,44}.

O exercício físico

A atividade física é considerada um dos principais componentes de uma vida saudável. Ela pode ser utilizada para a manutenção da saúde e bem-estar, pois é capaz de modular alguns aspectos neurológicos e endocrinológicos nos indivíduos que realizam treinamentos regulares. A prática de exercícios físicos, atualmente, é utilizada como meio de promoção de saúde e tem sido proposta como uma intervenção não medicamentosa que traz diversos benefícios à saúde do indivíduo⁴⁵. Além das funções relacionadas à prevenção do excesso de peso corporal, inflamação sistêmica e doenças crônicas não transmissíveis, sugere-se um potencial benéfico do exercício físico na redução de doenças transmissíveis, incluindo patologias virais, devido ao estímulo da imunidade celular^{46,47}.

A capacidade de realização de treinamentos depende das respostas metabólicas do corpo humano em converter energia química, proveniente dos tecidos musculares, em forma de trifosfato adenosina (ATP) posteriormente clivada em difosfato adenosina (ADP), em energia mecânica, o que faz com que ocorra a contração muscular⁴⁸. Buscando compreender a relação entre metabolismo e exercício físico, inúmeros estudos foram realizados, com objetivo de demonstrar quais respostas celulares seriam desencadeadas pelos treinamentos e quais variáveis poderiam interferir nessa resposta celular¹⁷. A variável mais encontrada nos artigos pesquisados diz respeito à intensidade do treinamento, classificando o exercício físico quanto ao nível de esforço, podendo ser leve, moderado ou

intenso. Essa classificação leva em conta parâmetros fisiológicos do organismo como frequência cardíaca máxima, consumo máximo de oxigênio e índice de percepção ao esforço⁵⁰.

O exercício físico é capaz de gerar um estresse para o organismo. Fisiologicamente, há perda da homeostase, ou seja, há um desequilíbrio sistêmico devido às alterações de volume sanguíneo, temperatura corporal e consumo máximo de oxigênio⁵¹. Antes e durante a prática de exercícios, alguns agentes químicos, neurais e hormonais sofrem ajustes, com o objetivo de proporcionar alterações cardiovasculares com aumento da frequência e força de bombeamento do coração, alterando o fluxo sanguíneo de forma proporcional à intensidade do exercício. Em resposta às alterações, o corpo modifica parâmetros metabólicos e fisiológicos para manter o equilíbrio, com isso as respostas celulares na fase aguda, no curto prazo, são diferentes da fase crônica, no longo prazo⁴⁹.

Fase aguda

Uma sessão de exercício realizada de forma isolada pode ser caracterizada como uma fase aguda, e nessa fase alguns efeitos fisiológicos já podem acontecer. Esses efeitos podem ser divididos em imediatos e tardios. Os efeitos imediatos acontecem logo após a realização do exercício, e os tardios de 24 a 72 horas após o exercício. Os efeitos agudos imediatos correspondem à sudorese, ao aumento da frequência cardíaca e da ventilação pulmonar, e os efeitos tardios consistem na melhora da sensibilidade à insulina e da secreção de catecolaminas. Em nível sanguíneo podemos encontrar uma leucocitose, e esse aumento de leucócitos acontece em função do aumento das catecolaminas. Essas substâncias induzem o aumento na quantidade de neutrófilos e células *natural killer* (NK), e alguns estudos experimentais já evidenciaram um aumento no número de macrófagos e diminuição da expressão de MHC II⁵²⁻⁵⁵.

Fase crônica

A fase crônica do exercício físico ocorre após inúmeras sessões de treinamento realizadas de forma regular. Nessa fase ocorre uma adaptação, e os estímulos da fase aguda passam a ser mais eficazes. Nessa fase ocorre fortalecimento dos músculos, melhora no condicionamento cardiovascular e no perfil lipídico. Essa prática regular de exercícios, principalmente, de forma moderada, faz com que o indivíduo

crie tolerância aos estímulos estressores. Essa tolerância também ocorre no sistema imunológico. Vale ressaltar que estas alterações estão relacionadas ao tipo de exercício, intensidade e carga, ou seja, cada tipo de treinamento resulta na ativação ou na inativação de mecanismos celulares e moleculares, que podem interferir diretamente no sistema imunológico do ser humano^{13,56}.

Tipos de treinamento

Treinamento resistido

O treinamento resistido consiste na realização de exercícios com uso de pesos e máquinas, com objetivo de trabalhar contra a resistência muscular, gerando uma sobrecarga no músculo⁵⁶, o que favorece a resistência muscular e consequentemente aumento de massa magra e redução de gordura corporal. Com a prática regular do treinamento resistido também gera redução da massa gorda, o que melhora a adaptação física corporal, facilitando atividades cotidianas. A musculação e levantamento de peso são exemplos de treinamento resistido⁵⁷.

Treinamento aeróbico

O treinamento aeróbico consiste em um maior número de repetições, com uma duração maior e com intensidade moderada. Durante esse tipo de exercício há um maior consumo de oxigênio pelo organismo, sob a forma de ATP para geração de trabalho muscular. Os benefícios para o organismo são o aumento da eficiência cardíaca, redução do peso gordo, melhora da saúde mental, da disposição e do sistema imunológico. Andar de bicicleta, natação e caminhadas são alguns dos exemplos de treinamento aeróbico⁵⁶⁻⁵⁸.

Intensidade

A intensidade do exercício está relacionada com a capacidade respiratória (VO_{2max}) e tem como variáveis o volume do treino, a complexidade dos exercícios, a capacidade do indivíduo e o tempo de duração⁵⁸. O exercício físico se trata de um estresse metabólico para o organismo, o treinamento intenso gera um estresse ainda maior, pois aumenta a formação intracelular de espécies reativas de oxigênio (ERO) promovendo maior estresse oxidativo²¹. O exercício físico moderado ou de baixa intensidade auxilia a resposta imunológica saudável e reduz o

estresse oxidativo após uma sessão de exercício, dessa forma não sobrecarrega o sistema imunológico, tornando-se mais eficiente e com uma melhora da resposta⁵⁹.

A intensidade está diretamente relacionada com a imunidade, pois é a principal variável que define como será a resposta imunológica do organismo frente ao tipo de treinamento. Dessa forma, os exercícios de intensidade baixa e moderada trazem maiores benefícios relacionados ao sistema imunológico. A imunossupressão induzida pela alta intensidade do exercício é estudada desde 1994, por Nieman, que propôs a curva em J, que traz a relação da intensidade do exercício com a possibilidade de infecção (Figura 2). Analisando todos os parâmetros e variáveis encontradas dentro da realização de exercício físico, nota-se que a frequência, a intensidade e o volume de treino são os principais fatores capazes de influenciar as adaptações celulares e do metabolismo do indivíduo, o que inclui a resposta imunológica^{15,52,59}.

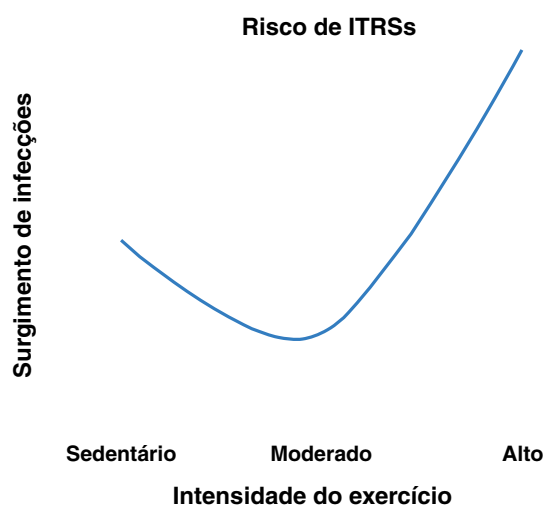


Figura 2

Modelo da curva em "J" da relação entre carga de exercício e surgimento de infecções do trato respiratório superior (ITRSs)

Resposta imunológica frente ao exercício físico

O sistema imunológico apresenta uma determinada resposta frente ao tipo de estímulo que o

exercício proporciona e, junto com as alterações da função imunológica, são notadas também alterações moleculares, celulares e teciduais. Essa diferença de resposta está relacionada com o nível de estresse que o treinamento gera, a aptidão física do indivíduo e a regularidade dos estímulos⁶⁰. Tendo em vista que o exercício físico induz inflamação (local e sistêmica), assim como o reparo tecidual após um trauma, adaptações fisiológicas decorrentes do treinamento também podem ser classificadas como agudas e crônicas⁶¹.

A resposta aguda tem como objetivo ajustar a homeostasia para o reparo tecidual logo após uma única ou várias sessões de exercício. Além disso, ela pode ser subdividida em imediata ou tardia, como dito no tópico anterior²⁸. As adaptações agudas imediatas são as que ocorrem até alguns minutos após o término do exercício, como por exemplo, elevações da frequência cardíaca, da pressão arterial e da temperatura corporal. Porém, esses valores podem mudar de acordo com o tipo de exercício, estático ou dinâmico, por exemplo^{62,63}. Nos exercícios estáticos a obstrução do fluxo sanguíneo faz com que os metabólitos produzidos durante a contração se acumulem, ativando quimiorreceptores musculares, os quais promovem aumento expressivo da atividade nervosa simpática, ocasionando um aumento da frequência cardíaca, com diminuição do volume sistólico e menor acréscimo do débito cardíaco²⁸. Em contrapartida, a pressão arterial tende ao aumento, pelo aumento da resistência vascular periférica⁶². Nos exercícios dinâmicos há elevada atividade nervosa simpática, que provoca um aumento do débito cardíaco, da frequência cardíaca e do volume sistólico²⁸. A liberação de metabólitos musculares provoca a vasodilatação na musculatura ativa, o que diminui a resistência vascular periférica⁶².

Um estudo feito em oito homens saudáveis tentou analisar os efeitos de três tipos diferentes de exercício na contagem de leucócitos sanguíneos durante e após o exercício. Os indivíduos foram expostos aos seguintes experimentos: exercício aeróbico de intensidade equivalente a 90-97% do $\text{VO}_2\text{máx}$ por 5 min, prolongado: duas horas de exercício em cicloergometria (longo) completadas a 60 a 65% do $\text{VO}_2\text{máx}$, e o de resistência: três séries de 10 repetições a 60 a 70% da força de 1-RM (repetição máxima). Os participantes permaneceram sentados por um período de recuperação de 3 horas após cada tipo de exercício, posteriormente comparados com o grupo controle, que estava sentado por 5 horas. Durante o exercício,

as células NK, células T e B foram recrutadas para a corrente sanguínea, além do aumento da quantidade de neutrófilos e monócitos circulantes. Essa leucocitose ocorreu imediatamente após os exercícios e persistiu por 3 horas após o término⁶³.

As contagens de linfócitos TCD3 e TCD4 mostraram aumento semelhante entre o exercício aeróbico e o prolongado. Porém, no período pós-exercício, depois de 3 horas de repouso, as contagens dos linfócitos TCD3 e TCD4 do exercício aeróbico estavam abaixo do normal, caracterizando uma linfocitopenia. As células circulantes CD3 CD16+ CD56+ (*natural killer*) aumentaram após o exercício aeróbico, um pouco menos no exercício prolongado e menos ainda nos de resistência. No entanto, todos voltaram ao valor basal 3 horas depois. O exercício induziu poucas mudanças na contagem das células B (CD19+), a qual aumentou apenas no pico aeróbico, imediatamente após o exercício, e um aumento após 3 horas nos exercícios de resistência⁶⁴.

As prováveis justificativas para a linfocitopenia, causada após o término do exercício, podem estar relacionadas à redução dos níveis de adrenalina, seguido de um aumento na concentração de cortisol e hormônio do crescimento, levando a uma redistribuição dos leucócitos e linfócitos, apresentando, desse modo, um efeito imunossupressor²⁷. Já o aumento das células *natural killer* deve-se à maior secreção de catecolaminas, em especial a epinefrina, e a liberação de alguns fatores do sistema complemento, como os interferons (IFN-1), interleucinas (IL-2) e o hormônio beta-endorfina como coadjuvantes desse processo⁶⁴. Após 3 horas de exercício, as células NK voltaram aos valores basais, tendo em vista a liberação de prostaglandinas por neutrófilos e macrófagos junto com fatores hormonais como cortisol, o qual possui efeito imunossupressor³⁰. Ao longo das 24 ou 48 horas após uma sessão de exercício, a fase aguda que era imediata, torna-se tardia, em que são observadas reduções nos níveis tensionais e aumento da sensibilidade⁶².

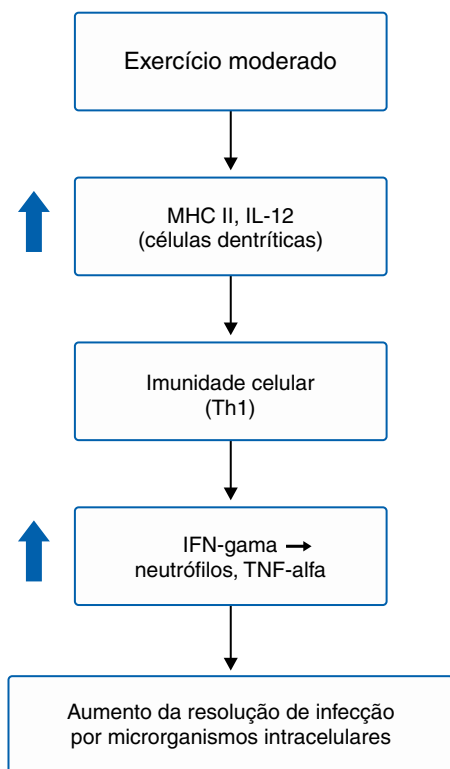
Já as adaptações crônicas resultam da exposição sistemática e regular das sessões de exercícios, em longo prazo, sendo assim, a fase crônica é a soma do efeito das adaptações agudas no sistema neuromuscular ao longo de algumas semanas, que geram mudanças morfofuncionais dos sistemas fisiológicos. Como exemplo, bradicardia de repouso, hipertrofia muscular, hipertrofia ventricular esquerda e elevação da potência aeróbica^{28,63}. Além disso, há o aumento do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos

e para o músculo cardíaco, pois o exercício físico propicia a angiogênese⁶².

Um estudo feito com 28 idosos com duração de seis meses de treinamento moderado mostrou que o número absoluto de linfócitos TCD4+ (CD28+CD4+) aumentou, assim como o das células produtoras de IFN- γ (Th1), enquanto as células T, responsáveis pela produção de IL-4 (Th2), não sofreram alterações significativas⁶³. Alguns outros estudos comprovam estes dados demonstrando que o número total de linfócitos T, de células TCD4+, e a expressão de IL-2R em células T aumentou em pacientes submetidos a exercícios de intensidade moderada combinados de resistência e força, ou programa de treinamento exclusivamente de resistência. Concluiu-se que a expressão aumentada é responsável por favorecer a resposta de Th1, o que previne infecções causadas por microrganismos intracelulares^{31,62}.

O aumento da interleucina-6, IL-6, tem direta relação com a intensidade do exercício³¹, dado o fato de que se encontra em abundância em tecidos musculares, o que a torna mais sensível aos estímulos e intensidade dos exercícios físicos³⁵. Por outro lado, atividades de alta intensidade geram aumento das concentrações de citocinas anti-inflamatórias (padrão Th2), que pode resultar no aumento da susceptibilidade a infecções, como por exemplo a infecção de vias aéreas superiores (IVAS). Atletas que apresentam baixas concentrações plasmáticas de IL-10 (baixa concentração também na mucosa nasal), IL-1ra e IL-8 em repouso, possuem mais propensão a desenvolver doenças respiratórias⁶⁵. Estes dados demonstram que a resposta imunológica pode ser modulada frente a estímulos diferentes, ou seja, dependendo da intensidade do exercício físico (Figura 3)⁶².

De maneira resumida, podemos dizer que exercício de intensidade moderada promove proteção contra infecções causadas por microrganismos intracelulares, pois direciona a resposta imunológica para a predominância de células Th1, na qual o tipo de resposta é celular⁶². Está associado ao aumento da função dos leucócitos, auxilia a quimiotaxia, desgranulação, fagocitose e atividade oxidativa dos neutrófilos uma hora após exercício físico⁶⁰. Já o exercício de grande intensidade, gera um aumento nos níveis de citocinas anti-inflamatórias (padrão Th2), com o objetivo de reduzir os danos causados no tecido muscular devido ao estresse gerado, tornando o indivíduo mais suscetível a infecções (Figura 4)⁶². Após a realização de apenas uma sessão de

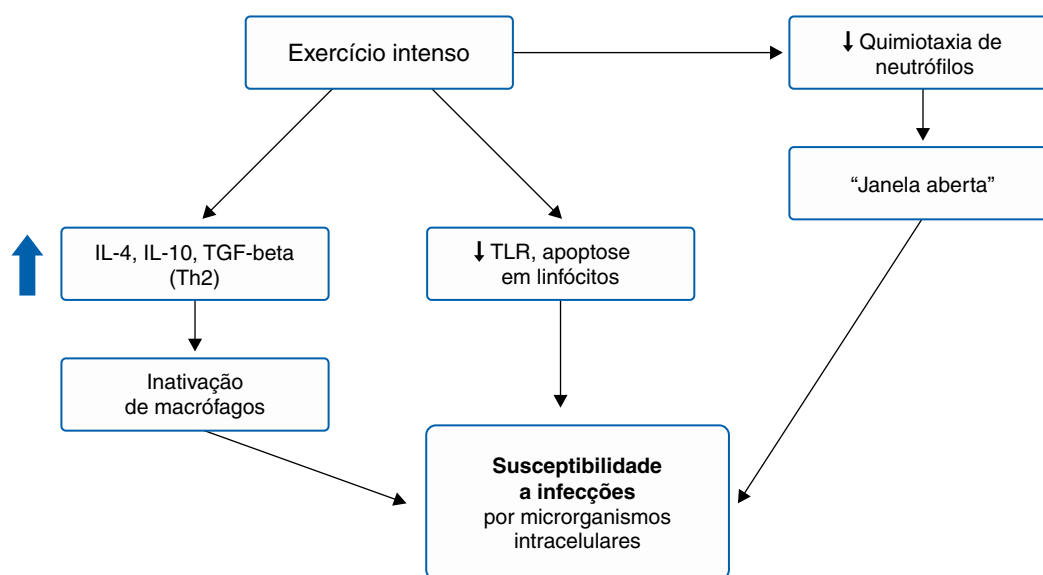
**Figura 3**

Resumo dos efeitos do exercício físico de intensidade moderada

exercício intenso, uma imunossupressão temporária acontece, conhecida como “janela imunológica”, e pode durar de 3 a 72 horas⁶⁰.

Conclusão

A prática de exercícios físicos de forma regular é essencial para manutenção da saúde, já que permite uma resposta imunológica adequada, leva ao fortalecimento do sistema cardiovascular e respiratório, além de melhorar o perfil lipídico do indivíduo que a pratica. A ciência é rica em estudos com evidências que mostram que o exercício físico é capaz de gerar alterações nas concentrações e nas funções de algumas células do sistema imunológico. Alguns aspectos, como a duração e a intensidade do exercício influenciam em como e qual será a resposta imunológica frente ao estímulo. É necessário um entendimento das adaptações imunológicas provocadas pelo exercício físico para que em uma perspectiva futura possa ser direcionado o melhor tipo de treinamento para cada pessoa, levando em consideração a individualidade do praticante, visando uma melhor e mais eficiente resposta imunológica.

**Figura 4**

Resumo dos efeitos do exercício de grande intensidade

Referências

- Enes CC, Betzabeth S. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2010;13(1):163-71.
- Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33:114-9.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Diretrizes da OMS para atividade física e comportamento sedentário, 2020 [Internet]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337001/9789240014886-por.pdf?sequence=102&isAllowed=y#:~:text=Para%20sa%C3%BAde%20e%20bem%20Destar,dia%20para%20crian%C3%A7as%20e%20adolescentes>.
- de Melo CW, Mesquita-Júnior D, Araújo JAP, Takao-Catelan TT, Souza AWS, Silva NP, et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(4):434-47.
- Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today*. 1994;15:382-7.
- Simpson RJ, Katsanis E. The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun*. 2020;87:6-7.
- Elenkov IJ, Chrousos GP, Wilder RL. Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF-alpha/IL-10 balance. Clinical implications. *Ann NY Acad Sci*. 2000;917:94-105.
- Machado-Filho R, Machado TJ. Efeitos da prática regular de exercícios físicos sobre o sistema imune. *EFDportes.com*. 2011;16(157). Disponível em: <https://www.efdeportes.com/efd157/efeitos-de-exercicios-fisicos-sobre-o-sistema-imune.htm>.
- MCCarthy DA, Dale MM. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med*. 1988;6:333-63.
- Baganha RJ, Modesto LV, Pereira AA, Santos GFS, Oliveira JJ, Silva AS, et al. Variações agudas na contagem leucocitária após aula de ciclismo indoor. *ConScientiae Saúde*. 2017;16(2):234-40.
- Kurokawa Y, Shinkai S, Torii J, Hino S, Shek PN. Exercise-induced changes in the expression of surface adhesion molecules on circulating granulocytes and lymphocytes subpopulations. *Eur J Appl Physiol*. 1995;71:245-52.
- Smith JA, Gray AB, Pyne DB, Baker MS, Telford RD, Weideman MJ. Moderate exercise triggers both priming and activation of neutrophil subpopulations. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 1996;270:R838-R845.
- Costa-Rosa LFPB, Vaisberg MW. Influências do exercício na resposta imune. *Rev Bras Med Esporte*. 2002;8(4):167-72.
- Mackinnon LT. Immunity in athletes. *Int J Sports Med*. 1997;18:S62-8.
- Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The immune response to exercise. *Semin Hematol*. 1994;31:166-79.
- Costa-Rosa LFPB, Safi DA, Curi R. Effect of hypo and hyperthyroidism on macrophages function and metabolism in rats. *Cell Biochem Funct*. 1995;13:141-7.
- Mackinnon LT, Chick TW, van As A. Effects of prolonged intense exercise on natural killer cell number and function. *Exercise Physiology Current Selected Research*. 1988:77-89.
- Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:34-5.
- Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:767-811.
- Elenkov IJ, Chrousos GP, Wilder RL. Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF-alpha/IL-10 balance. Clinical implications. *Ann NY Acad Sci*. 2000;917:94-105.
- Chiang LM, Chen YJ, Chiang J, Lai LY, Chen YY, Liao HF. Modulation of Dendritic Cells by Endurance Training. *Int J Sports Med*. 2007;28:798-803.
- O'Shea J, Ortaldo JR. The biology of natural killer cells: insights into the molecular basis of function. In: Lewis CE, McGee JO, eds. *The Natural Killer Cell*. Oxford, UK: Oxford Univ. Press; 1992. p. 1-40.
- Whiteside TL, Herberman RB. The role of natural killer cells in human disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;53:1-23.
- Ortaldo JR, Mantovanl A, Hobbs D, Rubinstein M, Pestka S, Herberman RB. Effects of several species of human leukocyte interferon on cytotoxic activity of NK cells and monocytes. *Int J Cancer*. 1983;31:285-9.
- Brunda MJ, Herberman RB, Holden HT. Inhibition of murine natural killer cell activity by prostaglandins. *Immunopharmacology*. 1980;124:2682-7.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- Krinski K, Elsangedy HM, Heriberto C, Buzzachera CK, Soares IA, Wagner C, et al. Efeitos do exercício físico no sistema imunológico. *Revista brasileira de medicina*. 2010;67(7):227-8.
- Pedersen BK, Thomsen BS, Nielsen H. Inhibition of natural killer cell activity by antigen-antibody complexes. *Allergy*. 1986;41:568-74.
- Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2011; 61(2):260-5.
- Dinarello CA, Mier JW. Interleukins *Annu Rev Med*. 1986;37:173-8.
- Peake JM, Suzuki K, Hordern M, Wilson G, Nosaka K, Coombes JS. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. *Eur J Appl Physiol*. 2005;95:514-21.
- Vilcek J, Feldman M. Historical review: cytokines as therapeutic and targets of therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:201.
- Elenkov IJ, Chrousos GP, Wilder RL. Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF-alpha/IL-10 balance. Clinical implications. *Ann NY Acad Sci*. 2000;917:94-105.
- Prestes J, Donatto FF, Dias R, Frolinni AB, Cavaglieri CR. Papel da Interleucina-6 como um sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício físico. *Fitness & Performance Journal*. 2006;5(6):348-53.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008;88:1379-406.
- Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33:114-9.
- Dinarello CA, Mier JW. Interleukins *Annu Rev Med*. 1986;37:173-8.
- Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Chemokines are elevated in plasma after strenuous exercise in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2001;84:244-5.
- Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Walberg-Rankin J, Shute M, Dumke CL, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *J Appl Physiol*. 2003;94(5):1917-25.
- Oshida Y, Yamanouchi K, Hayamizu S, Sato Y. Effect of acute physical exercise on lymphocyte subpopulations in trained and untrained subjects. *Int J Sports Med*. 1988;9(2):137-40.
- Hansen JB, Wilsgard L, Osterud B. Biphasic changes in leukocytes induced by strenuous exercise. *Europ J Appl Physiol*. 1991;62(3):157-61.
- Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation integration and adaptation. *Physiol Rev*. 2000;80(3):1055-81.
- da Silveira MP, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, Starck É, Rossi RC, de Resende e Silva DT. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clin Exp Med*. 2021;21(1):15-28.
- Mackinnon LT, Chick TW, van As A, Tomasi TB. The Effect of Exercise on Secretory and Natural Immunity. In: Mestecky J, McGhee JR, Bienenstock J., Ogra PL, eds. *Recent Advances in Mucosal Immunology*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Boston, MA: Springer; 1987. vol. 216 A.
- Buss PM. Promoção da saúde e qualidade de vida. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2000;5(1):163-77.

46. Laddu DR, Lavie CJ, Phillips SA, Arena R. Physical activity for immunity protection: Inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;64:102-4.
47. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019;8(3):201-17.
48. Ferreira FFG, Bressan J, Marins JCB. Efeitos metabólicos e hormonais do exercício físico e sua ação sobre a síndrome metabólica. *EFDeportes.com.* 2009;13(129).
49. Pancorbo-Sandoval AE. Medicina do esporte: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed; 2005.
50. Tiggemann CL, Pinto RS, Krue LFM. A Percepção de Esforço no Treinamento de Força. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2010;16(4).
51. Buhner C, Santos MG. Análise dos efeitos dos exercícios físicos nos níveis de cortisol e no controle do estresse. *EFDeportes.com.* 2013;17(176).
52. Kura GG, Tourinho-Filho H. Adaptações agudas e crônicas dos exercícios resistidos no sistema cardiovascular. *EFDeportes.com.* 2011;15(153).
53. Monteiro MF, Sobral Filho, DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2004;10(6):513-6.
54. Miranda Chaves CRMM, Oliveira CQ, Alves de Brito JA, Gaspar Elsas MIC. Exercício aeróbico, treinamento de força muscular e testes de aptidão física para adolescentes com fibrose cística: revisão da literatura. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2007;7(3):245-50.
55. Mutti LC, Salles BF, Lemos A, Simão R. Os benefícios dos exercícios resistidos na melhoria da capacidade funcional e saúde dos paraplégicos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2010;16(6):465-70.
56. Roschel H, Tricoli V, Ugrinowitsch C. Treinamento físico: considerações práticas e científicas. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte.* 2011;25:53-65.
57. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Fisiologia do Esporte e do Exercício. 5ª ed. Manole;2013. p. 614.
58. Ferreira FG, Bressan J, Marins JCB. Efeitos metabólicos e hormonais do exercício físico e sua ação sobre a síndrome metabólica. *EFDeportes.com.* 2009;13(129).
59. Silva FOC, Macedo DV. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2011;13(4):320-8.
60. Leandro CG, Castro RM, Nascimento E, Pithon-Curi TC, Curi R. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2007;13(5):343-8.
61. Cavalcante ER. Efeitos das adaptações agudas e crônicas do exercício físico relacionadas ao sistema cardiovascular da população idosa. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento.* 2019;6(12):21-32.
62. Terra R, Silva SAG, Pinto VS, Dutra PML. Efeito do Exercício no Sistema Imune: Resposta, Adaptação e Sinalização Celular. *Rev Bras Med Esporte.* 2012;18(3):208-14.
63. Natale VM, Brenner IK, Moldoveanu AI, Vasiliou P, Shek P, Roy JS. Efeitos de três tipos diferentes de exercício na contagem de leucócitos sanguíneos durante e após o exercício. *São Paulo Med J.* 2003;121(1):9-14.
64. Shimizu K, Kimura F, Akimoto T, Akama T, Tanabe K, Nishijima, et al. Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people. *Exerc Immunol Rew.* 2008;14:24-37.
65. Batista ML Jr, Lopes RD, Seelaender MC, Lopes AC. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6):692-700.

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

Correspondência:
João Paulo de Assis
E-mail: joaoassis@uni9.pro.br

Reatividade cruzada entre betalactâmicos: uma abordagem prática

Cross-reactivity among beta-lactams: a practical approach

Ullissis Pádua Menezes¹, Marcelo Vivolo Aun^{2,3}, Mara Morelo Rocha Felix^{4,5,6},
Adriana Teixeira Rodrigues⁷, Ana Carolina D'Onofrio-Silva³, Denise Neiva Santos de Aquino⁸,
Diogo Costa-Lacerda³, Fernanda Casares Marcelino⁹, Gladys Queiroz¹⁰,
Inês Cristina Camelo-Nunes⁸, Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha¹⁰, Maria Inês Perelló¹¹,
Tânia Maria Gonçalves de Souza Gomes^{12,13}, Maria Fernanda Malaman¹⁴

RESUMO

Os betalactâmicos são a classe de drogas que mais causam reações de hipersensibilidade envolvendo um mecanismo imunológico específico, e são os principais desencadeantes entre os antimicrobianos. São representados pelas penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos e inibidores da betalactamase. A estrutura química básica destes fármacos consiste na presença dos seguintes componentes: anel betalactâmico, anel adjacente e cadeias laterais, sendo todos potenciais epítomos. Os anticorpos da classe IgE e linfócitos T estão frequentemente envolvidos no reconhecimento desses epítomos. A reatividade cruzada depende da estabilidade dos produtos intermediários (determinantes antigênicos) derivados da degradação dos anéis betalactâmicos, anéis adicionais e da semelhança estrutural das

ABSTRACT

Beta-lactams are the drugs most commonly involved in hypersensitivity reactions mediated by a specific immune mechanism and are the main triggers among antibiotics. They include penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams and beta-lactam inhibitors. The basic chemical structure of these drugs consist on the presence of the following components: beta-lactam ring, an adjacent ring and side chains, all of which are potential epitopes. IgE antibodies and T lymphocytes are often involved in recognizing those epitopes. Cross-reactivity depends on the stability of intermediate products (antigenic determinants) derived from the degradation of the beta-lactam ring, on the adjacent rings, and on the structural similarity of the side chains between drugs. Classically, it was believed that there was a

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

Submetido em: 03/08/2021, aceito em: 24/09/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):371-84.

cadeias laterais entre as drogas. Classicamente acreditava-se num grande potencial de reatividade cruzada dentro de cada classe e até entre as classes, mas estudos da última década mostraram que indivíduos alérgicos à penicilina (com testes cutâneos positivos) reagem às cefalosporinas em aproximadamente 3% dos casos, aos carbapenêmicos em cerca de 1%, e praticamente não reagem aos monobactâmicos. Essa reatividade ou tolerância parece estar vinculada ao grau de similaridade entre as cadeias laterais desses antibióticos. Nesta revisão, ressaltamos a importância da investigação sistematizada na confirmação ou exclusão de alergia aos betalactâmicos, descrevemos a prevalência da reatividade cruzada entre estes fármacos e sugerimos um algoritmo de abordagem desses pacientes baseados em sua estrutura química e nos dados publicados na literatura.

Descritores: Betalactamas, penicilinas, cefalosporinas, hipersensibilidade a drogas.

great potential for cross-reactivity within each class and even between classes, but studies from the last decade showed that individuals allergic to penicillin (with positive skin tests) reacted to cephalosporins in approximately 3% of cases, to carbapenems in about 1%, and rarely reacted to monobactams. This reactivity or tolerance seems to be linked to the degree of similarity between the side chains of these antibiotics. In this review, we emphasize the importance of systematic investigation to confirm or exclude allergy to beta-lactams, we describe the prevalence of cross-reactivity between these drugs and we suggest an algorithm for approaching these patients based on their chemical structure and on data published in the literature.

Keywords: Beta-Lactams, penicillins, cephalosporins, drug hypersensitivity.

Introdução

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo nas instituições de cuidados à saúde¹. Os betalactâmicos (BL) são considerados fundamentais no tratamento de escolha para diversas situações como: faringites e infecções cutâneas pelo *Streptococcus* do grupo A; meningites e sepsis puerperal pelo *Streptococcus* do grupo B; endocardite pelo *Streptococcus* do grupo *Viridans*; sífilis, particularmente na gestante; osteomielites e infecções cutâneas pelo *Staphylococcus aureus*, dentre outras². Aproximadamente 10% da população dos Estados Unidos relata alergia à penicilina, porém em grande parte os sinais e sintomas referidos são inespecíficos como sintomas gastrointestinais, prurido sem lesões, reações indefinidas que ocorreram há mais de 10 anos ou história familiar de alergia aos BL, que raramente configuram reações de hipersensibilidade verdadeiras. Apenas cerca de 5% do total de pacientes com história de alergia aos BL tem suas reações confirmadas após uma investigação sistematizada como reações de hipersensibilidade, seja imediatas envolvendo anticorpos da classe IgE, seja tardias mediadas por linfócitos T^{2,3}. O rótulo de alergia aos BL constitui um problema de saúde pública com as seguintes repercussões: aumento da utilização de antimicrobianos de segunda linha ou de mais amplo espectro, aumento de resistência microbiana (*Staphylococcus* multirresistentes, *Enterococcus* resistentes a vancomicina), maior toxicidade e aumento de custos (maiores tempos de internações e readmissões)^{2,4}.

Nosso grupo publicou recentemente uma revisão ampla sobre hipersensibilidade aos BL⁵. Para realizar esta atualização focada na reatividade cruzada entre os antibióticos do grupo foram feitas buscas por artigos originais, revisões, diretrizes e consensos nas bases de dados MEDLINE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da saúde (LILACS), utilizando os termos: *beta-lactams hypersensitivity*, *beta-lactam cross-reactivity*, *penicillins*, *cephalosporins*, *carbapenems*, *monobactams*, *diagnostic tests*, *risk stratification*.

Estrutura química dos betalactâmicos

Os BL são os antimicrobianos mais implicados em reações de hipersensibilidade a fármacos envolvendo um mecanismo imune específico⁶⁻⁸. As principais classes de BL de acordo com suas estruturas químicas são: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e os monobactâmicos. A estrutura química básica dos BL consiste na presença dos seguintes componentes: anel BL, anel adjacente e cadeias laterais; que são potenciais sítios imunogênicos capazes de desencadear sensibilização dos linfócitos aos BL. As penicilinas contêm o anel BL, um anel adjacente (tiazolidina) e uma cadeia lateral R1 que se comunica com o anel BL. As cefalosporinas apresentam o anel BL, outro anel adjacente (dihidrotiazina) e duas cadeias laterais R1 e R2, sendo que a R1 também se liga ao anel BL (de forma similar às penicilinas) e a R2 se comunica com o anel adjacente.

Os carbapenêmicos possuem o anel BL, um anel adjacente (dihidropirrole) e duas cadeias laterais R1 e R2. Já os monobactâmicos apresentam apenas o anel BL associado a uma cadeia lateral R1. Por fim, alguns autores consideram que o inibidor de betalactamase ácido clavulânico seria uma quinta classe de BL, sendo que esse antibiótico não possui anel adjacente. Como esse fármaco só é disponível no mercado em associação a aminopenicilinas, essa classificação em cinco classes não é consensual na literatura. A estrutura química das classes de BL está esquematizada na Figura 1⁵.

Mecanismos imunológicos

A reatividade cruzada entre os diferentes BL tem sido relatada em estudos, e a sua abordagem precisa ser feita no contexto do conhecimento dos mecanismos imunológicos envolvidos. As reações de hipersensibilidade aos BL ocorrem principalmente pela produção de anticorpos da classe IgE, ativação de linfócitos T e também a interação direta farmacológica com receptores proteicos nas células (HLA e TCR)⁷. Acredita-se que anticorpos da classe IgE e linfócitos T reconheçam como epítopos algum segmento da estrutura química dos BL.

Os BL são moléculas pequenas que se ligam a proteínas plasmáticas formando complexos hapteno-carreador. A imunorreatividade contra um BL depende da estabilidade dos produtos intermediários (determinantes antigênicos) oriundos da degradação dos anéis BL e anéis adjacentes. Os determinantes das penicilinas são estáveis e já bem definidos, ao passo que os determinantes das cefalosporinas não são bem conhecidos⁸. Os determinantes principais ou PPL (peniciloil poli-lisina) correspondem a 95% destes metabólitos, e os secundários ou MDM (peniciloato e peniloato), a aproximadamente 5%.

Postula-se que esses determinantes se ligam a proteínas plasmáticas carreadoras podendo estimular a resposta imune². Os anticorpos da classe IgE podem se ligar ao anel BL, anel adjacente ou às cadeias laterais e constituem a base da reatividade cruzada envolvendo as penicilinas, justificando a utilização dos testes cutâneos na investigação sistematizada das reações imediatas a estes fármacos. Porém, mais recentemente vem sendo demonstrado que a reatividade cruzada entre os BL é desencadeada principalmente pela semelhança ou identidade estrutural entre as cadeias laterais destes fármacos, sugerindo que esse segmento seja o epítopo na maior parte das reações de hipersensibilidade⁹⁻¹².

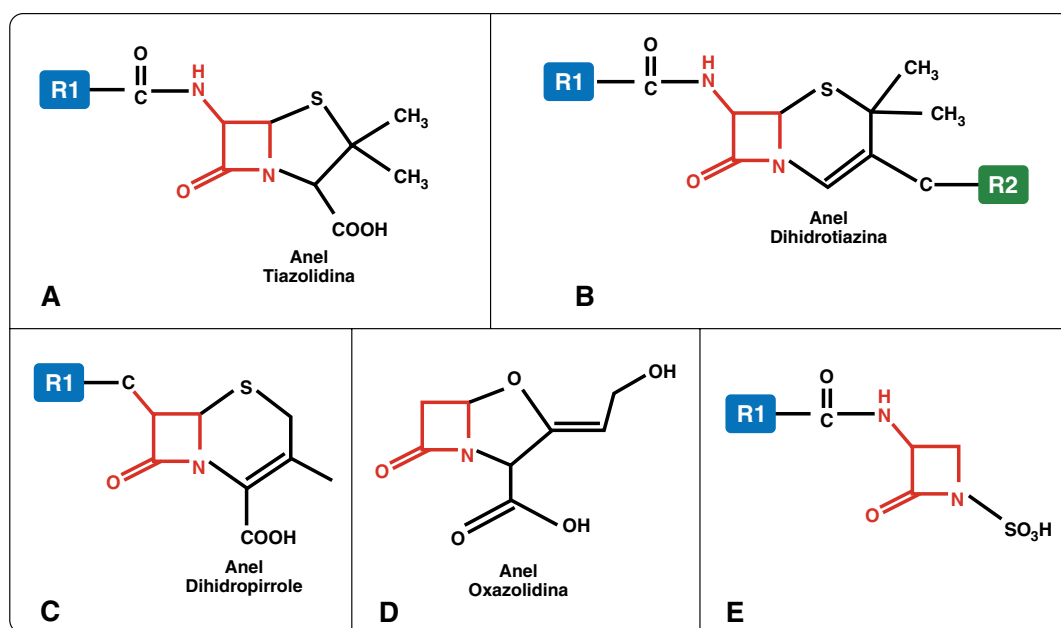


Figura 1

Estrutura química básica das cinco classes de betalactâmicos

Fonte: Felix M. et al.⁵

As penicilinas e as cefalosporinas são as duas classes de BL que mais causam reações de hipersensibilidade, tanto imediatas como tardias, envolvendo praticamente todos os mecanismos descritos por Gell e Coombs¹². Os principais mecanismos imunológicos envolvidos na hipersensibilidade aos BL estão sumarizados na Tabela 1.

Manifestações clínicas

As reações imediatas por anticorpos da classe IgE ocorrem geralmente na primeira hora após a exposição à droga, embora possa ocorrer em até 6 horas, mas tende a ocorrer mais precocemente após reexposição. As manifestações cutâneas como urticária, angioedema, prurido e eritema tipo *flushing* são as mais frequentes. Outras manifestações imediatas incluem: sintomas respiratórios (rinorreia, congestão nasal, tosse, dispneia, rouquidão); gastrointestinais (diarreia, vômitos e dor abdominal);

cardiovasculares (hipotensão, taquicardia), e quadros mais graves com associação de sinais e sintomas sistêmicos (anafilaxia)².

As manifestações tardias mediadas por linfócitos T, geralmente ocorrem mais de 1 a 6 horas após a exposição ao fármaco, aparecendo mais comumente após as primeiras 24 horas do início do tratamento. O exantema maculopapular é a reação mais frequente, porém manifestações graves como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), também conhecida como síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas (SHID), também podem ocorrer^{2,13,14}.

Investigação diagnóstica

Esta revisão sobre estudos atuais da reatividade cruzada entre os BL aborda a investigação siste-

Tabela 1

Mecanismos imunológicos nas reações de hipersensibilidade aos betalactâmicos

Mecanismo (Gell e Coombs modificado)	Tipo de resposta imunológica	Características patológicas	Exemplos clínicos
Tipo I	IgE	Desgranulação mastócito	Anafilaxia, urticária, angioedema, asma, rinite
Tipo II	IgG e FcR	Morte celular FcR-dependente	Anemia hemolítica
Tipo III	IgG, complemento e FcR	Deposição imunocomplexo	Doença do soro-símile
Tipo IVa	TH1 (IFN-gama)	Ativação monócito	Eczema de contato
Tipo IVb	TH2 (IL-4 e 5)	Inflamação eosinofílica	EMP, DRESS(?)
Tipo IVc	T citotóxico	Morte celular CD4 ou CD8-dependente	SSJ/NET, EFD
Tipo IVd	Célula T (IL-8)	Ativação neutrófilo	PEGA
Tipo IVe	Célula T (IL-12, IFN-gama)	Ativação de CD4 ou CD8	Urticária “acelerada”
Não definido	Célula T	Padrões complexos TH1 e TH2	DRESS
Órgão específico	Célula T	Mecanismos complexos	Hepatite, pneumonite

Ig = imunoglobulina, FcR = receptor para fração Fc, TH = T-helper, IFN = interferon, IL = interleucina, EMP = exantema maculopapular, DRESS = *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, SSJ = síndrome de Stevens-Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica, EFD = erupção fixa à droga, PEGA = pustulose exantemática generalizada aguda.

Modificado de Blanca-Lopez N. et al.¹²

matizada utilizando as seguintes ferramentas diagnósticas: testes *in vitro* quando disponíveis, testes cutâneos de leitura imediata ou tardia, e os testes de provocação, que são o padrão ouro para confirmar ou excluir o fármaco implicado na reação e encontrar um fármaco alternativo seguro entre os BL.

As reações de hipersensibilidade aos BL devem ser abordadas de uma forma sistematizada, através de uma história clínica detalhada seguida pela realização de testes cutâneos de leitura imediata (*prick* e intradérmico) ou testes cutâneos de leitura tardia (teste de contato e ou intradérmico de leitura tardia). Os testes de contato com BL são realizados em vaselina petrolada a 5%, mas a concentração para punctura e intradérmico varia entre as medicações. A Tabela 2 sumariza as concentrações não irritantes utilizadas nos testes de punctura e intradérmico com estes fármacos⁵. O valor preditivo negativo dos testes cutâneos quando se utiliza o PPL e MDM é maior que 93%, e o valor preditivo positivo gira em torno de 50 a 75%². Indivíduos com testes cutâneos negativos poderão ser submetidos ao teste de provocação após estratificação de risco².

Os testes *in vitro* podem ser utilizados na complementação da investigação quando disponíveis. Nas reações imediatas podem ser utilizadas: as dosagens de triptase, de IgE específica e o teste de ativação de basófilos (BAT). A triptase na fase aguda pode indicar se ocorreu desgranulação mastocitária, e, quando elevada, indica que houve reação do tipo anafilática;

deve-se avaliar a triptase basal para descartar a possibilidade de aumento por mastocitose sistêmica ou outras desordens não clonais de mastócitos. As dosagens de IgE específicas para os BL apresentam uma baixa sensibilidade e estão disponíveis para alguns fármacos (Penicilina G e V, amoxicilina, ampicilina e cefaclor). A principal utilização da dosagem de IgE específica seria em pacientes de alto risco para reações imediatas graves (anafilaxia) antes da realização dos testes cutâneos e de provocação. O BAT quantifica a expressão de CD63 ou CD203c induzida por drogas através de citometria de fluxo, mas só está disponível apenas em alguns centros especializados, e sua maior indicação seria também em reações imediatas de alto risco previamente à realização do teste de provocação. Nas reações tardias os testes de transformação de linfócitos (TTL) e ELISPOT (*enzyme-linked immunosorbent spot assay*) podem ser úteis na avaliação destas reações. O TTL mede a proliferação de linfócitos T na presença do fármaco suspeito num período de 5 a 7 dias, e o ELISPOT detecta células produtoras de citocinas antígeno específicas após incubação com polimorfonucleares por 24 horas na presença do fármaco suspeito. O BAT e os ensaios para reações tardias, no nosso meio, ainda são utilizados apenas em nível de pesquisa^{2,13,15}.

Estratificação de risco

A estratificação de risco deve ser abordada levando em consideração as características das ma-

Tabela 2

Concentrações máximas não irritativas para testes cutâneos (punctura e intradérmico) com betalactâmicos

Hapteno (fármaco)	Punctura e intradérmico
Benzilpenicilina	10.000 UI/mL
Amoxicilina	20 mg/mL
Ampicilina	20 mg/mL
Cefepime	2 mg/mL
Outras cefalosporinas	20 mg/mL
Imipenem	0,5 mg/mL
Meropenem	1 mg/mL
Aztreonam	2 mg/mL

nifestações clínicas iniciais ao fármaco suspeito e a presença de comorbidades do paciente. Pode ser classificada em baixo, moderado e alto risco. A Tabela 3 mostra os principais aspectos clínicos relacionados à estratificação de risco aos BL^{5,15}. Doenças cardiovasculares, renais e respiratórias em atividades; a utilização de fármacos como betabloqueadores, antiarrítmicos, inibidores da ECA (enzima conversora da

angiotensina); mastocitose sistêmica e até a presença de gestação constituem situações potenciais de alto risco. No contexto da estratificação de riscos aos BL, os dois cenários práticos mais frequentes também são os mais debatidos na avaliação da hipersensibilidade e da reatividade cruzada entre os BL: paciente com alergia às penicilinas, ou aquele com alergia a alguma cefalosporina¹⁶⁻²⁰.

Tabela 3

Estratificação de risco na hipersensibilidade aos betalactâmicos

Nível de risco	Classificação clínica da reação	Quadro clínico da reação
Alto risco	Reações imediatas	<ul style="list-style-type: none"> – Anafilaxia – Hipotensão – Edema laríngeo – Broncoespasmo – Urticária e/ou angioedema – Eritema generalizado
Alto risco	Reações não imediatas	<ul style="list-style-type: none"> – SSJ/NET – DRESS – PEGA – Erupção fixa por droga generalizada bolhosa – Dermatose bolhosa por IgA – Exantema maculopapular grave (<i>rash</i> confluyente e evolução para eritrodermia; duração > 1 semana; febre, eosinofilia) – Doença do soro símile – Manifestações órgão-específicas (citopenias, nefrite, hepatite, pneumonite) – Doenças autoimunes induzidas por droga (lúpus, pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso)
Baixo risco	Reações imediatas	<ul style="list-style-type: none"> – Prurido generalizado isolado – Sintomas gastrointestinais isolados (náuseas, vômitos, diarreia) – Urticária localizada
Baixo risco	Reações não imediatas	<ul style="list-style-type: none"> – Dermatite de contato – Reação local à administração intramuscular – Exantema exfoliativo palmar – Erupção fixa por droga – Urticária de aparecimento tardio – Exantema maculopapular leve a moderado (especialmente em crianças) – SDRIFE

SSJ = Síndrome de Stevens Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica, DRESS = *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, PEGA = pustulose exantemática generalizada aguda, IgA = imunoglobulina A, SDRIFE = *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*.

Fonte: Felix M. et al.⁵.

O conhecimento da estrutura básica dos BL, levando em consideração a semelhança e a identidade existente entre estes fármacos no contexto da reatividade cruzada, torna-se fundamental na escolha de um fármaco alternativo eficaz e seguro durante a investigação, conforme preconizado pelos principais estudos¹⁷⁻²¹. A Tabela 4 resume os BL disponíveis no mercado brasileiro que possuem cadeias laterais R1 ou R2 similares ou idênticas.

Alérgicos à penicilina: reatividade cruzada às aminopenicilinas

Apesar do grande número de pacientes rotulados como alérgicos à penicilina, mais de 95% podem tolerar a penicilina após uma investigação sistematizada. Devido a esta baixa prevalência de alergia verdadeira à penicilina, indivíduos com história de reações à penicilina devem ser avaliados para confirmar ou afastar este diagnóstico, evitando assim a utilização de fármacos alternativos de amplo espectro de outras classes, como vancomicina e quinolonas, que elevam os custos, aumentam a seleção de cepas resistentes como *Enterococcus* e *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina e *Clostridium difficile*^{4,21,22}.

Estudos relatam uma elevada reatividade cruzada entre benzilpenicilina e penicilinas semissintéticas, mais precisamente as aminopenicilinas (amoxicilina e ampicilina), por compartilharem o grupo amino na cadeia lateral R1^{15,17,19,23}.

Por outro lado, estudos com indivíduos alérgicos às aminopenicilinas, que apresentaram reações me-

diadas por IgE ou mesmo tardias, mostraram testes cutâneos negativos para benzilpenicilina (penicilina G) e fenoximetilpenicilina (penicilina V) e tolerância à provocação com estes fármacos. Blanca-Lopez e cols. estudaram 58 indivíduos com reações imediatas à amoxicilina ou amoxicilina/ácido clavulânico. Destes, 7 foram positivos a determinantes da penicilina G, 40 foram positivos à amoxicilina, mas toleraram as penicilinas G e V, e 11 foram positivos apenas ao ácido clavulânico, tolerando penicilina G, V e amoxicilina²⁴. Torres e cols. diagnosticaram hipersensibilidade imediata às penicilinas em 290 pacientes através de testes cutâneos, dosagens de IgE específica ou testes de provocação, sendo a amoxicilina envolvida em 65% dos casos, e a benzilpenicilina em 3%. Naquela casuística: 58% foram considerados reatores seletivos às aminopenicilinas (amoxicilina ou ampicilina) e os outros 42% foram positivos também para os determinantes PPL ou MDM, sendo classificados como respondedores não seletivos²⁵. Com relação às reações tardias às aminopenicilinas, outro estudo mostrou que 72% desses pacientes toleravam a penicilina V²⁶.

Alérgicos à penicilina: reatividade cruzada com cefalosporinas

Alguns estudos pregressos mostravam dados conflitantes com os estudos atuais em pacientes alérgicos à penicilina e reatividade cruzada às cefalosporinas. Acredita-se que a contaminação das cefalosporinas com traços de penicilina G em seu processamento químico levou a uma superestimativa da prevalên-

Tabela 4

Resumo dos betalactâmicos disponíveis no mercado brasileiro e que compartilham alguma similaridade entre as cadeias laterais R1 ou R2

Cadeia R1 similar ou idêntica	Cadeia R2 similar ou idêntica
Benzilpenicilina, Amoxicilina, Ampicilina, Piperacilina, Cefalexina, Cefaclor e Cefadroxil	Cefalexina e Cefadroxil
Cefalotina e Cefoxitina	Cefalotina, Cefuroxima, Cefoxitina e Cefotaxima
Ceftriaxone, Cefuroxima, Cefotaxima, Ceftazidima, Cefepime, Ceftarolina e Aztreonam	

cia da reatividade cruzada entre estas classes de BL². Em estudos realizados a partir de 1990 em pacientes comprovadamente com reações mediadas por IgE às penicilinas, o índice de positividade aos testes cutâneos às cefalosporinas variava de 0 a 27%²⁷, contudo, dados mais recentes sugerem que os índices devam realmente variar de acordo com a similaridade da cadeia lateral R1 entre as penicilinas e as cefalosporinas.

Caimmi S. e cols. avaliaram a segurança da cefuroxima em pacientes com hipersensibilidade comprovada a um ou mais BL. Dos 143 indivíduos alérgicos avaliados, a prevalência de sensibilização à cefuroxima nos pacientes alérgicos apenas às penicilinas foi de 4,2%, mostrando ser um fármaco alternativo seguro a ser utilizado após realização de testes nesse grupo de indivíduos²⁸. É importante salientar que a cefuroxima tem cadeia R1 bastante distinta das cadeias R1 das penicilinas.

Em 2018, o grupo do professor Antonino Romano publicou uma grande casuística, na qual estudaram 252 indivíduos com alergia IgE-mediada às penicilinas em relação à reatividade a cefalosporinas. Para tal, utilizaram um algoritmo extenso que incluiu dosagem de IgE para cefaclor, testes cutâneos e provocação com cefalosporinas de estruturas variadas. Foram encontrados 99 (39,3%) pessoas com algum teste positivo para cefalosporinas, mas quase todos eram positivos para cefalosporinas com cadeias R1 idênticas ou similares às das penicilinas. Nenhum paciente reagiu à provocação com cefuroxima e ao ceftriaxone, que não compartilham R1 com as penicilinas. Portanto, concluiu-se que indivíduos com alergia IgE-mediada às penicilinas podem ser submetidos a tratamento com cefalosporinas de cadeia R1 distinta, mas que preferencialmente tenham testes negativos para esses antibióticos antes da administração terapêutica²⁷.

Confirmando estes achados, em uma metanálise recente de 21 estudos, Picard M. e cols. incluíram 1.269 pacientes comprovadamente alérgicos à penicilina (reações mediadas por IgE ou por linfócitos T) e mostraram que o índice de reatividade cruzada varia com o grau de semelhança entre as cadeias laterais R1. Este risco foi de 16,5% para algumas aminocetalsporinas com cadeias laterais idênticas às aminopenicilinas, de 5,6% para cefalosporinas que apresentavam cadeias laterais R1 similares às penicilinas, e de 2,1% para outras cefalosporinas com baixo grau de similaridade química com as aminopenicilinas¹⁸.

Como exemplos, trazemos dois casos clínicos de pacientes do arquivo pessoal do autor U.P.M. No primeiro caso, uma paciente com história de urticária imediata após exposição à amoxicilina. Na investigação, apresentou teste cutâneo positivo à penicilina G e amoxicilina-clavulanato, denotando a provável reatividade cruzada pela semelhança das cadeias laterais R1 (Figura 2). A paciente foi submetida à provocação oral supervisionada com cefaclor, que tem cadeia R1 similar, mas não idêntica, e ela apresentou boa tolerância a esse fármaco. Contudo, é necessário salientar que, por ser antibiótico de cadeia semelhante, apenas após a investigação completa até a provocação negativa foi possível liberar o cefaclor. O risco de reação a esse fármaco seria, inicialmente, superior ao de outra cefalosporina de cadeia R1 diferente, com a cefuroxima, por exemplo, que foi o fármaco usado no segundo caso – outra paciente, com história de urticária e angioedema imediatos após exposição à amoxicilina. Foram realizados os testes cutâneos com as penicilinas (Figura 3), e, como alternativa, com a cefuroxima, cuja cadeia lateral R1 é totalmente distinta. O intradérmico com essa cefalosporina foi negativo, e a tolerância foi comprovada na sequência com teste de provocação negativo.

Romano A. e cols. estudaram 131 pacientes com reações imediatas (maioria anafilaxia às penicilinas) confirmados com testes cutâneos positivos. Todos foram submetidos aos testes cutâneos com cefazolina e ceftibuten, cefalosporinas que não compartilham a cadeia R1 com as penicilinas, e na sequência foi confirmada a tolerância através da provocação. Apenas um paciente (0,8%) apresentou teste cutâneo positivo à cefazolina e ceftibuten e também a outros reagentes como carbapenêmico e aztreonam, sugerindo que, para esse paciente, o determinante antigênico fosse o próprio anel BL. Os achados confirmam que o epítipo deve, na grande maioria dos casos, ser relacionado à cadeia lateral. Porém, pela possibilidade, embora remota, de sensibilização ao anel BL ou mesmo a de cossensibilização a diferentes BL, os autores mantiveram a recomendação de se realizar testes cutâneos pré-tratamento com estas cefalosporinas em sensibilizados às penicilinas²⁹.

Alguns estudos avaliaram a reatividade cruzada com as cefalosporinas nos pacientes com reações alérgicas tardias a penicilinas e foi descrita uma reatividade cruzada de até 31,2%¹⁵, porém, numa investigação mais sistematizada, utilizando um painel de cefalosporinas, Romano e cols. estudaram

**Figura 2**

Reação imediata à amoxicilina (urticária) e teste intradérmico de leitura imediata positivo à amoxicilina-clavulanato e penicilina

pacientes com reações mediadas por linfócitos T a penicilinas confirmadas por testes cutâneos tardios, tanto intradérmico de leitura tardia como teste de contato. Os indivíduos eram submetidos a esses mesmos testes cutâneos com as cefalosporinas, e, quando negativos, a testes de provocação. Nesse estudo, a taxa geral de reatividade cruzada entre aminopenicilinas e aminocefalosporinas (cefalexina, cefaclor, cefadroxil) ficou em torno de 20%, mas foi de zero com cefuroxima e ceftriaxone. Vale lembrar que as três aminocefalosporinas estudadas têm cadeia lateral R1 similar ou idêntica às aminopenicilinas. Esses dados corroboram o fato de que, em reações alérgicas tardias, o determinante antigênico é a cadeia lateral³⁰.

Alérgicos às penicilinas: reatividade cruzada com carbapenêmicos e monobactâmicos

Em pacientes com reações confirmadas mediadas por IgE à penicilina, o índice de reatividade cruzada com os carbapenêmicos foi menor que 1% em testes cutâneos realizados para imipenem, meropenem e ertapenem³¹. Em outro estudo envolvendo 212 pacientes com reações confirmadas por anticorpos IgE

**Figura 3**

Testes cutâneos intradérmicos positivos com penicilina e amoxicilina-clavulanato e negativo com cefuroxima numa paciente com história de urticária e angioedema imediatos após amoxicilina

às penicilinas, todos apresentaram testes cutâneos negativos ao aztreonam, e 211 foram negativos ao teste de provocação com aztreonam³².

Já em reações não imediatas a penicilinas, dois estudos publicados pelo mesmo grupo, em que foram estudados mais de duzentos pacientes, mostraram 100% de testes cutâneos e de provocação negativos com carbapenêmicos e aztreonam^{30,33}. Esses dados confirmam os achados de que as cadeias laterais devem ser o determinante antigênico de todas as reações tardias aos BL.

Cefalosporinas: reatividade cruzada com penicilinas

As reações de hipersensibilidade às cefalosporinas são relatadas em cerca de 1-3% da população, porém na Europa chega ser responsável por 10 a 40% de todas as reações aos BL e também como importante causa de anafilaxia perioperatória, com destaque para a cefazolina^{8,20}.

Em indivíduos com alergia mediada por IgE às cefalosporinas, poucos estudos avaliaram a reatividade cruzada com outros BL utilizando teste de provocação nos indivíduos com testes cutâneos negativos. Em estudo com 24 pacientes alérgicos a cefalosporinas, apenas 2 pacientes apresentaram testes cutâneos positivos à penicilina G, os 22 pacientes restantes com testes negativos toleraram provocação com penicilina G³⁴. Outro estudo realizado em 40 pacientes com anafilaxia à cefazolina, confirmados por testes cutâneos, sem realização de testes cutâneos para penicilina e submetidos à provocação oral com amoxicilina por 3 dias, não evidenciou nenhuma reação imediata, sendo que apenas 1 paciente apresentou *rash* benigno tardio após 24 horas de provocação³⁵.

Alérgicos às cefalosporinas: reatividade cruzada com carbapenêmicos e monobactâmicos

Poucos estudos estudaram a reatividade cruzada entre cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. Numa revisão sistemática publicada em 2014, os autores compilaram os dados de 10 estudos e 12 relatos de caso, resultando em mais 850 indivíduos, porém apenas 12 tinham história, e não confirmada, de reações imediatas a cefalosporinas. Nesse grupo, a incidência de reações aos carbapenêmicos foi de 25% (3 pacientes)³⁶.

Em outro estudo do grupo do prof. Romano, 98 pacientes alérgicos às cefalosporinas foram avaliados. A positividade para os testes com esses outros BL foi baixa: 2% para imipenem, 1% para meropenem e 3,1% para o aztreonam, com destaque do último para os pacientes cuja alergia prévia era à ceftazidima, que compartilha cadeia R1 como esse monobactâmico³⁷.

Em resumo, em pacientes alérgicos às cefalosporinas, a reatividade cruzada com os carbapenêmicos é menor que 1%, e praticamente inexistente com os monobactâmicos, exceto em alérgicos à ceftazidima, que apresenta cadeia lateral idêntica ao aztreonam^{8,16}.

Alérgicos à cefalosporinas: reatividade cruzada com outras cefalosporinas

Na avaliação de pacientes alérgicos às cefalosporinas uma questão importante é saber se eles são capazes de tolerar outras cefalosporinas. Em alérgicos às cefalosporinas a resposta imune IgE mediada é comumente direcionada às cadeias laterais R1 e R2, implicando no fato destes pacientes poderem tolerar outras cefalosporinas de cadeias laterais diferentes. Entretanto, estas evidências ainda são baseadas em poucos estudos de pequenas séries e relatos de casos, além de haver descrição de cossensibilização às cefalosporinas, ou de modo ainda menos frequente pela sensibilidade a um determinante antigênico relacionado ao anel BL. A reatividade cruzada entre as cefalosporinas tem sido demonstrada por similaridade ou identidade principalmente entre as cadeias laterais R1, mas também em relação às R2.

Poucos estudos foram realizados em pacientes alérgicos às cefalosporinas que foram provocados com cefalosporinas alternativas que mostraram testes cutâneos negativos. Num estudo envolvendo 21 pacientes com reações imediatas à cefazolina, sendo 19 com reações anafiláticas, todos apresentaram testes cutâneos negativos à cefalotina e também toleraram a provocação com este fármaco³⁸. E um outro estudo, pacientes com história de reação imediata à cefuroxima, e confirmados com testes cutâneos positivos, foram submetidos a testes cutâneos para ceftazidima. Todos tiveram os resultados negativos e toleraram a provocação com este fármaco, mostrando que uma pequena diferença estrutural entre estes fármacos pode resultar em perda da reatividade cruzada e apresentar tolerância clínica³⁹.

Um outro estudo maior envolveu 102 pacientes com história de reações imediatas às cefalosporinas, tanto anafilaxia como urticária. Todos foram submetidos a testes cutâneos com um painel de 11 cefalosporinas e foram classificados em 4 grupos de acordo com a resposta aos testes⁴⁰.

- *Grupo A:* 73 pacientes com testes cutâneos positivos ao ceftriaxone ou outra cefalosporina com cadeia lateral semelhante R1 (cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima, cefodizima);
- *Grupo B:* 13 pacientes com testes positivos às aminocefalosporinas com cadeias laterais R1 idênticas à amoxicilina ou ampicilina (cefalexina, cefaclor e cefadroxila);
- *Grupo C:* 7 pacientes com cadeias laterais R1 semelhantes (cefazolina, cefoperazone, cefamandole);
- *Grupo D:* 9 pacientes com positividade às cefalosporinas de mais de um grupo, o que sugeria uma resposta imune direcionada aos anéis BL ou dihidrotiazina, mais do que às cadeias laterais.

A provocação sistematizada foi realizada com cefalosporinas selecionadas, cujos testes cutâneos haviam sido negativos, e não houve nenhuma reação. Nenhum paciente foi provocado com cefalosporina de cadeia lateral R1 semelhante ou com a cefalosporina implicada na reação. As provocações com as cefalosporinas alternativas foram, em geral, bem toleradas, confirmando que a alergia não seria “classe específica”, mas sim, na grande maioria das vezes, direcionada às cadeias R1 ou R2. Além disso, os autores concluíram que os testes cutâneos negativos antes das provocações já eram um excelente biomarcador da segurança da provocação, que viria a se confirmar negativa⁴⁰.

De qualquer forma, é notório que os estudos que avaliaram a reatividade cruzada dentro da classe das cefalosporinas ainda são escassos, e devem crescer exponencialmente nos próximos, até pela crescente importância dessa classe de BL na prática clínica. Naquela que deve ser a maior casuística unicêntrica de pacientes investigados por suspeita de alergia a cefalosporinas, Touati N. e cols. levantaram retrospectivamente os dados de 476 pacientes com história de reações às cefalosporinas. A alergia foi confirmada apenas em 22,3% dos casos, sendo 51,9% através dos testes cutâneos e 48,1% pelos testes de provocações. Apesar de seguros, os testes de provocação desencadearam anafilaxia em 20%

dos casos, e mesmo os testes cutâneos acarretaram reações sistêmicas em 9,1% dos indivíduos. Os pacientes foram investigados para confirmar ou excluir o agente causador, e também foram classificados em 4 grupos de acordo com a cadeia lateral R1, mas não houve sistematização da investigação de reatividade cruzada. Mesmo dentro dos grupos de cadeias R1 similares ou idênticas, foi muito baixo o índice de reatividade cruzada⁴¹.

Recomendações atuais – EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)

Considerando os estudos existentes até 2020, a EAACI publicou recentemente diretrizes para facilitar o manejo dos pacientes com alergia a um ou mais BL. Nessa publicação, definiu-se como “muito rara” a sensibilização ao anel BL nas reações IgE-mediadas, sendo as cadeias laterais o epítipo mais frequente. Além disso, foi descrito também que, nas reações por imunidade celular, a sensibilização ao anel BL não ocorre, ou seja, a reatividade cruzada entre todos os BL é inexistente e, portanto, a troca de BL por outro de cadeia lateral distinta é segura¹⁵.

Como recomendações em relação às duas classes mais usadas, penicilinas e cefalosporinas, as diretrizes europeias sugerem que, em pacientes que não possam ser submetidos à investigação completa, quando há indicação de uma cefalosporina num indivíduo com antecedente de alergia imediata à penicilina, que ele seja submetido a testes cutâneos com cefalosporinas de cadeias laterais diferentes das penicilinas e, se os resultados forem negativos, sejam submetidos a teste de provocação¹⁵. Por outro lado, em reações não imediatas leves a moderadas (exantemas) às penicilinas em pacientes que requerem tratamento com cefalosporinas e não há tempo para realização de testes cutâneos de leitura tardia pré-tratamento, pode ser considerado a administração de dose plena de cefalosporinas com cadeias laterais diferentes das penicilinas sob supervisão médica, sem riscos de reações graves, mas apenas sendo documentado a ocorrência de exantemas¹⁵.

Na realidade brasileira, onde a realização de testes cutâneos com medicamentos é de escopo da atuação do médico alergista-imunologista e levando-se em conta que nossa especialidade ainda não conta com profissionais habilitados e disponíveis igualmente distribuídos em todo o país, acreditamos que esse algoritmo possa ser adaptado para nossa realidade,

de modo a se tornar mais prático e factível em todo o território nacional.

Recomendações atuais – Departamento Científico de Alergia a Drogas da ASBAI

Inicialmente, numa suspeita de alergia prévia a um BL, deve-se questionar sobre a urgência da investigação. Idealmente, deve-se iniciar a investigação o quanto antes, respeitando-se o intervalo mínimo de quatro semanas após a reação inicial, se possível.

Caso a investigação seja eletiva e ambulatorial, a prioridade deve ser tentar confirmar ou excluir a hipersensibilidade ao BL suspeito. Porém, concomitantemente pode-se lançar mão da investigação de outros membros da mesma classe, em particular nos testes cutâneos, em que se pode fazer vários testes num mesmo momento e avaliar também tolerância a outros antibióticos BL, caso o suspeito se confirme como culpado. Para tal, deve-se respeitar o método de, inicialmente, caracterizar o fenótipo da reação índice e se foi imediata ou não imediata, de modo a se realizar o teste cutâneo adequado: punctura e intradérmico de leitura imediata ou intradérmico de leitura semitardia [Arthus] ou tardia e teste de contato, respectivamente. Além disso, imperativo lembrar que para a realização de intradérmico, devemos usar medicações nas suas apresentações injetáveis (parenterais), estéreis.

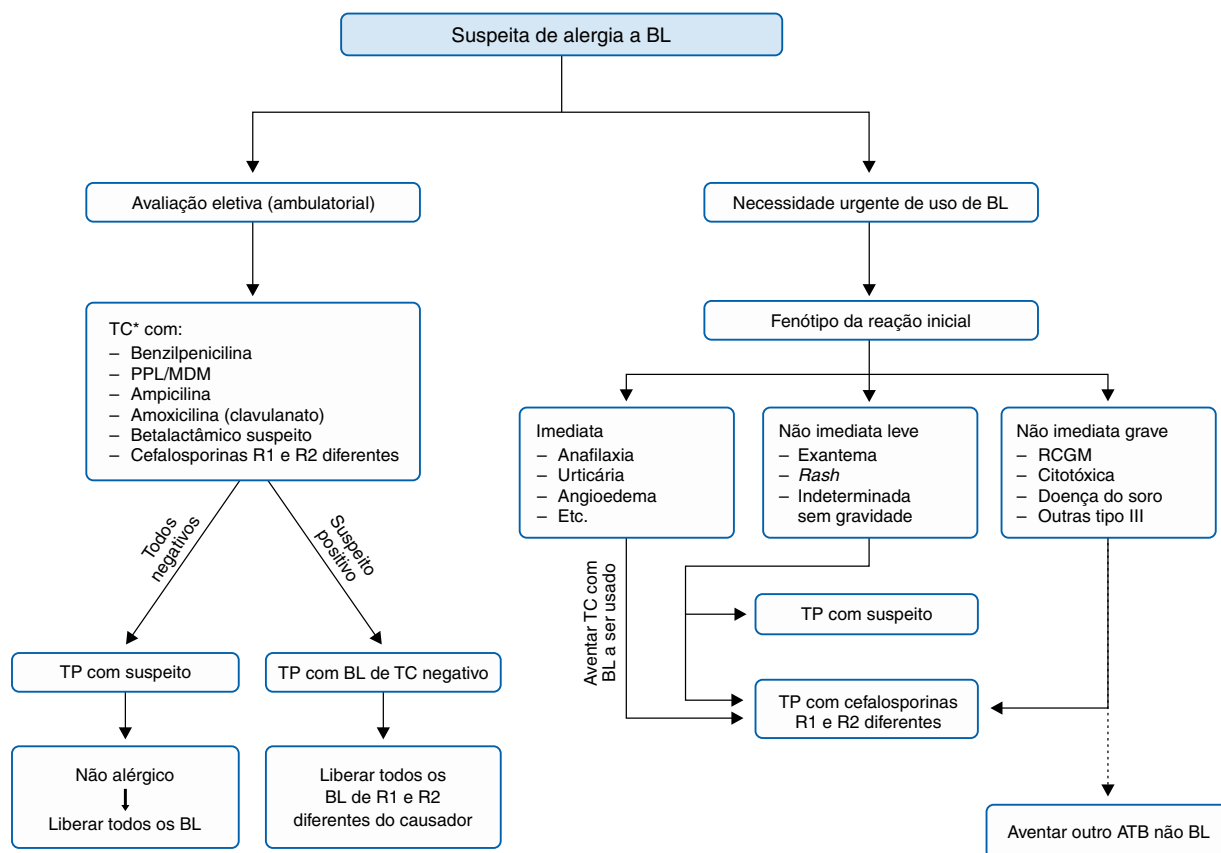
Caso os testes cutâneos sejam negativos e não haja contraindicação, baseada na estratificação de risco do paciente, o ideal é realizar a provocação com o suspeito, pois se essa for negativa, toda a classe dos BL estará liberada para uso. Também salientamos que, em caso de reações não imediatas exantemáticas leves, pode-se lançar mão da provocação diretamente, sem a obrigatoriedade dos testes cutâneos. Contudo, caso a alergia ao BL inicial seja confirmada, seja por teste cutâneo ou de provocação, ou se tiver alguma contraindicação (farmacodermia grave, por exemplo), pode-se chegar à liberação de alternativas com o teste de provocação baseado nas cadeias laterais da droga.

Caso se trate de necessidade urgente de uso de BL num paciente ainda não investigado, a in-

vestigação sistematizada terá de ser postergada, e a prioridade será a liberação de um BL eficaz e seguro. Nesse caso, a regra é utilizar BL de estrutura diferente do suspeito de ter causado a reação inicial (Tabela 4) e, idealmente, se fazer a primeira administração com incremento de doses, como num teste de provocação. Quando se tratar de reação inicial imediata, em particular se tiver sido anafilática, os testes cutâneos de leitura imediata com o BL alternativo antes da primeira dose terapêutica podem aumentar a segurança dessa provocação. Ao término do tratamento com esse BL, deve ser programada a investigação completa do agente suspeito, para desrotular possíveis pacientes não alérgicos e liberar toda a classe de BL. O algoritmo sugerido de avaliação da tolerância a outros BL num paciente com suspeita de alergia está esquematizado na Figura 4.

Conclusões

Os betalactâmicos são os fármacos que mais causam reações de hipersensibilidade envolvendo um mecanismo imunológico, com destaque para as classes das penicilinas e cefalosporinas. Estudos recentes têm demonstrado que tanto dentro de uma mesma classe como entre betalactâmicos de classes diferentes, a reatividade cruzada é bem menor do que antes se imaginava, e parece estar intimamente relacionada à semelhança estrutural entre as cadeias laterais desses fármacos. Assim, o conhecimento da estrutura química dos betalactâmicos é fundamental nessa avaliação. A abordagem atualizada da reatividade cruzada entre os betalactâmicos deve ser feita através de uma investigação sistematizada, permitindo desrotular os pacientes não verdadeiramente alérgicos, mas ao menos permitir o uso de betalactâmico alternativo de forma segura e eficaz. O desenvolvimento de programas educacionais, com a padronização de algoritmos entre diferentes centros que permitam a médicos especialistas, e não especialistas, colocarem em prática a forma mais adequada de administração dos antimicrobianos em ambientes intra e extra-hospitalares.



BL = betalactâmico, TC = teste cutâneo, PPL = peniciloil polilisina, MDM = mistura de determinantes secundários, R1/R2 = cadeias laterais, TP = teste de provocação, RCGM = reação cutânea grave a medicamento, ATB = antibiótico.

* Antes de indicar o teste cutâneo, é mandatório definir o fenótipo da reação. Reações imediatas devem ser investigadas com teste de punctura e, se negativos, com intradérmico, ambos de leitura imediata, com os medicamentos diluídos adequadamente, e sendo usados nas suas apresentações injetáveis. Reações não imediatas podem ser investigadas pelo intradérmico, mas com leituras semitardia (Arthus, de 6 a 8 horas), ou tardia (48 a 72 horas), ou pelo teste de contato clássico (leituras de 48 e 96 horas e, às vezes, de 7 dias). Se disponíveis, os determinantes principais e secundários da penicilina podem ser usados para punctura e intradérmico.

Figura 4

Algoritmo para avaliação do paciente com suspeita de alergia a um betalactâmico, de modo a investigar o suspeito e possível tolerância a outros antibióticos da classe

Referências

- Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99.
- Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med*. 2019;381:2338-51.
- Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(9):1288-96.
- Huang KG, Cluzet V, Hamilton K, Faduga O. The impact of reported beta-lactam allergy in hospitalized patients with hematologic malignancies requiring antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):27-33.
- Felix MMR, Aun MV, Menezes UP, Queiroz GRES, Rodrigues AT, D'Onofrio-Silva AC, et al. Allergy to penicillin and betalactam antibiotics. *Einstein (São Paulo)*. 2021;19:1-13.
- Macy E. Penicillin and Beta-lactam allergy epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:476.
- Pichler WJ. Immune Pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457-71.
- Khan Da, Banerji A, Bernstein JA, Bilgic B, Blumenthal K, Castells M, et al. Cephalosporin Allergy: Current understanding and future challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2105-14.
- Torres MJ, Blanca M. The complex clinical Picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):805.
- Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(5):404-12.

11. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in Beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):72-81.
12. Blanca-Lopez N, Jimenez-Rodriguez TW, Somoza ML, Gomez E, Al-Ahmad M, Perez-Sala D, et al. Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: diagnosis assessment of cross-reactivity and management. *Exp Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):707-21.
13. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019;74:14-27.
14. Doña I, Romano A, Torres MJ. Algorithm for betalactam allergy diagnosis. *Allergy.* 2019;74:1817-9.
15. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams: an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75(6):1300-15.
16. Chiriac AM, Banerji A, Gruchalla RS, Thong BYH, Wickner P, Mertes PM, et al. Controversies in Drug Allergy: Drug Allergy Pathways. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):46-60.
17. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Allergol Select.* 2020;4:11-43.
18. Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle JM, Bédard F, Biron É, et al. Cross-reactivity to cephalosporins and carbapenems in penicillin-allergic patients: two systematic reviews and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2722-38.
19. Romano A, Gaeta F, Poves MFA, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-lactams. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16:1-12.
20. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: a focus on side chains and B-lactam cross-reactivity. *Pharmacy.* 2019;7(3):103:1-16.
21. Rubin R. Overdiagnosis of penicillin allergy leads to costly, inappropriate treatment. *JAMA.* 2018;320(18):1846-8.
22. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):790-6.
23. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, Gaeta F, Romano A. B-Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy.* 2021;14:31-46.
24. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy.* 2015;70(8):1013-9.
25. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy.* 2001;56:850-6.
26. Trcka J, Seitz CS, Brocker EB, Gross GE, Trautmann A. Aminopenicillin-induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(1):107-11.
27. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Quarantino D, Gaeta F. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1662-72.
28. Caimmi S, Galéra C, Bousquet-Rouanet L, Arnoux B, Demoly P, Bousquet PJ. Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153(1):53-60.
29. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Zaffiro A, Quarantino D, Gaeta F. Tolerability of Cefazolin and Cefibuten in patients with IgE-Mediated Aminopenicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;9:1989-93.
30. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quarantino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:179-86.
31. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M, Velickovic TC, Valluzzi RL, Romano A. Tolerability of imipenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):167-9.
32. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):972-6.
33. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Zaffiro A, et al. Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. *Allergy.* 2013;68(12):1618-21.
34. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):404-10.
35. Li J, Green SL, Krupowicz BA, Capon MJ, Lindberg A, Hoyle P, et al. Cross-reactivity to penicillins in cephalosporin anaphylaxis. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):e532-e534.
36. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis.* 2014 Oct 15;59(8):1113-22.
37. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):994-9.
38. Sadleir Ph, Clarke RC, Platt PR. Cefalotin as antimicrobial prophylaxis in patients with known intraoperative anaphylaxis to cefazolin. *Br J Anaesth.* 2016;117(4):464-9.
39. Van Gasse AL, Ebo DG, Faber MA, Elst J, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Cross-reactivity in IgE-mediated allergy to cefuroxime: Focus on the R1 side chain. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(3):1094-96.
40. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):685-91.
41. Touati N, Cardoso B, Delpuech M, Bazire R, El Kara N, Quali D, et al. Cephalosporin Hypersensitivity: Descriptive Analysis, Cross-Reactivity, and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1994-2000.

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

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

The role of biologics in eosinophilic esophagitis

O papel dos imunobiológicos na esofagite eosinofílica

Inara Patrícia Desidério¹, Igor Garcia Sanches de-Souza¹, Guilherme Gonçalves Ferrigolli¹,
Marcelo Vivolo Aun², Renata Rodrigues Cocco²

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammation in the esophageal mucosa driven by an antigen-mediated abnormal immune response with apparent increasing prevalence worldwide. Genetically predisposed individuals present with a dysfunctional esophageal barrier and an abnormal immune response mediated by Th2 and IgE against certain allergens. Consequently, esophageal lesions can cause dysmotility, fibrosis and loss of esophageal barrier function. Clinical manifestations are age-related and include symptoms of esophageal dysfunction. Diagnosis is established by specific histological features associated with the presence of at least 15 eosinophils per high-power field. Management of EoE includes control of allergic diseases with diet restrictions and/or pharmacological treatment with proton-pump inhibitors and corticosteroids, not completely effective and limited by possible side effects and impairment of quality of life. Although immunological mechanisms of EoE are still less clear than other allergic diseases, biologic trials indicate some promising perspectives for EoE management. The purpose of this review is to present the current evidence of biologic drugs as options for EoE treatment.

Keywords: Biological products, diagnosis, endoscopy.

RESUMO

Esofagite eosinofílica (EOE) é uma inflamação crônica da mucosa esofágica com resposta imune antígeno-mediada anormal e com aparente aumento mundial na prevalência. Indivíduos geneticamente predispostos se apresentam com quadro de disfunção da barreira esofágica e uma resposta imune, mediada por TH2 e IGE, anormal contra certos alérgenos. Consequentemente, lesões esofágicas podem causar dismotilidade, fibrose e perda da função de barreira. O quadro clínico apresenta variação conforme idade e inclui sintomas de disfunção esofágica. O diagnóstico é estabelecido por achados histológicos específicos associados à presença de, ao menos, 15 eosinófilos por campo de alta potência. O manejo inclui controle do quadro alérgico com restrição dietética e/ou tratamento medicamentoso com bloqueadores da bomba de prótons e corticosteroides. São tratamentos sem completa efetividade, com efeitos colaterais e prejuízo na qualidade de vida. Ainda que os mecanismos imunológicos da EOE sejam menos claros que as demais doenças alérgicas, novos ensaios com imunobiológicos salientam uma perspectiva promissora de tratamento para a EOE. O objetivo desta revisão é apresentar as atuais evidências de uso de imunobiológicos como uma nova opção de terapêutica para a esofagite eosinofílica.

Descritores: Produtos biológicos, diagnóstico, endoscopia.

Introduction

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammation in the esophageal mucosa driven by an antigen-mediated abnormal immune response, expressed by clinical manifestations from esophageal dysfunction and histologic findings of

at least 15 eosinophils per high-power field on light microscopy.¹

Its prevalence seems to be increasing worldwide and recent data estimates to be between 10 and 57 cases/100,000 persons.² Likewise, the incidence

1. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein - São Paulo, SP, Brazil.

2. Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo, SP, Brazil.

Submitted: 07/24/2021, accepted: 10/12/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):385-94.

presents with the same trend, presumably because of better clinical recognition and, therefore, an enlarged number of diagnosis.² Male individuals are more frequently affected and such preference suggests that an X-linked gene could be associated.³ It is more common in children and adolescents and is frequently associated with a personal or familial history of allergic disorders, mostly represented by atopic diseases.³

Clinical manifestations of EoE are age-related and include a range of dyspeptic, allergic and respiratory symptoms.¹ The disease has a strong relationship with atopic diseases, such as allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis and is usually triggered by foods, where cow's milk represents the most common culprit food. There seems to be a relation between EoE and gastroesophageal reflux disease (GERD), although its association is complex and not well understood yet.⁴ As a consequence of the nonspecific symptoms, diagnosis of EoE can be delayed, which can substantially worsen prognosis.⁵

Current management includes food restriction, proton-pump inhibitors (PPIs) and swallowed corticosteroids. Although partially effective, a considerable proportion of steroid-refractory patients can still be observed; adherence rates to daily medication, particularly in the long term, are low and response to steroids might be lost over time.⁵ In parallel, and especially in childhood, restriction diets imply several issues, including quality of life and nutritional problems. Therefore, there is an urgent need for better management options, where biologics tend to be a promising expectation.⁶

Pathophysiology

The underlying mechanisms involved in the pathophysiology of EoE are vast and complex, with diverse implicated pathways, immune cells and cytokines. Although not totally elucidated yet, the basis of the disease relies on an antigen-mediated immune response capable of recruiting eosinophils into the esophagus and the consequences of a cascade of released inflammatory mediators.⁷

Genetically predisposed individuals present with a dysfunction in epithelial esophageal barrier caused by reduced expression of desmoglein 1 and genetic variants in the filaggrin gene, which enable the passage of antigens. Pursuant to, epithelial and resident cells are stimulated by food and environmental allergens to release thymic stromal lymphoprotein

(TSLP) and interleukin (IL-) 33.⁸ The proinflammatory mediators, named alarmins, activate leukocytes such as basophils, mast cells and lymphoid innate cells to secrete T helper (Th) 2 cytokines, especially IL-4, IL-5 and IL-13. In response to contact of allergens by antigen presenting cells (APCs), Th2 cytokines induce naive T-CD4 (Th0) cells into Th2 effector cells, which amplifies the type-2 inflammation profile cytokines. Furthermore, IL-5, eotaxin and RANTES recruit eosinophils into the esophageal mucosa. Eosinophils secrete mediators such as eosinophilic peroxidase, eosinophilic cationic protein and major binding protein, which directly cause tissue damage and esophageal dysmotility.⁹

Secondary effects of Th2 cytokines, mainly IL-4 and IL-13, include impairment of barrier function and tissue remodeling. IL-4 stimulates IgE production. Thus, an elevated number of mast cells and their degranulation in esophageal epithelium suggest that EoE is associated with type 1 hypersensitivity. Simultaneously, IL-13 seems to have a central role in EoE pathogenesis, independently of IgE and mast cells. It has been shown that IL-13 is partially responsible for esophageal eosinophilia. In addition, overexpression of IL-13 can lead to prominent esophageal remodeling with epithelial hyperplasia, angiogenesis and collagen deposition, in an eosinophilic-independent pathway.¹⁰

In parallel, IL-5 generates a substantial activation, proliferation, survival and chemotaxis of eosinophils to the tissue, responsible for collagen deposition, remodeling and additional tissue damage. Consequently, patients reveal esophageal lesions, extracellular matrix damages, fibrosis, dysmotility and loss of esophageal barrier function.

Although IL-4, IL-5 and IL-13 are considered major Th2 cytokines in the pathogenesis of EoE, several other cytokines play substantial roles in the inflammatory process. IL-9 seems to have an important function on epithelial barrier disruption and mast cell recruitment.¹¹ It has been reported that IL-15 is overexpressed in animal models of EoE.¹² Furthermore IL-33 increased expression is associated with EoE in childhood.⁸ Besides them, an increasing number of different small molecules are a current focus of research and are possible targets for management interventions.⁶

Recent studies have demonstrated the potential role of IgG4 in EoE, which seems to have an increased production and can present with elevated seric and esophageal mucosal levels. Although further

studies are needed for elucidation of its role in EoE pathophysiology, dietary and pharmacological treatment appear to reduce IgG4 levels.¹³ The major biological functions of IgE, IL-4, IL-13 and IL-5 in genesis of EoE are summarized in Table 1.

Genetics

EoE has a genetic background. It was described that there is a 41% risk in homozygous twins and 22% in dizygotic twins, whereas prevalence is about 0.05% in the general population. The EoE “transcriptome” comprises 574 genes expressed in healthy and affected children and the various roles illustrate the complexity of EoE pathophysiology.⁹

Genetic studies of EoE have been trying to explain the complex relationship between GERD and EoE on account of GERD being able to cause alterations of the epithelial barrier and possibly lead to EoE and the response to PPIs in both diseases. Nevertheless, no particular gene has been found to explain the impact of GERD in EoE.⁹

Knowledge of genetic variants in EoE transcriptome provides a deep understanding of the mechanisms of EoE, but there are still many genes remaining with an unknown role in pathophysiology. Some of them which were already described might have impact in EoE pathogenesis, such as overexpression of CCL26 (eotaxin-3), which is induced by IL-13, and underexpression of filaggrin, which leads to the loss of epidermal cell differentiation and impaired barrier

function.⁹ The overexpression of malfunctioning genes, such as CAPN14, leading to architectural changes, more antigens traffic, and variations in the microbial imbalance in esophagus can enhance impaired barrier function in patients with EoE and contribute to the esophageal inflammation.⁹

Further studies for identification of novel rare genetic variants of EoE will provide insights into the complex pathophysiology of EoE and associated diseases.

Clinical manifestations

The consequences of the wide inflammation previously described points to clinical manifestations of chronic and age-related symptoms of esophageal dysfunction, may expressed as dysphagia, inappetence, heartburn, regurgitations, vomiting, chest pain, odynophagia, abdominal pain and/or failure to thrive.¹

Eosinophilic esophagitis is associated with atopy and other allergic conditions and patients frequently have multiple food allergies (cow's milk, egg, wheat, soy), with atopic symptoms or suggestive family history of atopic disorders.^{1,4}

The broad spectrum of symptoms and associated atopic conditions directly implicate an impaired quality of life. Delayed diagnosis and difficulty in clinical management also have a major impact on the patient's life.

Table 1

Role of IgE and main Th2 cytokines (IL-4, IL-13 and IL-5) in eosinophilic esophagitis (EoE) pathogenesis

Molecule	Role of eosinophilic esophagitis pathogenesis
IgE	Eosinophilic activation; esophageal dysmotility and remodeling; IgE mediated reactions (food allergies, atopic diseases)
IL-4	Impairment of barrier function and tissue remodeling; stimulation of IgE release
IL-13	Esophageal eosinophilia → esophageal remodeling
IL-5	Recruitment of eosinophils into the esophageal mucosa; eosinophil activation and proliferation → esophageal remodeling and collagen deposition

Due to the nonspecific symptoms of EoE, the disease usually progresses for as long as four years before diagnosis is confirmed.⁵ Figure 1 summarizes the different clinical features of EoE according to age.

Diagnosis

Based on the symptoms a patient is presenting, clinical suspicion for EoE can be established and a detailed investigation can be started.

The gold standard for diagnosis of EoE is the upper gastrointestinal endoscopy (esophagogastroduodenoscopy - EGD) with esophageal biopsies from proximal, medial and distal sites.⁴ Diagnostic criteria include the presence of at least 15 eosinophils per high-power field and specific endoscopic features, such as eosinophilic microabscesses, mucosal edema, exudate, longitudinal furrows, circular esophageal rings and esophageal stenosis.⁴ Diagnosis can only be confirmed in the presence of signs and symptoms compatible with esophageal dysfunction associated with endoscopic and histological findings.

Besides the endoscopic findings and clinical manifestations, it is crucial to discard differential diagnosis such as GERD, achalasia, hypereosinophilic

syndrome, Crohn's disease, viral and fungal infections, connective tissue disorders, hypermobility syndromes and autoimmune disorders.

Although EoE is associated with atopic diseases, mostly food allergies, specific IgE blood tests and skin prick tests show poor sensitivity and specificity. It's important to evaluate the most prevalent allergies in EoE patients to help with management and prevent anaphylaxis and in that scenario the IgE and skin tests can be useful.⁴ Therefore, because of the lack of predictive positive value (44%),¹⁴ these tests alone are not sufficient for EoE diagnosis.^{4,14,15}

A suggestive algorithm for EoE diagnosis is shown in Figure 2.

Management of EoE

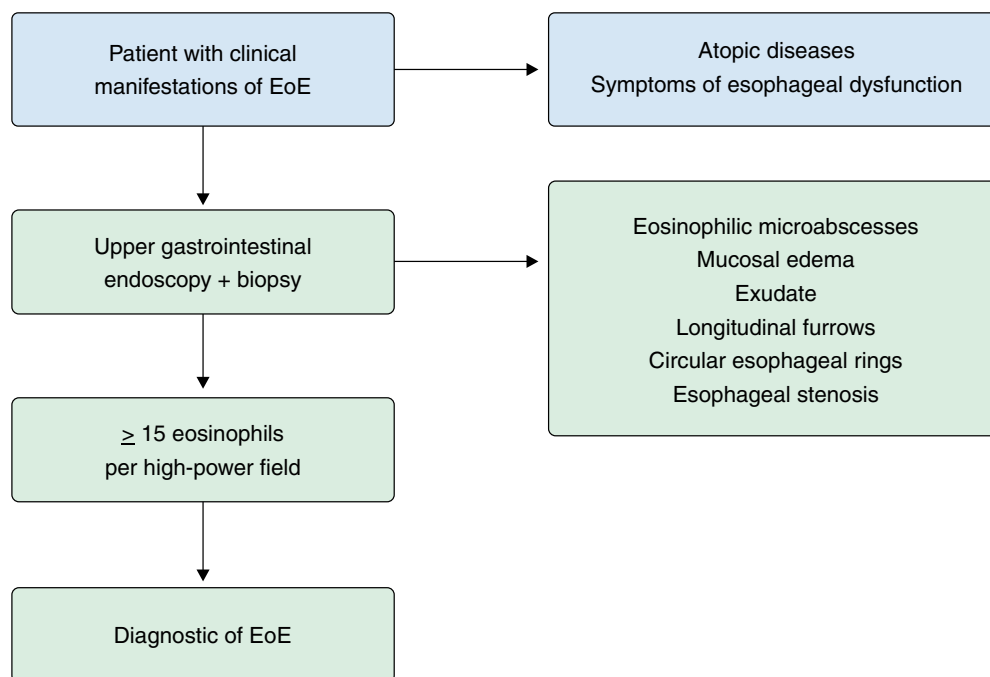
Diet

Dietetic management of individuals with EoE has shown to be an adequate treatment with good clinical and histological remission rates, especially in pediatric patients. Three alternatives are most used: elementary diet, allergy testing-directed elimination diet and empiric elimination diet. Although superior in efficacy, use of a strict amino acid formula has several limits, including taste, limited meal variety and cost.¹⁴

Infants and children <ul style="list-style-type: none"> – Irritability – Inappetence – Regurgitations – Nausea and vomiting – Abdominal pain – Dysphagia 	Teenagers and young adults <ul style="list-style-type: none"> – Dysphagia – Food impaction – Chest pain – Reflux and GERD
Associated conditions <ul style="list-style-type: none"> – Food allergies – Asthma – Allergic rhinitis – Atopic dermatitis – Allergic conjunctivitis – Hives – Proctocolitis – Anaphylaxis – Other eosinophilic conditions 	

Figure 1

Clinical manifestations of eosinophilic esophagitis according to age

**Figure 2**

Suggestive algorithm for eosinophilic esophagitis diagnosis (modified from Dellon ES, et al.²⁰)

Since IgE is not necessarily required for triggering EoE, restricted diets based on specific IgE tests present limited success.¹⁵ Atopy patch testing had been analyzed for the same purposes but the lack of evidence of accuracy or validation restrain its application as restriction guidance, even if combined with skin prick tests.¹⁶

Empiric elimination diet consists in the elimination of the most common prevalent culprit foods in the pathogenesis of EoE and comprises six (cow's milk, egg, soy, wheat, peanuts/tree nuts, and fish/shellfish), four (milk, wheat, egg, and soy), two (milk and wheat) or only milk.^{17,18} After a period of 6-8 weeks, foods should be reintroduced, if possible after repeated endoscopies, which is a considerable problem in pediatric patients. Although better accepted over elemental diet and more effective than allergy testing-directed elimination diet, deprivation of several nutrients and emotional stigma make a difficult practice when maintained for prolonged time.

Corticosteroids

Both swallowed fluticasone or budesonide demonstrate efficacy in clinical and histopathology of patients with EoE.¹⁹ Although long-term use is currently indicated for maintenance therapy, treatment is not free of side effects, especially oral and esophageal candidiasis.²⁰

Proton-pump inhibitors (PPI)

A PPI should be considered as a potential early or initial treatment or if diet or steroid therapy is used as a first line therapy but is ineffective on follow-up endoscopy.²⁰ Differently of previous beliefs, PPI-responsive patients must be reclassified as having EoE.

Surgical treatment

Esophageal dilation is an alternative therapy for patients with remodeling processes caused by

EoE. It is especially useful in the adult population to treat associated symptoms. It has not shown any histological response and is exclusively used in severe esophageal stenosis or persistent dysphagia.

Figure 3 shows an algorithm proposed for management of EoE.

Biologics

Due to all the facts presented previously regarding worries about increasing prevalence of EoE, its clinical manifestations and limitations and/or incomplete effectiveness of current treatment options, there is an urgent need to deepen safer and more efficient tools for management of the disease.

Recently, advances in the monoclonal antibodies (mAbs) or biologics field have been allowing different therapeutic approaches for several immunological diseases. It would be reasonable to evaluate, therefore,

whether biologic drugs scientifically approved for treatment of allergic diseases (e.g. asthma, atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis)^{21,22} could have some role in EoE management.

Anti IgE (Omalizumab)

Omalizumab is a humanized mAb that targets circulating IgE and which has been efficaciously used to treat allergic asthma and chronic spontaneous urticaria.^{23,24} There are few case reports of successful treatment of EoE with omalizumab.^{25,26} To date, only two clinical trials have been published and both demonstrated poor histological improvement and clinical remission with this drug, suggesting eosinophilic inflammation is not IgE-mediated.^{27,28} A unique double blind placebo controlled (DBPC) phase 2 study including 30 adult and teenager patients (12-60) was already published and showed no histological or clinical recovery by using omalizumab.²⁸

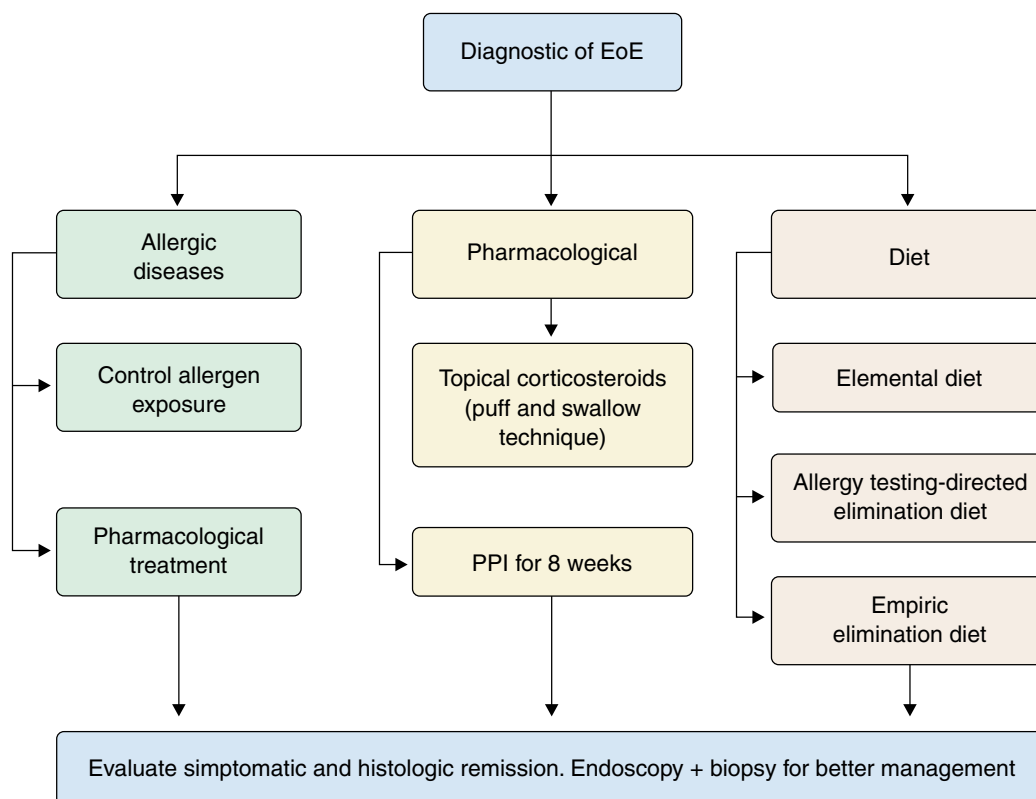


Figure 3

Algorithm for management of eosinophilic esophagitis (EoE)

Anti IL-5 (Reslizumab, Mepolizumab and Benralizumab)

Reslizumab, Mepolizumab and Benralizumab are mAbs that antagonize the IL-5 pathway. While Benralizumab blocks the IL-5 receptor that is expressed in the membrane of basophils and eosinophils and induces their death, reslizumab and mepolizumab bind to the IL-5 molecule directly, preventing activation of the IL-5 receptor.²⁹⁻³¹

In a DBPC study, 226 children received Reslizumab infusion versus placebo and the results showed improvement in histological features with a 67% reduction in eosinophil counts when compared to a 24% reduction within the control group ($p < 0.001$).³² However, no benefits in clinical symptoms were described.³² In parallel, a retrospective 9 year study analyzed 12 patients who received reslizumab treatment for EoE and showed better control of clinical manifestations.³¹ It is considered a well tolerated medication and the most common adverse effects described in large asthma clinical trials were cough and congestion.³⁰

A DBPC clinical trial was conducted with 84 children with EoE using mepolizumab in different doses. There was improvement in both clinical symptoms and histological eosinophilia. However, clinical remission was only achieved in 8.8% of the kids.³³ There was a clinical trial including 11 adults with EoE³⁴ and although there was a decrease in mucosal eosinophilic inflammation, mepolizumab did not induce clinical benefits compared to placebo. Moreover, authors evaluated duodenal inflammation of those 11 individuals and could not find differences in eosinophilic or lymphocytic inflammation in duodenal mucosa.³⁵

Despite its mechanism of action suggesting a possible role of benralizumab in EoE management, there are no case reports published with this drug to treat EoE. There is a promising phase three clinical trial in progress with 170 patients, but as it was initiated in September 2020, results are still not available.³⁶

Anti IL-4 and IL-13 (Dupilumab)

Dupilumab is a fully human IgG4 mAb that targets the IL-4 receptor alpha subunit that is endogenously bound by both IL-4 and IL-13. It was approved by the FDA and Brazilian regulatory agency (ANVISA) for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis, severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps.³⁷ This drug inhibits the effects of

cytokines that are main factors in the Th2 response and has been studied for allergic diseases treatment for the last few years, with promising results.

Whereas EoE has an important allergic component that implies the Th2 immune response in its pathophysiology, dupilumab is considered a possible therapy for the disease. The only published study is a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial that evaluated adults with EoE and the results showed that dupilumab reduced dysphagia, histologic and endoscopic features compared to placebo.⁴⁰ There are phase 3 trials in progress trying to support the efficacy and safety of dupilumab for EoE treatment in pediatric and adult patients separately.^{38,39}

Although more evidence is needed to establish efficacy and safety for EoE treatment with dupilumab, especially in children, promising results are emerging and could widen modalities and quality of EoE treatment.

Others: small molecules, IL-33, TNF alpha

Other biologics are being evaluated as add-on therapy for EoE. Studies with those biologics registered in clinicaltrials.gov or already published are summarized in Table 2.

IL-33 is an important cytokine in the activation of type 2 T helper cells. Although its circulating level is not high in pediatric patients with EoE, it appears to have an important role in reducing antigenic tolerance and, therefore, favoring EoE occurrence in the pediatric population.⁴¹ TNF- α immunoglobulin (infliximab) was tested in 3 adult patients with severe EoE in order to see if there could be any benefit in treatment. Although none of them had any important adverse events, the treatment failed to reduce activity of disease and laboratorial/endoscopic improvement.⁴⁶

Future perspective

For the future, there is a tendency to increase studies on the efficiency of the immunobiologics, given that there are ongoing clinical trials and published articles that foster hope for the use of this class of medication.

Considering Omalizumab, the clinical results are not so promising since they did not show histological or clinical improvement, so there may be a tendency for this drug to be left aside when it comes to the treatment of EoE.

Table 2

Most promising biologics for eosinophilic esophagitis (EoE) treatment

Biologic	Mechanism of action	Study phase	References
Mepolizumab	Anti IL-5	2	33-35
Reslizumab	Anti IL-5	2 and 3	30, 32
Lirentelimab	Anti Siglec-8	2 and 3	42
QAX576	Anti IL-3	2	43
Dupilumab	Anti IL-4 e IL-13	2 and 3	38-40
Omalizumab	Anti IgE	1 and 2	27,28
RPC4046	Anti IL-13	2	44,45
Infliximab	Anti TNF- α	2	46

In view of Reslizumab, there are better prospects for the future as published studies have shown a reduction in eosinophil counts and a reduction in symptoms. However, one of the studies had only 12 patients, which suggests a need for further studies to better investigate the effect of this drug.

Mepolizumab shows similar results in different studies, but it's not an elucidate result since there is clinical improvement in one study and not in another, and is also a source for new studies.

Regarding Dupilumab, we also have a good perspective for the future, as studies have shown a reduction in symptoms and histological improvement of patients receiving treatment, however more studies should be carried out to establish a safe pharmacological profile.

Thus, there is a good prospect for the future with immunobiologics that should count on more studies to better establish the pharmacological profile and treatment efficacy. The development of studies can occur both in the drugs that already exist and in the emergence of new drugs with similar immunobiological mechanisms.⁴⁷

The prospects of a safe and effective treatment for EoE with immunobiologics in the future could be the key to better management and clinical control of this disease, significantly improving the quality of life of these patients.

Conclusion

Eosinophilic esophagitis represents a challenge for clinicians due to its increasing prevalence, broad spectrum of clinical manifestations, gaps in pathophysiology mechanisms and limitations of current treatment possibilities. Consequently, there is a pressing need to expand the therapeutic options and improve the quality of life. In that perspective, the emerging biological drugs could enable better management of the disease and create an innovative approach.

Despite progressive efforts for achieving the perfect drug, further studies are needed in order to establish their role as main treatment and/or adjuvant and possible benefits of association for better results.

References

1. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1640-8.
2. Moawad FJ. Eosinophilic Esophagitis: Incidence and Prevalence. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28(1):15-25.
3. Atkins D, Furuta GT, Liacouras CA, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis phenotypes: Ready for prime time? *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(4):312-9.
4. Vinit C, Dieme A, Courbage S, Dehaine C, Dufeu CM, Jacquemot S, et al. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr*. 2019;26(3):182-90.

5. Shaheen NJ, Mikkelsen V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus*. 2018;31(8):doy015.
6. Greuter T, Hirano I, Dellon ES. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):38-45.
7. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333-45.
8. Travers J, Rochman M, Miracle CE, Cohen JP, Rothenberg ME. Linking impaired skin barrier function to esophageal allergic inflammation via IL-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1381-3.
9. Ryu S, Lee KH, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Effenberger M, et al. Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review of the Genetic and Molecular Aspects. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7253.
10. Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD, Mingler M, Fischetti CA, Blanchard C, et al. IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13R alpha 2-inhibited pathway. *J Immunol*. 2010;185(1):660-9.
11. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C, et al. IL-9 and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med* 2008;205:897-913.
12. Zhu X, Wang M, Mavi P, Rayapudi M, Pandey AK, Kaul A, et al. Interleukin-15 expression is increased in human eosinophilic esophagitis and mediates pathogenesis in mice. *Gastroenterology* 2010;139:182-93.e7.
13. Lim AH, Wong S, Nguyen NQ. Eosinophilic Esophagitis and IgG4: Is There a Relationship? *Dig Dis Sci*. 2021 Feb 3. doi: 10.1007/s10620-020-06788-0. Epub ahead of print. PMID: 33534011.
14. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):1-7.
15. Ballmer-Weber BK. Value of allergy tests for the diagnosis of food allergy. *Dig Dis*. 2014;32(1-2):84-8.
16. Eckmann JD, Ravi K, Katzka DA, Davis DR, See JA, Geno DR, et al. Efficacy of Atopy Patch Testing in Directed Dietary Therapy of Eosinophilic Esophagitis: A Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):694-702.
17. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:797-804.
18. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sánchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1093-9.
19. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:1111-9.
20. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology*. 2018;155:1022-33.
21. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020 ;75(5):1043-57.
22. Seegreber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467-74.
23. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):139-50.
24. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2012;6:27-40.
25. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Arnau AG, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-35.
26. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr*. 2011;170(11):1471-4.
27. Arasi S, Costa S, Magazzù G, Ieni A, Crisafulli G, Caminiti L, et al. Omalizumab therapy in a 13-year-old boy with severe persistent asthma and concomitant eosinophilic esophagitis. *Ital J Pediatr*. 2016;42:32.
28. Loizou D, Enay B, Komlodi-Pasztor E, Hider P, Kim-Chang J, Noonan L, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One*. 2015;10: e0113483.
29. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147(3):602-9.
30. Hom S, Pisano M. Reslizumab (Cinqair): An Interleukin-5 Antagonist for Severe Asthma of the Eosinophilic Phenotype. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017;42(9):564-8.
31. Markowitz JE, Jobe L, Miller M, Frost C, Laney Z, Eke R. Safety and Efficacy of Reslizumab for Children and Adolescents With Eosinophilic Esophagitis Treated for 9 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(6):893-7.
32. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G 3rd, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):456-63. e1-3.
33. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1593-604.
34. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010;59(1):21-30.
35. Conus S, Straumann A, Bettler E, Simon HU. Mepolizumab does not alter levels of eosinophils, T cells, and mast cells in the duodenal mucosa in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):175-7.
36. ClinicalTrials.gov. A study of Benralizumab in patients with Eosinophilic Esophagitis (MESSINA) [Internet]. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04543409?term=Benralizumab&cond=Eosinophilic+Esophagitis&draw=2&rank=1>. Accessed on: 10/17/2020.
37. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109-22.
38. ClinicalTrials.gov. Study to determine the efficacy and safety of Dupilumab in adult and adolescent patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE) [Internet]. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617?type=Intr&cond=Eosinophilic%2C+Eosinophilic&draw=4>. Accessed on: 10/17/2020.
39. ClinicalTrials.gov. Study to investigate the efficacy and safety of Dupilumab in pediatric patients with active Eosinophilic Esophagitis (EoE) (EoE KIDS) [Internet]. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394351?type=Intr&cond=Eosinophilic%2C+Eosinophilic&draw=3>. Accessed on: 10/17/2020.
40. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):111-122.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.042. Epub 2019 Oct 5.
41. Judd LM, Heine RG, Menheniott TR, Buzzelli J, O'Brien-Simpson N, Pavlic D, et al. Elevated IL-33 expression is associated with pediatric eosinophilic esophagitis, and exogenous IL-33 promotes eosinophilic esophagitis development in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310(1):G13-25.

42. ClinicalTrials.gov. A study of Lirentelimab (AK002) in patients with active Eosinophilic Esophagitis (KRYPTOS) [Internet]. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322708?type=Intr&cond=Eosinophilic&draw=4>. Accessed on: 10/17/2020.
 43. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of QAX576 in patients with Eosinophilic Esophagitis [Internet]. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01022970?type=Intr&cond=Eosinophilic&draw=4>. Accessed on: 10/17/2020.
 44. ClinicalTrials.gov. Dose ranging study of RPC4046 in Eosinophilic Esophagitis [Internet]. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02098473?type=Intr&cond=Eosinophilic&draw=5>. Accessed on: 10/17/2020.
 45. Gann PH, Deaton RJ, McMahon N, Collins MH, Dellon ES, Hirano I, et al. An anti-IL-13 antibody reverses epithelial-mesenchymal transition biomarkers in eosinophilic esophagitis: Phase 2 trial results. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):367-76.
 46. ClinicalTrials.gov. Off label use of Infliximab in adult patients with severe Eosinophilic Esophagitis (IEE) [Internet]. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00523354?type=Intr&cond=Eosinophilic&draw=3>. Accessed on: 09/19/20210.
 47. Ko E, Chehade M. Biological Therapies for Eosinophilic Esophagitis: Where Do We Stand? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):205-16.
-

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

Corresponding author:
Igor Garcia Sanches de Souza
E-mail: igorsouza97@outlook.com

A especialidade de Alergia e Imunologia Clínica no Brasil: como começamos a segunda década do século XXI?

The specialty of Allergy and Clinical Immunology in Brazil: how do we start the second decade of the 21st century?

Luane Marques de Mello¹, Faradiba Sarquis Serpa², Álvaro Augusto Cruz³, Eduardo Costa Silva⁴, Eliane Miranda da Silva⁵, José Luiz Magalhães Rios⁶, Marilyn Urrutia-Pereira⁷, Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci⁹, Phelipe dos Santos Souza⁹, Yara Arruda Marques Mello¹⁰, Emanuel Sarinho¹¹, Norma de Paula M. Rubini¹², Joseane Chiabai¹³, Dirceu Solé¹⁴

RESUMO

Introdução: É necessário conhecer a situação de alergistas/imunologistas nos diferentes cenários de atuação, identificando perfis e eventuais dificuldades. O conhecimento destes dados poderá servir de subsídio para fomentar a implementação de políticas que garantam a integralidade na atenção à saúde do paciente com doenças alérgicas e erros inatos da imunidade (EI). **Objetivo:** Verificar o perfil dos especialistas em Alergia e Imunologia no Brasil, em relação ao local de atuação, acesso a exames, terapias e o impacto da pandemia COVID-19 sobre o seu exercício profissional. **Métodos:** Estudo descritivo-exploratório, com dados coletados por inquérito *on-line*, utilizando-se a fer-

ABSTRACT

Introduction: It is necessary to know the situation of allergists/immunologists in different scenarios of action, identifying profiles and possible difficulties. The knowledge of these data can serve as a subsidy to promote the implementation of policies that ensure comprehensive health care for patients with allergic diseases and inborn errors of immunity (IE). **Objective:** To verify the profile of specialists in Allergy and Immunology in Brazil, concerning the place of work, access to tests, therapies, and the impact of the pandemic on their professional practice. **Methods:** Descriptive-exploratory study, with data collected through an online survey, using the Google Forms tool. All compliant ASBAI

1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Departamento de Medicina Social - Ribeirão Preto, SP, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
2. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Departamento de Clínica Médica - Vitória, ES, Brasil. ASBAI, Diretora de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
3. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico - Salvador, BA, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde e Departamento Científico de Asma - São Paulo, SP, Brasil.
4. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina Interna - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde e Departamento Científico de Asma - São Paulo, SP, Brasil.
5. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Curso de Pós-graduação em Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
6. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Curso de Especialização em Alergia e Imunologia - Petrópolis, RJ, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
7. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pampa - Uruguaiana, RS, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
8. Hospital de Base, Departamento de Pediatria - Brasília, DF, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
9. Universidade do Vale do Itajaí - Itajaí, SC, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
10. Complexo Hospitalar Edmundo Vasconcelos, Serviço de Alergia e Imunologia Clínica. ABRASP, Departamento de Alergia - São Paulo, SP, Brasil. ASBAI, Comissão de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
11. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Pediatria - Recife, PE, Brasil. ASBAI, Presidente - Gestão 2021-22.
12. Escola de Medicina e Cirurgia da UFRJ. Disciplina de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ASBAI, Diretora Científica - São Paulo, SP, Brasil.
13. Universidade Federal do Espírito Santo, Dep. de Pediatria - Vitória, ES, Brasil. ASBAI, Dep. Científico de Alergia na Infância e na Adolescência e Comissão de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
14. Escola Paulista de Medicina, UNIFESP. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia. ASBAI, Diretor de Pesquisa - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 25/08/2021, aceito em: 03/09/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):395-408.

ramenta Google Forms. Todos os associados adimplentes da ASBAI foram convidados a participar. O questionário abordou aspectos sociodemográficos e profissionais. As informações foram analisadas no programa SPSS versão 20.0. **Resultados:** Quatrocentos e sessenta associados responderam ao questionário. Observou-se predomínio de mulheres (73%), com mediana de idade de 47 anos. A maioria dos participantes atua no setor privado (95%), e 47% no setor público. Aproximadamente 80% dos que atendem no setor público referiram ter acesso a algum exame diagnóstico para doenças alérgicas e EII. Apenas 35% dos especialistas do sistema público têm acesso a imunoterapia alérgica específica, contra 96% dos que atuam no setor privado. Já aos medicamentos imunobiológicos, 53% e 72% dos especialistas que atuam no serviço público e privado, respectivamente, referiram acesso. Mais de 60% dos associados participantes da pesquisa tiveram redução no número de consultas em pelo menos 50%, e 56% tem realizado atendimento por teleconsulta durante a pandemia de COVID-19. **Conclusão:** Os associados da ASBAI têm incorporado na sua prática clínica os avanços na terapia das doenças imunoalérgicas, mas vários métodos diagnósticos ainda são pouco acessíveis. A presença do especialista em Alergia e Imunologia no SUS, também precisa ser ampliada. A pandemia do coronavírus trouxe a discussão da telemedicina como um método de atendimento clínico em nossa especialidade.

Descritores: Alergia e Imunologia, assistência integral à saúde, telemedicina.

members were invited to participate. The questionnaire addressed sociodemographic and professional aspects. The information was analyzed using SPSS version 20.0. **Results:** Four hundred and sixty associates answered the questionnaire. Women were predominant (73%), and the median age was 47 years. Most participants work in the private sector (95%) and 47% in the public sector. Approximately 80% of those who work in the public sector reported having access to some diagnostic tests for allergic diseases and IEI. Only 35% of specialists in the public system have access to specific allergen immunotherapy, against 96% of those working in the private sector. As for immunobiological drugs, 53% and 72% of specialists working in the public and private service, respectively, reported access. More than 60% of the members participating in the survey had a reduction in the number of consultations by at least 50% and 56% have been assisted by teleconsultation during the Covid19 pandemic. **Conclusion:** ASBAI associates have incorporated advances in the therapy of immune allergic diseases into their clinical practice, but several diagnostic methods are still inaccessible. The presence of specialists in Allergy and Immunology in the Unified Health System (Sistema Único de Saúde - SUS) also needs to be expanded. The coronavirus pandemic brought the discussion of telemedicine as a method of clinical care practice in our specialty.

Keywords: Allergy and Immunology, comprehensive health care, telemedicine.

Introdução

O aumento da prevalência das doenças imunoalérgicas observado nas últimas décadas gerou o aumento da demanda por médicos especialistas qualificados, que atuem tanto no setor privado quanto no público, nos diferentes níveis de atenção à saúde, para atender às necessidades da população que sofre com condições alérgicas e imunológicas¹. Em paralelo a isso, os avanços que ocorreram nos procedimentos diagnósticos e o desenvolvimento de terapias alvo criaram a necessidade de capacitação contínua dos especialistas. Desta forma, revela-se de forma bem clara a importância da sociedade de especialidade atuar junto a diferentes esferas do cenário da saúde no Brasil, no sentido de melhorar o acesso ao diagnóstico e tratamento dessas condições, que afetam cerca de 30% da população.

Nesse contexto, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) tem como missão promover educação médica permanente e continuada, além de difundir os conhecimentos na área de Alergia e Imunologia, para fortalecer o exercício profissional da especialidade com excelência, tanto na esfera

pública quanto na privada². Os desafios para atingir o equilíbrio na distribuição dos profissionais e o acesso a exames diagnósticos e terapias, em um país de dimensão continental, são inúmeros. Assim sendo, é de fundamental importância conhecer a situação dos especialistas nos diferentes cenários de atuação, para que a ASBAI identifique as barreiras e fomenta políticas que garantam a integralidade na atenção à saúde do paciente com doenças alérgicas e erros inatos da imunidade (EII).

Para conhecer a situação dos especialistas em nível nacional, em 2017, a ASBAI realizou uma pesquisa sobre a atuação dos seus especialistas, que forneceu um panorama geral em relação ao local de atuação e disponibilidade de exames diagnósticos e imunoterapia. Naquela ocasião, os alergistas/imunologistas eram jovens na sua maioria, e estavam concentrados nos grandes centros. O acesso ao atendimento especializado em Alergia e Imunologia Clínica estava restrito a poucos serviços, geralmente universitários, dificultando a integralidade da assistência a pacientes acometidos por essas enfermidades,

especialmente os mais de 70% que dependem do SUS. Foram identificadas carências no acesso a vários exames diagnósticos e à imunoterapia específica com alérgenos, procedimento terapêutico exclusivo da especialidade³.

A COVID-19, declarada pandemia em março de 2020^{4,5}, vem impondo muitos desafios para o especialista, que precisou adotar as recomendações sanitárias para a contenção da disseminação do coronavírus em unidades de saúde, incluindo a redução de consultas e procedimentos eletivos, sem se ausentar da sua responsabilidade de prestar assistência de qualidade aos seus pacientes, dentro dos preceitos éticos nos quais a Medicina é pautada.

Passados cinco anos daquele estudo³ faz-se necessário atualizar as informações a respeito da atuação do especialista no Brasil. Sendo assim, o objetivo desta pesquisa foi verificar a situação atual dos especialistas em Alergia e Imunologia no Brasil em relação ao seu local de atuação, acesso a exames, terapias e o impacto causado pela pandemia de COVID-19 na assistência especializada.

Material e métodos

O estudo consistiu em inquérito *on-line*, de caráter descritivo-exploratório, realizado de março a maio de 2021. Foram convidados a participar todos os associados adimplentes da ASBAI. *E-mails* informando sobre a pesquisa e contendo *links* do Google Forms® e endereço de acesso ao questionário (questionarioasbai@gmail.com) foram enviados a todos os associados.

O questionário abordou aspectos sociodemográficos e profissionais em 34 questões de múltipla escolha e uma resposta aberta (Figura 1). Uma vez respondido, as informações foram eletrônica e automaticamente transferidas do Google Forms para uma planilha Microsoft Excel®. Ao final do período de coleta, um banco de dados contendo informações de todos os participantes da pesquisa, em formato Excel, foi transferido ao programa SPSS versão 20.0. Os dados foram checados quanto à duplicidade e consistência, assegurando a fidedignidade dos dados e confiabilidade dos resultados. Os dados foram catalogados como variáveis numéricas (idade em anos) e categóricas (todas as outras). Os dados foram analisados e os resultados são apresentados como frequências simples sob a forma de tabelas e gráficos.

Resultados

Responderam ao questionário estruturado *on-line*, no período de março a maio de 2021, 460 associados, o que corresponde a 25% do total de associados adimplentes da ASBAI (N = 1.848). A análise das respostas mostrou taxa de conclusão do questionário de 100%. A distribuição foi proporcionalmente semelhante ao número de associados por região (Tabela 1, Figura 2). A análise comparativa mostrou distribuição heterogênea dos especialistas considerando-se as regiões brasileiras, entretanto ela foi similar à de todos os associados adimplentes da ASBAI em 2021 (Tabela 1).

Com relação ao perfil demográfico, observou-se predomínio de mulheres entre os participantes da pesquisa (336/460; 73%). A idade variou de 27 a 82 anos (média = 47,9; mediana = 47) e 56,4% dos especialistas referiram ter menos de 50 anos de idade. A distribuição dos participantes por gênero e faixa etária é apresentada na Figura 3.

Em relação à área principal de atuação, verificamos que mais de 90% dos associados participantes tem a Alergia e Imunologia como especialidade principal, seguidos por 36,3% que somam a Pediatria (Tabela 2). Apesar disso, apenas 14,6% restringem os seus atendimentos a pacientes pediátricos (Tabela 2). Atuam no setor público, como especialistas, 47,2% dos que participaram da pesquisa e no setor privado, 95% (Tabela 2). A distribuição do local de atuação, por faixa etária, é vista na Figura 4.

Tabela 1

Distribuição dos especialistas que responderam ao questionário e dos associados ASBAI, por regiões geográficas brasileiras

	Amostra* (n = 460) n (%)	Associados ASBAI (n = 1.848) %
Norte	17 (3,7)	4,4
Nordeste	73 (15,9)	15,0
Centro-Oeste	44 (9,5)	7,7
Sudeste	280 (60,9)	63,1
Sul	46 (10,0)	9,7

*Qui-quadrado, p < 0,001.

1.Sexo:	Masculino Feminino
2.Idade (anos completos):	<input type="text"/>
3.Cidade de residência:	<input type="text"/>
4.Estado de residência:	<input type="text"/>
5.Especialidade principal de atuação (pode marcar mais de uma opção):	Alergia/Imunologia Pediatría Clínica Médica Saúde da Família Outra:
6.Qual a faixa etária dos seus pacientes considerando a área de atuação Alergia/Imunologia?	Crianças e adolescentes Todas as faixas etárias Adolescentes e adultos Adultos
7.Atua como alergista no serviço público?	Não Sim
8.Qual o local que você atua como alergista no serviço público? (assinale quantas necessárias)	Unidade Básica de Saúde Ambulatório de Hospital geral Ambulatório de Hospital Universitário (ensino) Outro
9.Você atende pacientes com doenças alérgicas no serviço público?	Não Sim
10.Você atende pacientes com imunodeficiências ou com suspeita no serviço público?	Não Sim
11.Em qual local você atende pacientes com imunodeficiências (erros inatos da imunidade -EII) ou suspeita no serviço público?	Unidade Básica de Saúde Ambulatório de Hospital geral Ambulatório de Hospital Universitário (ensino) Outro
12.Você atende pacientes hospitalizados por doenças alérgicas no serviço público?	Não Sim
13.Você atende pacientes hospitalizados com doenças alérgicas no serviço privado?	Não Sim
14.Você atende pacientes hospitalizados com imunodeficiências (EII) no serviço público?	Não Sim
15.Você atende pacientes hospitalizados com imunodeficiências (EII) no serviço privado?	Não Sim
16.Você tem acesso a exames diagnósticos de alergia no serviço público em que atua?	Não Sim Não atuo no serviço público
17.Quais exames diagnósticos de alergia você tem acesso no serviço público? (assinale quantos necessários)	Testes cutâneos de leitura imediata Testes de contato Dosagem de IgE total Dosagem de IgE sérica específica Teste de provocação oral com alimentos Teste de provocação oral com fármacos Nenhum Não atuo no serviço público
18.Você tem acesso a exames diagnósticos para imunodeficiências (EII) no serviço público em que atua?	Não Sim Não atuo no serviço público
19. Quais exames diagnósticos para imunodeficiência (EII) tem acesso no serviço público? (assinale quantos necessários)	Dosagem de imunoglobulinas (G, A, M e E) séricas Dosagem de subclasses de IgG Anticorpos a antígenos vacinais (rubéola, pólio, entre outros) Anticorpos a antígenos polissacarídeos (pneumococos) Testes cutâneos de leitura tardia Imunofenotipagem e quantificação de linfócitos T (CD4, CD8) Imunofenotipagem e quantificação de linfócitos B (CD19, CD20) Imunofenotipagem de linfócitos NK (CD56) Avaliação de fagócitos (Rodamina) Complemento e frações Inibidor C1 quantitativo e qualitativo Triagem neonatal – TRECs/KRECs Outros Não atuo no serviço público

Figura 1

Questionário sobre a especialidade de Alergia e Imunologia nos diferentes níveis de atenção à saúde

20. Você tem acesso a imunoterapia no serviço público?	Não Sim Não atuo no serviço público
21. Você tem acesso a imunobiológicos para o tratamento de doenças imunoalérgicas para pacientes do serviço público?	Não Sim Não atuo no serviço público
22. Você já prescreveu imunobiológicos para o tratamento de doenças imunoalérgicas para pacientes do serviço público?	Não Sim Não atuo no serviço público
23. Para qual doença você já prescreveu imunobiológico no serviço público? (assinale quantas forem necessárias)	Asma Urticária Dermatite Atópica Rinossinusite crônica Imunodeficiência primária (EII) Nenhuma
24. Qual imunobiológico você tem acesso para os pacientes que atende no serviço público? (assinale quantos forem necessários)	Omalizumabe Dupilumabe Mepolizumabe Benralizumabe Imunoglobulina humana Outros Não atendo no serviço público Nenhum
25. Você atua no setor privado? *	Não Sim
26. Onde você atua no setor privado? (assinale quantas forem necessárias) *	Consultório Clínica multiespecialidades Hospital privado Ambulatório de serviço de saúde suplementar Não atuo no setor privado
27. Você prescreve imunoterapia no setor privado? *	Não Sim Não atuo no serviço privado
28. Você tem acesso a imunobiológicos para pacientes do setor privado?	Não Sim Não atuo no serviço privado Não tenho pacientes em uso
29. Para qual doença você já prescreveu imunobiológico no serviço privado? (assinale quantas forem necessárias)	Asma Dermatite Atópica Urticária Rinossinusite Crônica Imunodeficiência primária (EII) Outras indicações
30. Como o paciente que atende no serviço privado tem acesso ao tratamento com imunobiológicos? (assinale quantas forem necessárias)	Via operadora de saúde Recurso próprio Via Sistema Único de Saúde Judicialização Não tenho pacientes em uso
31. Qual o imunobiológico que você tem acesso pelas operadoras de saúde? (assinale quantos forem necessários)	Omalizumabe Dupilumabe Mepolizumabe Benralizumabe Imunoglobulina humana Outros Nenhum
32. A pandemia reduziu em qual percentual o número de consultas no consultório privado?	Não reduziu Reduziu abaixo de 25% Reduziu entre 25 e 50% Reduziu entre 50 e 75% Reduziu acima de 75% Não atendo no privado
33. Você está atendendo por Telemedicina?	Sim Não
34. Caso tivesse oportunidade, você gostaria de trabalhar no Sistema Único de Saúde? *	Não Sim Não tenho opinião formada Já trabalho no SUS
35. Deixe aqui seu comentário:	<input type="text"/>

Figura 1 (continuação)

Questionário sobre a especialidade de Alergia e Imunologia nos diferentes níveis de atenção à saúde

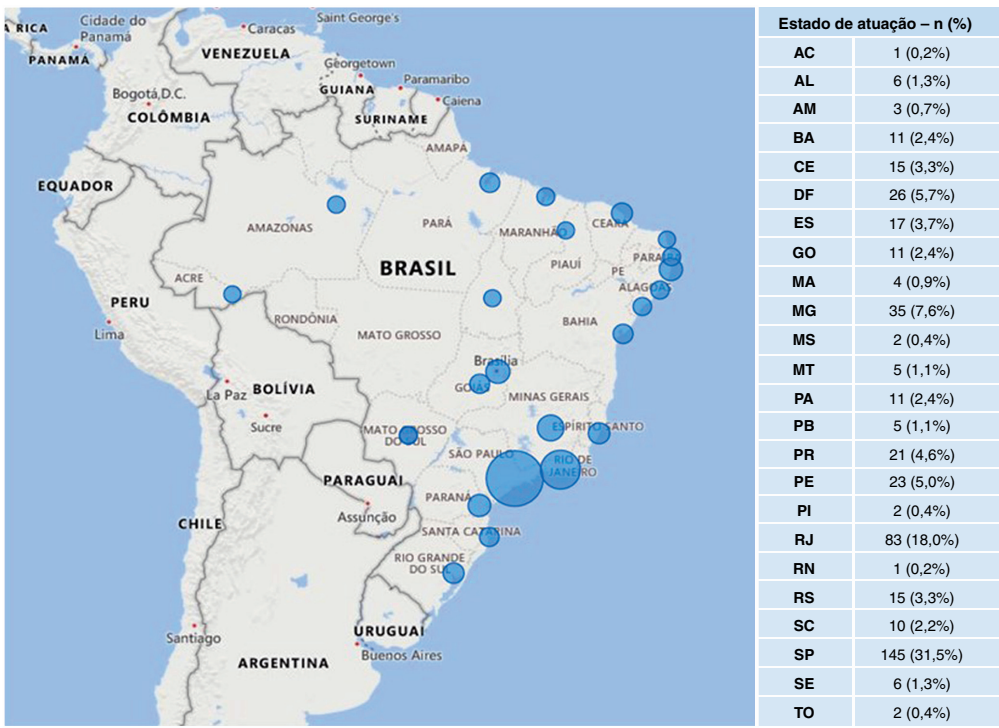


Figura 2
Distribuição dos participantes da pesquisa, de acordo com estado de moradia

Tabela 2
Distribuição dos especialistas segundo características sociodemográficas, especialidade principal de atuação, faixa etária dos pacientes e local de atuação

Característica	Total n = 460 (%)
Especialidade principal em que atua	
Alergia e Imunologia	449 (97,6)
Alergia, Imunologia e Pediatria	169 (36,7)
Alergia, Imunologia e Clínica médica	23 (5,0)
Alergia, Imunologia e Saúde da família	10 (2,2)
Outras	14 (3,0)
Faixa etária dos seus pacientes em Alergia e Imunologia	
Todas as faixas	373 (81,1)
Crianças e adolescentes	67 (14,6)
Adolescentes e adultos	21 (4,6)
Outras	32 (6,6)
Você atende doenças alérgicas no serviço público?	
Sim	256 (55,7)
Você atua no serviço privado?	
Sim	437 (95,0)

Entre os especialistas que trabalham no serviço público (256/460), verificamos que o principal local de atuação é em ambulatório de Hospital Universitário (49,6%). Já entre os que trabalham no setor privado (437/460), 89,7% o fazem em consultório particular e 27,2% em ambulatório de hospital privado (Tabela 3).

No setor público, 78,5% (201/259) dos especialistas atendem pacientes com diagnóstico ou suspeita de EII, 54,3% (139/256) atendem pacientes hospitalizados por doenças alérgicas, e 46,9% (139/256) atendem pacientes hospitalizados por EII. No setor privado, 53,1% (232/437) dos especialistas atendem

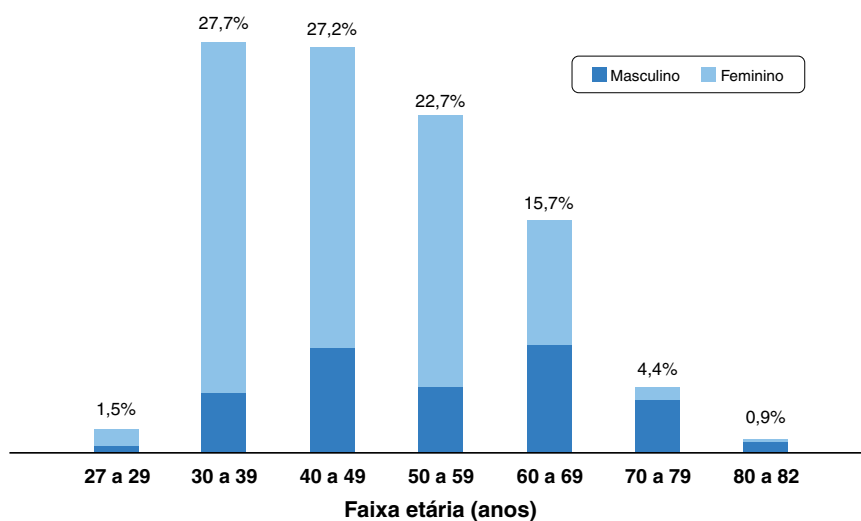


Figura 3

Distribuição dos participantes da pesquisa, de acordo com gênero e faixa etária

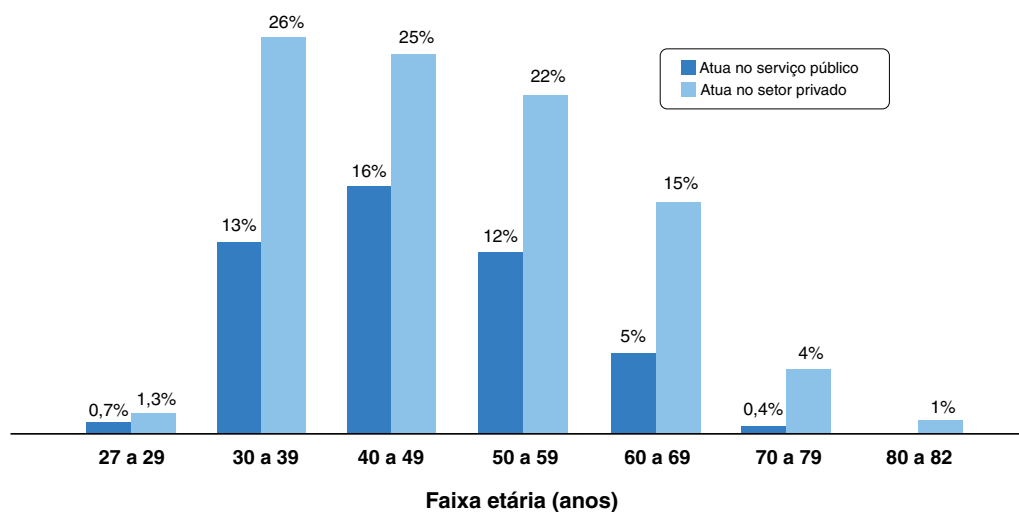


Figura 4

Distribuição dos participantes, segundo o local de atuação profissional, de acordo com a faixa etária

pacientes hospitalizados por doenças alérgicas, e 61,6% (269/437) atendem pacientes hospitalizados por EII (Tabela 3).

Aproximadamente 82% dos especialistas que atendem no setor público têm acesso a exames diagnósticos para doenças alérgicas (Tabela 4). Entre os exames, destacam-se a dosagem de Imunoglobulina E (IgE) sérica total (226/256; 88,3%), IgE sérica específica (163/256; 63,7%) e testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (135/256; 52,7%) (Tabela 4). Os testes de provocação com alimentos ou fármacos foram apontados por menos de 50% dos especialistas. Com relação aos exames para avaliar possível EII observamos que 80,1% (205/256) dos especialistas têm acesso a exames diagnósticos, com especial destaque para dosagem de imunoglobulinas séricas (225/256; 87,9%), anticorpos anti-antígenos vacinais (166/256; 64,8%), imunofenotipagem e quantificação de linfócitos T (155/256; 60,5%), dosagem do com-

plemento e frações (165/256; 64,4%) entre outros (Tabela 4).

Com relação à imunoterapia alérgeno específica (ITAE), no sistema público, apenas 35,5% (91/256) dos especialistas relatam ter acesso, contra 95,9% (419/437) dos que atuam no setor privado. Já aos agentes imunobiológicos, 52,7% (135/256) e 71,9% (314/437) dos especialistas que atuam no serviço público e privado, respectivamente, referem ter acesso. Entre os especialistas que atuam no serviço público, 61,3% (157/256) referem já terem prescrito pelo menos algum desses agentes (Tabela 5).

Quanto às doenças para as quais os medicamentos imunobiológicos têm sido prescritos pelos profissionais que atuam no serviço público, destacam-se, em ordem decrescente, urticária, EII, asma e dermatite atópica. Já no setor privado, as principais prescrições foram para urticária, dermatite atópica, asma e EII (Tabela 5).

Tabela 3

Distribuição dos especialistas segundo o local em que atuam: público ou privado

Especialista	Público n = 256 (%)	Privado n = 437 (%)
Local em que atua		
Unidade Básica de Saúde	27 (10,5)	–
Ambulatório de Hospital Geral	46 (18,0)	–
Ambulatório de Hospital Universitário	127 (49,6)	–
Consultório	–	392 (89,7)
Clínica multiespecialidade	–	96 (22,0)
Ambulatório de Hospital Privado	–	119 (27,2)
Ambulatório de Saúde Suplementar	–	30 (6,9)
Outro	96 (37,5)	–
Atende pacientes com Erros Inatos da Imunidade ou suspeita?		
	201 (78,5)	–
Atende pacientes hospitalizados com doenças alérgicas?		
	139 (54,3)	232 (53,1)
Atende pacientes hospitalizados com Erros Inatos da Imunidade?		
	120 (46,9)	269 (61,6)

Tabela 4

Distribuição dos especialistas, de acordo com a disponibilidade de exames subsidiários empregados na avaliação de pacientes com doenças imunoalérgicas, no setor público (n = 256)

Investigação laboratorial	n = 256 (%)
Acesso a exames diagnósticos de alergia?	
Sim	210 (82,0)
Tem acesso a quais exames?	
Testes cutâneos leitura imediata	135 (52,7)
Testes de contato	92 (35,9)
Dosagem IgE sérica total	226 (88,3)
Dosagem IgE sérica específica	163 (63,7)
Teste de provocação oral com alimentos	116 (45,3)
Teste de provocação oral com fármacos	103 (40,2)
Nenhum	23 (9,0)
Acesso a exames diagnósticos para Erros Inatos da Imunidade?	
Sim	205 (80,1)
Tem acesso a quais exames?	
Imunoglobulinas séricas (G, A, M e E)	225 (87,9)
Subclasses de IgG	94 (36,7)
Anticorpos antígenos vacinais (rubéola, pólio, outros)	166 (64,8)
Anticorpos a polissacarídes (pneumococos)	55 (21,5)
Testes cutâneos de leitura tardia	68 (26,3)
Imunofenotipagem de linfócitos T (CD4, CD8)	155 (60,5)
Imunofenotipagem de linfócitos B (CD16, CD20)	111 (43,4)
Imunofenotipagem de linfócitos NK (CD56)	87 (34,0)
Avaliação de fagócitos (dihidro-rodamina)	23 (9,0)
Complemento e frações	165 (64,4)
Inibidor de C1 qualitativo e quantitativo	73 (28,5)
Triagem neonatal – TRECs/KRECs	23 (9,0)
Outros	20 (7,8)

Omalizumabe e dupilumabe foram os imunobiológicos mais utilizados tanto no sistema público [142/256 (55,5%)] e [66/256 (25,8%)], quanto no setor privado [265/437 (60,6%) e [122/437 (27,9%)], respectivamente (Tabela 5). Com relação à imunoglobulina humana, 47,3% (121/256) dos especialistas do serviço público e 38,9% do setor privado (170/437) relataram a sua utilização (Tabela 5). Quanto ao acesso dos pacientes aos imunobiológicos no setor

privado, as operadoras de saúde (245/316; 77,5%) e a judicialização (253/316; 80,1%) têm sido as vias de acesso mais frequentemente utilizadas (Tabela 5).

Verificamos, entre os especialistas participantes da pesquisa, que quando inquiridos a respeito dos transtornos causados pela pandemia no atendimento privado, mais de 60% deles tiveram redução no número de consultas em pelo menos 50%, e 56% têm feito atendimento por teleconsulta. Outro dado

relevante foi que aproximadamente metade dos especialistas que responderam ao questionário atua no serviço público, e que 29,5% dos que não atuam, gostariam de fazê-lo (Figura 5).

Discussão

A trajetória da especialidade de Alergia e Imunologia Clínica no Brasil se confunde com a própria história da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia². A entidade surgiu a partir da união

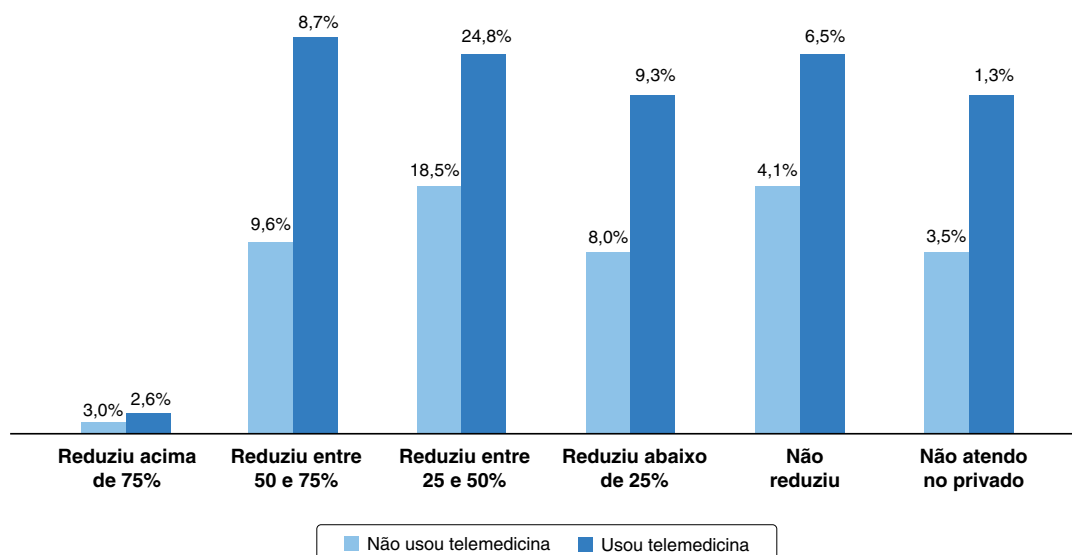
bem-sucedida de duas sociedades científicas pré-existentes com o objetivo de congregar esforços para o fortalecimento da especialidade no país. Por apresentarem objetivos científicos comuns, em 18 de novembro de 1971 foi discutida e aprovada a fusão da Sociedade Brasileira de Alergia (RJ/1946) e da Sociedade de Investigação em Alergia e Imunologia (SP/1960), que se concretizou no ano seguinte, em 1972, dando origem à Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia (SBAI). Em 2005 a SBAI se trans-

Tabela 5

Acesso à imunoterapia alérgeno específica e agentes biológicos para pacientes dos setores públicos e privados, segundo respostas dos especialistas

Variável	Público n = 256 (%)	Privado n = 437 (%)
Acesso à Imunoterapia?		
Sim	91 (35,5)	419 (95,9)
Acesso a imunobiológicos?		
Sim	135 (52,7)	314 (71,9)
Já prescreveu imunobiológicos?		
Sim	157 (61,3)	–
Para quais doenças prescreveu imunobiológicos?		
Asma	88 (34,4)	188 (40,9%)
Urticária	119 (46,5)	259 (56,3%)
Dermatite atópica	74 (28,9)	195 (42,4%)
EII	97 (37,9)	52 (11,3%)
Quais imunobiológicos você tem acesso?		
Omalizumabe	142 (55,5)	265 (60,6)
Dupilumabe	66 (25,8)	122 (27,9)
Mepolizumabe	14 (5,5)	24 (5,5)
Benralizumabe	–	23 (5,3)
Imunoglobulina humana	121 (47,3)	170 (38,9)
Outros	31 (12,1)	13 (3,0)
Nenhum	43 (16,8)	128 (29,3)
No setor privado como tem acesso a imunobiológicos? *		
Sistema Único de Saúde	–	82 (25,9)
Via Operadora de Saúde	–	245 (77,5)
Judicialização	–	253 (80,1)
Recurso próprio	–	58 (18,4)
Não tenho paciente em uso	–	121 (38,3)

* Considerando apenas os que prescreveram (n = 316).

**Figura 5**

Distribuição dos participantes (n = 460) segundo a redução das consultas em consultório privado e a opção por atendimento por telemedicina

formou em associação e passou a ser denominada Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI). Anos depois, nova mudança aconteceu, e passou a ser denominada Associação Brasileira de Alergia e Imunologia em 2013⁶.

No início dos anos 1970, a criação da subespecialidade de Alergia Pediátrica representou outro importante marco na história da especialidade no Brasil, mudando definitivamente a vida de inúmeras crianças com doenças alérgicas e imunológicas, pela melhoria da qualidade da assistência e da formação profissional⁷.

E, desde então, a ASBAI vem se desenvolvendo e expandindo, por meio de ações voltadas à educação permanente e continuada do associado, valorização do especialista e defesa profissional. Hoje, às portas da comemoração dos seus 50 anos de existência, a especialidade de Alergia e Imunologia se encontra na sua posição de maior destaque e representatividade no cenário nacional e internacional, mais notadamente, na América Latina. Entretanto, apesar das várias conquistas já alcançadas, ainda há muito a ser realizado.

No contexto internacional, a especialidade vem passando por desafios, como a indisponibilidade

de especialistas para atender às demandas em diferentes locais, as limitações impostas pelo seu reconhecimento apenas como subespecialidade em alguns países e a redução do tempo de treinamento de novos especialistas, abrindo caminho para a fragilização da especialidade⁸.

Os resultados do presente estudo trouxeram informações relevantes a respeito do perfil do especialista em Alergia e Imunologia brasileiro na atualidade. A taxa de conclusão do questionário estruturado foi de 100%, significando que todos os participantes que iniciaram a pesquisa a completaram adequadamente. Com relação à taxa de resposta, embora tenha alcançado 25%, esta porcentagem está dentro do esperado para a estratégia de pesquisa adotada. Além disto, a amostra estudada representa adequadamente a população alvo, o que minimiza o risco de viés de não-resposta, garantindo a confiabilidade dos resultados⁹. Ao verificarmos as taxas de resposta, observamos aumento de 5% neste estudo quando comparada à do estudo anteriormente realizado³.

Os resultados mostraram que os alergistas/imunologistas brasileiros são jovens, em sua maioria mulheres e mais concentrados na região Sudeste do país, sendo São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais

os três estados com o maior número de especialistas. Este dado é concordante com os do estudo anterior e mostra não ter havido mudança no perfil demográfico da população de especialistas nos últimos anos³.

A especialidade continua atraindo mais jovens a cada ano, em início de carreira, o que pode explicar a média de idade mantida em relação ao estudo anterior³. A distribuição dos profissionais no território ainda é heterogênea, estando ausentes em várias cidades do país, o que resulta em relação especialista/paciente desigual entre as regiões. Em consequência disto, o acesso dos pacientes com doenças alérgicas e imunológicas à assistência adequada pode ser bastante comprometido e limitado a algumas localidades do país, gerando custos maiores.

A disseminação de informações a respeito das doenças alérgicas e da importância da atenção especializada na abordagem dos pacientes; a qualificação profissional por programas de matriciamento a profissionais médicos de outras especialidades, especialmente, os da Atenção Primária; o suporte especializado via telemedicina para profissionais não especialistas de localidades distantes; além do incentivo à criação de novas Regionais da ASBAI, são estratégias que vêm sendo discutidas e implementadas com a finalidade de divulgar e expandir a especialidade pelo território brasileiro.

As doenças alérgicas e os EII, anteriormente denominados imunodeficiências primárias, frequentemente impactam de forma negativa a vida do paciente e sua família, seja pela prevalência elevada de algumas delas ou pela alta carga decorrente da morbimortalidade associada a este grupo de doenças. Isto gera uma demanda por atenção especializada para atender as necessidades em saúde de crianças e adultos acometidos por condições imunoalérgicas, o que, por sua vez, torna imperiosa não só a formação de profissional especialista em Alergia e Imunologia com habilidades e competências adequadas, como também a facilitação ao acesso a este tipo de cuidado especializado⁷. Isto pode ser alcançado por meio de programas de incentivo à migração e fixação do profissional em localidades carentes de especialista, desde que haja condições adequadas para o exercício da especialidade.

Outra questão importante é a necessidade da presença do especialista em todos os níveis da rede de atenção à saúde, o que poderia ser alcançado pela realização de concursos públicos voltados à área de Alergia e Imunologia. Maior inserção do especialista também é bastante aguardada nos cursos

de graduação de Medicina, onde contribuiriam para a formação de um perfil de egressos mais preparados para reconhecer e manejar as doenças alérgicas mais frequentes. A inserção e o fortalecimento de conteúdos programáticos relativos às doenças alérgicas e imunodeficiências no currículo médico são fundamentais para a divulgação da especialidade entre os graduandos, despertando vocações, ao lado da implementação dos cursos de pós-graduação e pesquisa científica na área de Alergia e Imunologia.

O presente estudo mostrou que a grande maioria dos participantes da pesquisa atua como alergista/imunologista, preferencialmente no setor privado e atende pacientes de todas as faixas etárias. Embora o local de atuação do alergista/imunologista seja predominantemente nos consultórios particulares, mais da metade destes informou atuar no serviço público, o que significa uma tendência para maior equidade de acesso à atenção especializada. Entretanto, ao se verificar o principal local de atuação no serviço público, quase a totalidade informou ser em ambulatórios de Hospitais Universitários, o que significa que o especialista está concentrado nos serviços de alta complexidade do SUS. Como estes são serviços de acesso regulado, isto é, não são do tipo “porta aberta”, o fluxo depende do sistema de regulação loco-regional. Assim, a jornada do paciente para chegar até o especialista depende de uma rede de atenção à saúde bem organizada, onde todos pontos de serviços (unidades de atenção primária, unidades de atenção especializada, hospitais de alta complexidade e prestadores de serviços, como por exemplo as unidades de serviços diagnósticos) atuem de forma coordenada e onde o sistema de regulação funcione adequadamente, aspectos que dependem diretamente da gestão local do SUS. As dificuldades encontradas na jornada dos pacientes com doenças alérgicas graves e EII podem resultar em atraso diagnóstico, danos irreversíveis à saúde e óbito. Assim, é necessário fomentar essa discussão junto aos gestores locais, o que pode otimizar os fluxos e o acesso a nossa especialidade.

Ao se avaliar o tipo de assistência, tanto os que atuam no setor privado quanto os que atuam no SUS prestam cuidados a pacientes hospitalizados por doenças alérgicas e EII, revelando o nível de complexidade elevada que os especialistas assistem em qualquer setor a que estejam vinculados. Neste sentido, estratégias de educação permanente e continuada são imprescindíveis para garantir a atualização dos profissionais especialistas.

Entretanto, a qualidade da atenção prestada não depende apenas das habilidades e competências do especialista. Também depende dos recursos diagnósticos e terapêuticos disponibilizados pelos diferentes setores, sejam eles públicos ou privados. O presente estudo identificou que cerca de 80% dos especialistas têm acesso a exames complementares, especialmente laboratoriais, para o diagnóstico tanto das doenças alérgicas como dos EII em ambos os setores. Com relação aos testes *in vivo*, o Teste Cutâneo de Leitura Imediata foi citado como o mais disponibilizado aos especialistas no SUS, enquanto o Teste de Contato foi o menos disponível, comprometendo a abordagem adequada dos quadros suspeitos de dermatite de contato, diferentemente do estudo anterior, onde 45,6% dos participantes referiram ter acesso a este teste epicutâneo³.

Da mesma forma, os exames para avaliação da resposta mediada por anticorpos e o sistema complemento foram os mais frequentemente mencionados como exames disponíveis para a investigação dos quadros suspeitos de EII no atual estudo, concordando com os dados do estudo anterior³. Com relação à (ITAE), a sua disponibilização no SUS é referida como sendo três vezes menor do que nos serviços privados, indicando a desigualdade de acesso a este importante recurso terapêutico exclusivo da especialidade de Alergia.

Quanto aos imunobiológicos, mesmo sendo opções recentes e de maior custo, os dados do presente estudo revelam que mais de 60% dos especialistas referem já terem prescrito para os pacientes com doenças alérgicas e EII, tanto no serviço público quanto no privado. Isso sugere que os profissionais brasileiros estão atentos às rápidas mudanças nos protocolos clínicos e às novas opções terapêuticas para seus pacientes. O omalizumabe, que foi aprovado pela ANVISA há mais de 10 anos para asma grave e, posteriormente, para urticária crônica espontânea (UCE); o dupilumabe, aprovado mais recentemente para dermatite atópica, asma e rinosinusite crônica (RSC) com pólipos nasais; e a imunoglobulina humana intravenosa para os EII, foram os mais prescritos. A urticária, a asma, a dermatite atópica e os EII foram as indicações mais frequentemente citadas pelos especialistas para o grupo dos biológicos. Estes medicamentos vieram preencher uma lacuna e resolver uma demanda gerada pela UCE não responsiva aos anti-histamínicos e pelos quadros graves de asma, dermatite atópica e RSC com pólipos nasais, consolidando esta nova era da Medicina personalizada e dos

esquemas terapêuticos individualizados. Por serem, em geral, de custo elevado, poucos pacientes, para os quais os imunobiológicos são indicados, conseguem utilizá-los. Assim, o uso destes produtos pela maioria dos pacientes depende da disponibilização subsidiada. A judicialização e o custeio via operadoras de saúde são as formas de acesso mais frequentemente relatadas pelos participantes da pesquisa.

Recentemente, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de asma foi atualizado e passou a contemplar dois imunobiológicos para o tratamento da asma grave. Além disso, uma nova resolução da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) foi publicada, atualizando o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, tornando obrigatória a cobertura assistencial pelos planos privados de assistência à saúde de uma série de procedimentos, inclusive a terapia imunobiológica endovenosa, intramuscular ou subcutânea, desde que adequadamente orientada por Diretriz¹⁰. Estas medidas representam uma grande conquista, garantindo ao paciente melhor qualidade de vida, pela oportunidade de acesso a medicamentos eficazes e seguros para o tratamento de formas graves de algumas doenças alérgicas e imunológicas¹⁰.

De modo diferente, apesar de ser um recurso terapêutico muito conhecido, indicado no tratamento de reposição de anticorpos nos EII em que há problemas de imunidade humoral e no controle de várias doenças inflamatórias e imunológicas, a imunoglobulina humana (IgHum) tem sido menos utilizada, segundo dados dos participantes da pesquisa. É o segundo em frequência. Uma possível explicação para esta diferença é a menor prevalência de EII na população em comparação às doenças alérgicas, e menor número de especialistas e serviços dedicados ao tratamento destas condições em comparação à prevalência das doenças alérgicas, para as quais os imunobiológicos são indicados e os locais que os disponibilizam. Estimular os jovens especialistas a atuarem também com os EII pode contribuir para a mudança desse cenário.

A menor utilização de IgHum talvez seja também decorrente do comprometimento da sua produção. A IgHum é um concentrado de IgG extraído do plasma humano, dependente da doação de sangue, que sofreu grande redução no número de doações de sangue por causa da pandemia de COVID-19. No Brasil este cenário é ainda mais preocupante porque não há produção nacional do produto, o que nos torna dependentes de produtos importados para atender a

demanda local. A preocupação com a possibilidade de desabastecimento do produto em nível que interfira no tratamento dos pacientes com EII preocupa os especialistas e tem estimulado discussões sobre o assunto.

A pandemia de COVID-19 também afetou, de forma importante, a rotina dos alergistas/imunologistas. Aproximadamente 60% dos especialistas informaram diminuição dos atendimentos em mais de 50%, chegando em alguns casos à redução de mais de 75%. Entretanto, mais da metade dos profissionais afetados informaram utilizar, de modo muito oportuno, o recurso da telemedicina como forma de reduzir tanto o impacto financeiro negativo, quanto manter a continuidade do cuidado especializado ao paciente que estava cumprindo as recomendações das autoridades sanitárias nacionais e internacionais de isolamento social¹¹. A pandemia parece ter consolidado o papel essencial da conectividade em diversos setores, como na Medicina, e ao que tudo indica, consultas por telemedicina passarão a ser uma opção importante para os cuidados de saúde das pessoas.

No presente momento, a ASBAI, tem tido como mote apoiar o associado e oferecer alternativas que garantam a sua educação continuada, oferecendo informação com conteúdo atualizado e relevante. O modelo *on-line* tem possibilitado maior acesso dos especialistas à informação e deverá ter impacto na prática diária do especialista.

Em conclusão, os associados da ASBAI têm acompanhado o franco crescimento da especialidade de Alergia e Imunologia, procurando incorporar as novas terapias propostas na prática clínica. O acesso a exames vem se ampliando, mas a investigação de alergia alimentar e à fármacos, que dependem de testes de provocação oral, e vários exames para investigação de EII precisam de políticas de saúde que viabilizem a sua incorporação nos serviços, o que na saúde suplementar, inclui formas de remuneração adequadas a complexidade e risco desses procedimentos. A ASBAI tem se empenhado e participado ativamente dos processos de incorporação de novas tecnologias em saúde na saúde pública e privada, através dos canais disponíveis, incluindo a atualização do Rol de Procedimentos da ANS e consultas públicas da CONITEC – Ministério da Saúde. Além disso, ainda é necessário sensibilizar as autoridades governamentais para ampliação da atenção à saúde de pacientes com doenças alérgicas e imunodeficiências no SUS. Concursos públicos especificamente criados para o especialista em Alergia e Imunologia é

o caminho definitivo para garantir acesso e cuidados de qualidade voltados a este público. Maior acesso aos recursos diagnósticos e terapêuticos específicos da área contribuiria para melhorar os cuidados aos pacientes de forma mais imediata.

A pandemia de COVID-19 impactou todo o setor da saúde, afetando o exercício da especialidade especialmente durante o período de restrição de atendimentos presenciais eletivos, mas trouxe à tona a discussão e acelerou o processo de incorporação da telemedicina na rotina dos especialistas.

Referências

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):12.
2. ASBAI. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia [site na Internet]. Disponível em: <https://asbai.org.br/missao-visao-e-valores/>. Acesso em: 14/08/2021.
3. Serpa FS, Urrutia-Pereira M, Costa E, Digesu RW, Guidacci MFRC, Cruz AS, et al. A especialidade de Alergia e Imunologia Clínica nos diferentes níveis de atenção à saúde no Brasil. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(3):335-43.
4. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 - March 2020 [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---march-2020>. Acesso em: 08/08/2021.
5. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
6. ASBAI. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia [site na Internet]. Disponível em: <https://asbai.org.br/historia/>. Acesso em: 06/08/2021.
7. Rosario-Filho NA, Jacob CM, Sole D, Condino-Neto A, Arruda LK, Costa-Carvalho BT, et al. Pediatric allergy and immunology in Brazil. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(4):402-9. doi: 10.1111/pai.12069.
8. Fyhrquist N, Werfel T, Bilò MB, Mülleneisen N, van Wijk G. The roadmap for the Allergy specialty and allergy care in Europe and adjacent countries. An EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9:3. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0245-z>.
9. Johnson TP, Wislar JS. Response rates and nonresponse errors in surveys. *JAMA.* 2012;307(17):1805-6. doi: 10.1001/jama.2012.3532.
10. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa N°465 de 24 de fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-normativa-rn-n-465-de-24-de-fevereiro-de-2021-306209339>. Acesso em: 08/08/2021.
11. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Recomendação N° 036, de 11 de maio de 2020. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/1163-recomendacao-a-o-n-036-de-11-de-maio-de-2020>. Acesso em: 08/08/2021.

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

Correspondência:
Luane Marques de Mello
E-mail: luane@fmrp.usp.br

Tradução e adaptação transcultural do questionário *Congestion Quantifier Five-Item* para o português brasileiro

Translation and cross-cultural adaptation of the Congestion Quantifier Five-Item questionnaire to Brazilian Portuguese

Carolina Stefany da Silva¹, Eduarda Lubambo Costa²

RESUMO

Introdução: A rinite alérgica (RA) é considerada a doença de maior prevalência entre as doenças respiratórias crônicas, e embora seja uma doença benigna, interfere na qualidade de vida dos indivíduos afetados, sendo a congestão nasal o sintoma mais incômodo relatado pelos pacientes. O questionário *Congestion Quantifier Five-Item* (CQ5), validado em inglês americano, foi desenvolvido para avaliar a gravidade e o impacto provocados pela congestão nasal em indivíduos adultos com RA. O presente estudo teve como objetivo traduzir e adaptar transculturalmente o questionário CQ5 para o português brasileiro e verificar se esta versão traduzida pode ser compreendida por indivíduos portadores de RA. **Métodos:** Seguindo as diretrizes da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), o questionário CQ5 foi traduzido e adaptado para o português do Brasil. Esta versão em português foi aplicada em voluntários com rinite alérgica juntamente com um questionário de compreensão. **Resultados:** As etapas de preparação, tradução direta, reconciliação, retrotradução, revisão da retrotradução, harmonização, análise cognitiva da tradução, revisão dos resultados da análise cognitiva e finalização, revisão, e relatório final propostas pela ISPOR foram realizadas. A versão final foi aplicada em 41 voluntários ($32,2 \pm 7,8$) com boa compreensão em todos os itens. **Conclusão:** O questionário CQ5 foi traduzido e adaptado para o português (Brasil) com boa compreensão em indivíduos com RA.

Descritores: Obstrução nasal, rinite alérgica, questionário de saúde do paciente.

Introdução

A rinite alérgica (RA) é definida como um distúrbio sintomático do nariz, induzido por uma inflamação mediada por imunoglobulina E (IgE) da mucosa de

ABSTRACT

Background: Allergic rhinitis (AR) is considered the most prevalent disease among chronic respiratory diseases, although it is a benign disease, could impact the quality of life of affected individuals, with nasal congestion being the most bothersome symptom reported by patients. Congestion Quantifier Five-Item (CQ5) questionnaire was validated in American English, and was developed to assess the severity and the impact of nasal congestion in adults with AR. The present study aimed to translate and to perform a cross-cultural adaptation of the CQ5 questionnaire to Brazilian Portuguese and to verify if this translated version can be understood by individuals with AR. **Methods:** Following the guidelines of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), CQ5 questionnaire was translated and adapted to Brazilian Portuguese. The Portuguese version was applied with a comprehension questionnaire to volunteers with allergic rhinitis. **Results:** These steps of: preparation; forward translation; reconciliation; back-translation; back-translation review; harmonization; cognitive debriefing; review cognitive debriefing results and finalization; proofreading; and final report proposed by ISPOR were carried out. The final version was applied in 41 volunteers ($32,2 \pm 7,8$) with good understanding of all items. **Conclusion:** The CQ5 questionnaire was translated, and cross-culturally adapted to Brazilian Portuguese with good understanding in individuals with AR.

Keywords: Nasal obstruction, allergic rhinitis, patient health questionnaire.

revestimento nasal¹. Os sintomas de rinite incluem rinorreia, congestão nasal, prurido nasal e espirros, que melhoram de forma espontânea ou com tratamen-

1. Instituto Pernambucano de Ensino Superior – Recife, PE, Brasil.

2. Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE, Brasil.

Submetido em: 30/07/2021, aceito em: 13/09/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):409-15.

to¹. As manifestações clínicas da RA ocorrem após a exposição do indivíduo suscetível a um alérgeno sensibilizante².

A rinite é considerada a doença de maior prevalência entre as doenças respiratórias crônicas, sendo considerada como um problema global de saúde pública³. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 400 milhões de pessoas no mundo sofram de RA⁴. Embora seja uma doença benigna, a RA interfere na qualidade de vida dos indivíduos afetados, com altos custos econômicos relacionados a cuidados em saúde^{5,6}.

Entre os sintomas da RA, a congestão nasal é o mais característico e incômodo⁷. Em geral, ocorre piora gradual da congestão nasal, que pode contribuir para fadiga diurna, sonolência, diminuição da produtividade e dificuldade de concentração na escola e no trabalho^{8,9}. Além disso, é um sintoma considerado como fator de risco para distúrbios respiratórios e distúrbios do sono, incluindo ronco e apneia obstrutiva¹⁰.

Para avaliar a congestão nasal de indivíduos com rinite alérgica, Stull e cols. (2007)¹¹ desenvolveram o questionário *Congestion Quantifier Seven-Item* (CQ7). Trata-se de um instrumento autoaplicável em que uma versão simplificada e com o mesmo objetivo foi criada pelos mesmos autores, o questionário *Congestion Quantifier Five-Item* (CQ5). O CQ5 foi validado para a população americana adulta e apresenta confiabilidade e responsividade semelhantes ao CQ7.

Esse instrumento auxilia os indivíduos a monitorizar a evolução de seus sintomas e norteia os profissionais de saúde em relação ao tratamento clínico e medicamentoso da RA. Para que o CQ5 possa ser aplicado no Brasil, é necessária a tradução de seus itens para o idioma local e a adaptação semântica e cultural com uma linguagem que possa ser compreendida pela população em geral. Portanto, o objetivo geral deste estudo é traduzir e adaptar transculturalmente o *Congestion Quantifier Five-Item* (CQ5) para o português do Brasil e verificar se esta versão traduzida pode ser compreendida por indivíduos portadores de RA.

Métodos

Trata-se de um estudo metodológico de tradução e adaptação transcultural do questionário CQ5 para o português do Brasil, que foi realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo

Cruz - PE, com parecer favorável (número 4.529.536). Além disso, a tradução e adaptação do questionário CQ5 foi autorizada pelo desenvolvedor da ferramenta, Dr. Donald Stull.

O processo de tradução e adaptação transcultural do CQ5 foi realizado conforme as recomendações da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR)¹² para tradução e adaptação cultural de medidas de resultados relatados pelo paciente (*Patient-Reported Outcomes* - PRO). A versão final foi aplicada em voluntários com rinite alérgica para verificar a compreensão do questionário CQ5.

Os itens do questionário CQ5 original foram mantidos em sigilo para preservação dos direitos autorais, uma vez que o artigo original não está disponível para o público em geral, apenas para assinantes. O estudo foi realizado na cidade do Recife (Pernambuco), entre agosto de 2020 e junho de 2021. A aplicação do questionário para análise cognitiva dos voluntários foi realizada em março de 2021.

Os participantes foram recrutados por meio de divulgação em meios eletrônicos de redes sociais. Foram incluídos indivíduos adultos, com idade entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de RA por especialista (alergologista ou pneumologista), de nacionalidade brasileira e alfabetizados, com nível de escolaridade mínimo de ensino fundamental completo e que aceitassem participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão aplicados foram: indivíduos com outras doenças do trato respiratório superior ou anormalidades estruturais nasais, como pólipos e desvio de septo, e distúrbios cognitivos ou doenças neurológicas que impossibilitassem a compreensão dos questionários.

A tradução e adaptação transcultural foram realizadas segundo as etapas da ISPOR¹², descritas a seguir.

(1) Preparação: foi realizado um contato inicial com o autor principal do questionário CQ5 solicitando autorização para uso.

(2) Tradução direta: após autorização do desenvolvedor e aprovação do projeto pelo CEP, foram realizadas duas traduções diretas do questionário do idioma de origem (inglês americano) para o idioma de destino (português brasileiro), realizadas de forma independente por duas tradutoras bilíngues, falantes

nativas do idioma português e fluentes no idioma inglês americano, sendo uma tradutora juramentada de inglês e uma pesquisadora convidada, profissional de saúde, mestre em Ciências da Saúde. As tradutoras foram previamente esclarecidas para que realizassem uma tradução com base no significado conceitual dos itens, capaz de serem compreendidos pela população a que se destinava e não uma tradução exclusivamente literal. As traduções foram desenvolvidas de forma independente sem que houvesse contato ou consulta entre as tradutoras.

(3) Reconciliação: as traduções produzidas pelas tradutoras foram comparadas para detectar possíveis divergências entre elas. Uma versão de tradução reconciliada foi elaborada pela pesquisadora e pela coordenadora do projeto, com contribuição da segunda tradutora, conforme previsto nas orientações da ISPOR.

(4) Retrotradução: a versão reconciliada foi submetida à retrotradução. Nesta etapa, a versão do questionário em português foi traduzida para o inglês americano por uma professora nativa dos Estados Unidos com fluência na língua portuguesa do Brasil. Esta tradutora não esteve envolvida em nenhuma das etapas anteriores.

(5) Revisão da retrotradução: a versão retrotraduzida foi revisada e disponibilizada para o autor do instrumento original para análise e este consentiu para o seguimento da pesquisa.

(6) Harmonização: a harmonização foi realizada pela pesquisadora e coordenadora do projeto que compararam a versão reconciliada e a retrotradução com o instrumento original com a finalidade de identificar diferenças conceituais entre o instrumento original e a versão traduzida. Após a finalização desta etapa, voluntários com rinite alérgica foram recrutados para responder ao questionário.

(7) Análise cognitiva: os participantes do estudo foram recrutados por meio de divulgação de um “folder” contendo informações básicas dos critérios de inclusão em mídias sociais. Os voluntários com rinite alérgica que se disponibilizaram a participar do estudo foram devidamente esclarecidos sobre a pesquisa e assinaram o TCLE. Os dados foram coletados presencialmente ou através do aplicativo multiplataforma de mensagens WhatsApp.

Inicialmente, foram coletados dados de identificação pessoal, idade, sexo, grau de escolaridade, tempo de diagnóstico de rinite alérgica, prática de atividade física regular (definida por prática de atividade física

igual ou superior a 3 vezes por semana) e medicamentos em uso para o tratamento de RA e de uso geral. Após a coleta de dados gerais, iniciou-se a análise cognitiva e os participantes responderam ao questionário CQ5, composto de cinco itens e cinco opções de respostas.

Para avaliar a compreensão dos participantes em relação a cada item do questionário CQ5, foi aplicado um questionário, denominado questionário de compreensão. As opções de respostas do questionário de compreensão continham as seguintes opções: “Compreendo bem”, “Compreendo pouco” e “Não compreendo” e a opção para sugestão por escrito de mudanças de palavras do CQ5. Apenas itens com compreensão superior a 80% seriam incluídos na versão final. Caso 20% dos participantes ou mais marcassem as opções “compreendo pouco” ou “não compreendo”, estes itens seriam reformulados e uma nova versão do questionário CQ5 seria reaplicada até atingir o nível de compreensão de 80%, previamente definido.

(8) Revisão dos resultados da análise cognitiva e finalização: os questionários preenchidos foram analisados e revisados.

(9 e 10) Revisão e relatório final: a pesquisadora e a coordenadora do projeto realizaram a revisão final do questionário para a correção de erros ortográficos ou gramaticais. Por fim, foi elaborado pela pesquisadora um relatório final com a descrição minuciosa de todas as etapas.

Os dados coletados foram organizados em um banco de dados utilizando o *software* Microsoft Office Excel 2016, com dupla entrada de dados e verificações frequentes para a correção de erros de digitação. Na análise estatística, foram empregadas estatística descritiva (média e desvio padrão) e distribuição de frequência dos dados coletados.

Resultados

O questionário CQ5 foi traduzido e adaptado para o português brasileiro conforme as recomendações da ISPOR. A Figura 1 apresenta as traduções diretas (Tradução 1 e Tradução 2), e a versão de reconciliação dos cinco itens do questionário CQ5.

A versão foi retrotraduzida e enviada para o desenvolvedor para revisão. Não foram apontados por ele, itens a serem modificados. Dessa forma, a versão final do questionário foi finalizada.

Após a versão final do questionário consolidada, o instrumento foi submetido a uma análise cognitiva em um grupo de 41 voluntários com rinite alérgica. A Tabela 1 apresenta as características clínicas da amostra.

Treze participantes responderam à pesquisa presencialmente, e 28 responderam por meio do aplicativo WhatsApp, no qual foram enviados todos os arquivos para leitura, conhecimento e preenchimento de dados e os arquivos reenviados após concluídos pelos participantes. Todos os participantes assinalaram “compreendo bem” para os itens 1, 2, 4 e 5, totalizando 100% de compreensão para estes itens. Em relação ao item 3, quatro participantes (correspondendo a 10% da amostra) assinalaram “compreendo

pouco”. Todos os itens foram respondidos por todos os participantes.

Dos quatro participantes que assinalaram “compreendo pouco”, um participante sugeriu uma modificação no item 3. A sugestão foi a remoção da preposição “de” no trecho “mesmo depois de assoá-lo” na frase “Com que frequência você teve dificuldade de limpar completamente o nariz, mesmo depois de assoá-lo diversas vezes?”.

O item 3 foi modificado para “Com que frequência você teve dificuldade para limpar completamente o nariz, mesmo após assoá-lo diversas vezes?”. A modificação do item foi incorporada à versão final do questionário, conforme mostra a Figura 2.

Item	Tradução 1	Tradução 2	Reconciliação
1	Com que frequência você teve entupimento, bloqueio ou congestão nasal?	Com que frequência você teve entupimento, obstrução ou congestão nasal?	Com que frequência você teve entupimento, obstrução ou congestão nasal?
2	Com que frequência você precisou respirar pela boca porque não conseguia respirar pelo nariz?	Com que frequência você teve que respirar pela boca porque não conseguia respirar pelo nariz?	Com que frequência você teve que respirar pela boca porque não conseguia respirar pelo nariz?
3	Com que frequência você teve dificuldade de limpar completamente o nariz, mesmo após assoá-lo diversas vezes?	Com que frequência você teve dificuldade para limpar completamente o nariz, mesmo após assoar repetidamente?	Com que frequência você teve dificuldade de limpar completamente o nariz, mesmo depois de assoá-lo diversas vezes?
4	Com que frequência você acordou de manhã com entupimento, bloqueio ou congestão nasal?	Com que frequência você acordou de manhã com entupimento, obstrução ou congestão nasal?	Com que frequência você acordou de manhã com entupimento, obstrução ou congestão nasal?
5	Com que frequência o seu sono foi afetado por causa de entupimento, bloqueio ou congestão nasal?	Com que frequência seu sono foi afetado em decorrência do entupimento, da obstrução ou da congestão nasal?	Com que frequência seu sono foi afetado em decorrência do entupimento, da obstrução ou da congestão nasal?
Escala de respostas	(0) Nenhuma vez, (1) poucas vezes, (2) algumas vezes, (3) quase o tempo todo, ou (4) o tempo todo.	(0) Nunca, (1) Um pouco, (2) Algumas vezes, (3) Na maioria das vezes, ou (4) Sempre.	(0) Nunca, (1) Poucas vezes, (2) Algumas vezes, (3) Na maioria das vezes, ou (4) Sempre.

Figura 1

Traduções 1 e 2 e versão de reconciliação do questionário CQ5

Tabela 1

Caracterização clínica da amostra

Variáveis	Avaliação n = 41
Idade (anos)	32,3 ± 7,8
Sexo	
Masculino	10 (24%)
Feminino	31 (76%)
Nível de escolaridade	
Ensino médio completo	09 (22%)
Ensino superior completo	18 (44%)
Especialização/ Pós-graduação	11 (27%)
Mestrado	03 (07%)
Diagnóstico de rinite alérgica (anos)	
Menos de 1 ano	00 (00%)
Entre 2 e 5 anos	07 (17%)
Entre 5 e 7 anos	07 (17%)
Mais de 10 anos	27 (66%)
Atividade física regular	
Sim	23 (56%)
Não	18 (44%)
Medicamentos para rinite alérgica	
Sim	32 (78%)
Não	09 (22%)
Outros medicamentos de utilização regular	
Sim	11 (27%)
Não	30 (73%)

Dados expressos em média ± desvio padrão ou em números absolutos (%).

Discussão

No presente estudo foi realizada a tradução e adaptação transcultural para a língua portuguesa do Brasil do questionário CQ5. Os voluntários adultos com RA que participaram do estudo relataram compreensão de todos os itens da versão em português.

Para realizar a tradução desta ferramenta, todas as etapas foram seguidas conforme as diretrizes propostas pela ISPOR com o objetivo de obter equivalência semântica e conceitual entre a versão original e a versão traduzida, garantindo a adaptação do

instrumento para a cultura local e a manutenção das propriedades psicométricas do questionário, visando a sua posterior validação¹².

As diretrizes de tradução e adaptação cultural da ISPOR recomendam o desenvolvimento de pelo menos duas traduções diretas, realizadas por dois tradutores independentes, evitando riscos de uma tradução que inclui o estilo próprio de escrita de um tradutor e reduzindo preferências de fala individuais^{12,13}. Desta forma, foram incluídas duas tradutoras para realização da tradução direta.

Os títulos traduzidos de forma independente para o português foram “Quantificador de Congestão com Cinco Perguntas (CQ5)” e “Cinco Itens do Quantificador de Congestão (CQ5)”. Optou-se por manter a segunda opção por ser considerada pela pesquisadora e coordenadora como mais fácil de ser compreendida. No trecho inicial em que consta as instruções do questionário foi feita a substituição “da semana passada” por “aos últimos 7 dias” para evitar interpretações entre os indivíduos em relação ao período que o questionário se referia.

Alguns itens, em particular os itens 1, 2, 4 e 5 exigiram uma discussão no processo de tradução, pois uma tradução literal do instrumento recomendaria a utilização de “bloqueio nasal”. Entretanto, essa expressão foi substituída por “obstrução nasal” (sugerido pela tradutora 2), já que esta expressão comum é mais utilizada no cotidiano brasileiro.

A palavra “bloqueio” é definida como “Ato ou efeito de bloquear” e “bloquear” significa “Impedir o movimento ou circulação de”, e “obstrução” é definido como “Impedimento parcial ou total, mecânico, devido a causas diversas, do livre trânsito da luz de órgão; oclusão.”¹⁴. Além disso, o DeCS/MeSH define “obstrução nasal” como: “Qualquer impedimento à passagem de ar para dentro ou para fora do nariz. A obstrução pode ser unilateral ou bilateral, e pode envolver qualquer parte da cavidade nasal”, sendo o descritor em inglês “nasal obstruction”^{15,16}. Neste caso, destaca-se que “bloqueio nasal” e “obstrução nasal” são termos sinônimos.

Uma revisão de literatura¹⁷ que incluiu 31 artigos com diferentes métodos para adaptação transcultural de questionários mostra que apesar da retrotradução ser uma etapa comumente usada, não há evidências convincentes de que esta etapa aprimora a versão no idioma de destino. No entanto, como o objetivo da retrotradução é controlar a qualidade da versão traduzida e se esta possui o mesmo significado quando

As perguntas a seguir referem-se aos últimos 7 dias. Para cada pergunta, selecione apenas uma resposta marcando a caixa apropriada.

1. Com que frequência você teve entupimento, obstrução ou congestão nasal?
(0) Nunca (1) Poucas vezes (2) Algumas vezes (3) Na maioria das vezes (4) Sempre

2. Com que frequência você teve que respirar pela boca porque não conseguia respirar pelo nariz?
(0) Nunca (1) Poucas vezes (2) Algumas vezes (3) Na maioria das vezes (4) Sempre

3. Com que frequência você teve dificuldade de limpar completamente o nariz, mesmo após assoá-lo diversas vezes?
(0) Nunca (1) Poucas vezes (2) Algumas vezes (3) Na maioria das vezes (4) Sempre

4. Com que frequência você acordou de manhã com entupimento, obstrução ou congestão nasal?
(0) Nunca (1) Poucas vezes (2) Algumas vezes (3) Na maioria das vezes (4) Sempre

5. Com que frequência seu sono foi afetado em decorrência do entupimento, da obstrução ou da congestão nasal?
(0) Nunca (1) Poucas vezes (2) Algumas vezes (3) Na maioria das vezes (4) Sempre

Figura 2

Questionário CQ5 traduzido para português do Brasil

traduzida novamente para o idioma original¹², a etapa foi incluída neste estudo e foi analisada pelo desenvolvedor do estudo com parecer satisfatório.

Entre as limitações, ressalta-se que este estudo não avaliou o grau de congestão nasal dos participantes para comparar com as informações fornecidas pelos voluntários por não se tratar do objetivo do estudo. Este trabalho também não foi destinado a avaliar a validade do questionário e as propriedades psicométricas de todos os seus itens.

O questionário CQ5 foi traduzido e adaptado transculturalmente para a língua portuguesa do Brasil e apresentou boa compreensão por indivíduos portadores de RA. Pesquisas futuras poderão avaliar as propriedades psicométricas e validar esta versão para ser utilizada na prática clínica em indivíduos com RA.

Agradecimento

Agradecemos ao Dr. Donald Stull pela autorização para uso do questionário.

Referências

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):147-334.
2. Corsico AG, De Amici M, Ronzoni V, Giunta V, Mennitti MC, Viscardi A, et al. Allergen-specific immunoglobulin E and allergic rhinitis severity. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8(1):1-4.
3. Prosserger J, Huber D, Grafetstätter C, Pichler C, Braunschmid H, Weisböck-Erdheim R, et al. Winter Exercise Reduces Allergic Airway Inflammation: A Randomized Controlled Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(11):2040.
4. Pawankar R, Canonica GW, ST Holgate ST, Lockey RF, Blaiss M. The WAO White Book on Allergy (Update 2013). [Internet]. Disponível em: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86):8-160.
6. Blaiss MS. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):375-80.
7. Stull DE, Meltzer EO, Krouse JH, Roberts L, Kim S, Frank L, et al. The congestion quantifier five-item test for nasal congestion: refinement of the congestion quantifier seven-item test. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(1):34-8.
8. Cao Y, Wu S, Zhang L, Yang Y, Cao S, Li Q. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13783.

9. Mengko SK, Soemantri RD, Juniati SH. Correlation between objective evaluation result of nasal congestion and life quality in patients with acute rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(3):1929-34.
10. Liu J, Zhang X, Zhao Y, Wang Y. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228533.
11. Stull DE, Krouse J, Meltzer EO, Roberts L, Kim S, Frank L, et al. Development and validation of the Congestion Quantifier seven-item test (CQ7): a screening tool for nasal congestion. *Value Health.* 2007;10(6):457-65.
12. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health.* 2005;8(2):94-104.
13. Hall DA, Zaragoza Domingo S, Hamdache LZ, Manchaiah V, Thammaiah S, Evans C, et al. A good practice guide for translating and adapting hearing-related questionnaires for different languages and cultures. *Int J Audiol.* 2018;57(3):161-75.
14. Ferreira ABH. *Dicionário Aurélio da língua portuguesa.* 5ª ed. Curitiba: Positivo; 2010. p. 2222.
15. Health Sciences Descriptors: DeCS [Internet]. 2017 ed. São Paulo (SP): BIREME / PAHO / WHO. 2017 [updated 2017 May 18; cited 2017 Jun 13]. Disponível em: <http://decs.bvsalud.org/l/homepagei.htm>.
16. United States National Library of Medicine. Medical Subject Heading [Internet]. Bethesda (MD): United States National Library of Medicine; 2016 [cited 2016 Mar 24]. Disponível em: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>.
17. Epstein J, Santo RM, Guillemin F. A review of guidelines for cross-cultural adaptation of questionnaires could not bring out a consensus. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(4):435-41.

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

Correspondência:
Carolina Stefany da Silva
E-mail: carolina-stefany@hotmail.com

Resposta ao dupilumabe na dermatite atópica grave sem uso prévio de imunossupressor sistêmico durante a pandemia de COVID-19

Response to dupilumab in severe atopic dermatitis without prior use of systemic immunosuppressive agents during the COVID-19 pandemic

Mara Morelo Rocha Felix^{1,2}, Laura Vidal da Cunha Moreira¹,
Ana Carolina de Moura Rocha Teixeira Miranda¹, Nathalia Mota Gomes Almeida¹

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por intenso prurido e eczema recorrente. Acomete principalmente a infância, mas tem se tornado bastante prevalente em adolescentes e até em adultos. Apesar de ser geralmente não fatal, apresenta uma carga psicossocial importante para os pacientes e seus familiares. O tratamento da DA envolve a hidratação cutânea e medicações anti-inflamatórias. Em casos graves, pode haver necessidade de terapia sistêmica com imunossupressores como ciclosporina, metotrexato e azatioprina. Mais recentemente, alguns imunobiológicos estão em desenvolvimento para controle da DA. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal com ação dupla anti-IL-4/IL-13, liberado para tratamento de crianças a partir de 6 anos com DA grave e adolescentes/adultos com DA moderada a grave. O objetivo deste artigo foi relatar uma série de casos de pacientes adolescentes e adultos com DA grave e sua resposta ao dupilumabe durante a pandemia do COVID-19. Trata-se de quatro pacientes (três do sexo feminino), com piora significativa da DA durante o ano de 2020. Todos tinham história de DA desde a infância, com exames complementares evidenciando sensibilização IgE-mediada para ácaros. Já haviam sido submetidos a diversos tratamentos tópicos e sistêmicos, inclusive a cursos de corticosteroides orais. Nenhum deles havia recebido imunossupressor sistêmico, porém estavam recusando este tipo de tratamento devido ao medo da pandemia. Todos apresentaram boa resposta ao dupilumabe, evidenciada pela redução do número de lesões cutâneas e prurido, com poucos efeitos colaterais. Dois pacientes apresentaram sintomas

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease characterized by intense itching and recurrent eczema. It mainly affects childhood but has become quite prevalent in adolescents and even adults. Despite being generally non-fatal, it has an important psychosocial burden for patients and their families. AD treatment involves skin hydration and anti-inflammatory medications. In severe cases, systemic therapy with immunosuppressive agents such as cyclosporine, methotrexate, and azathioprine may be necessary. More recently, some biologicals are being developed to control AD. Dupilumab is a monoclonal antibody with anti-IL-4/IL-13 dual-action, approved for the treatment of children from 6 years of age with severe AD and adolescents/adults with moderate to severe AD. This article aimed to report a case series of adolescent and adult patients with severe AD and their response to dupilumab during the COVID-19 pandemic. These are four patients (three female), with a significant worsening of AD during the year 2020. All had a history of AD since childhood, with complementary exams showing IgE-mediated sensitization to mites. They had already undergone several topical and systemic treatments, including courses on oral corticosteroids. None of them had received systemic immunosuppressive agents, but they were refusing this type of treatment due to fear of the pandemic. All had a good response to dupilumab, evidenced by a reduction in the number of skin lesions and pruritus, with few side effects. Two patients had symptoms suggestive of COVID-19 during treatment with dupilumab (one confirmed by PCR) with a good outcome. In conclusion, patients with severe AD have a great

1. Clínica de Alergia e Imunologia Alergolife - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina Geral - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

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

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):416-21.

sugestivos de COVID-19 durante o tratamento com dupilumabe (um com confirmação por PCR), com boa evolução. Concluindo, os pacientes com DA grave possuem grande impacto na qualidade de vida e, durante a pandemia de COVID-19, muitos apresentaram piora significativa do seu quadro dermatológico. Nesse contexto, o dupilumabe se mostrou uma opção terapêutica eficaz e segura para tratamento destes pacientes.

Descritores: Dermatite atópica, anticorpos monoclonais, imunossupressores, qualidade de vida, COVID-19.

impact on quality of life and, during the COVID-19 pandemic, many had a significant worsening of their dermatological condition. In this context, dupilumab proved to be an effective and safe therapeutic option for the treatment of these patients.

Keywords: Atopic dermatitis, monoclonal antibodies, immunosuppressive agents, quality of life, COVID-19.

Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por intenso prurido e eczema recorrente¹. Acomete principalmente a infância, mas tem se tornado bastante prevalente em adolescentes e até em adultos². Apesar de ser geralmente não fatal, apresenta uma carga psicossocial importante para os pacientes e seus familiares.

A gravidade da DA pode ser avaliada através de um escore denominado *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD)³. Este índice considera a extensão da doença, a gravidade da lesão e a presença de sintomas subjetivos, como prurido e a perda de sono. O SCORAD é uma medida objetiva que permite a avaliação do paciente ao longo do tempo e comparação entre diferentes estudos¹.

O impacto na qualidade de vida (QV) dos pacientes com DA pode ser aferido através de diversos instrumentos⁴. Um dos mais utilizados é o Questionário de Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI-BRA)⁵. Os riscos para a QV decorrentes da DA têm sido reconhecidos, mas esse impacto ainda é pouco explorado na população adulta⁶⁻⁸.

O tratamento da DA envolve a hidratação cutânea e medicações anti-inflamatórias⁴. Entre os anti-inflamatórios, os mais utilizados são os corticosteroides tópicos e os inibidores de calcineurina⁴. Em casos graves, pode haver necessidade de terapia sistêmica com imunossupressores como ciclosporina, metotrexato e azatioprina⁴. Mais recentemente, alguns imunobiológicos estão em desenvolvimento para controle da DA⁹. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal com ação dupla anti-IL-4/IL-13, liberado para tratamento de crianças a partir de 6 anos com DA grave e adolescentes/adultos com DA moderada a grave⁹.

O objetivo deste artigo foi relatar uma série de casos de pacientes adolescentes e adultos com DA grave e sua resposta ao dupilumabe durante a pandemia de COVID-19.

Relato de casos

Caso 1

I.B.P., 28 anos, masculino, com DA desde os 5 anos de idade. Apresentava asma parcialmente controlada em uso de terapia combinada (corticoide inalatório e beta-agonista de longa duração), rinite alérgica, alergia a camarão e à amoxicilina-clavulanato. Referia piora significativa das lesões cutâneas no ano de 2020. Estava em uso regular de bilastina (dose dobrada), corticoide tópico de potência moderada (mometasona), tacrolimus tópico nas pálpebras, hidratante cutâneo, além de uso frequente de antibióticos tópicos, sistêmicos e corticoides sistêmicos. Exames (22/09/2020): IgE total: 4588 KU/L; IgE específica para *Blomia tropicalis* > 100 KU/L; *Dermatophagoides pteronyssinus* > 100 KU/L; *Dermatophagoides farinae* > 100 KU/L; epitélio de cão 1,98 KU/L; epitélio de gato 0,16 KU/L; *Aspergillus fumigatus* 0,36 KU/L; camarão 48 KU/L. Foi aplicado o DLQI-BRA, totalizando 15 pontos de um máximo de 30 pontos, o que indica comprometimento elevado na qualidade de vida da paciente, e calculado o SCORAD inicial de 74 no dia 22/09/2020, o que indica uma dermatite grave. Já havia sido submetido à imunoterapia específica com ácaros em ocasiões anteriores. O paciente recusou-se a iniciar o tratamento com imunossupressor sistêmico por temer os efeitos colaterais dos medicamentos e alguma possível evolução mais grave da COVID-19 durante a pandemia. Considerando a gravidade do quadro da DA e o impacto na QV além da asma

parcialmente controlada, optou-se por iniciar dupilumabe em dezembro de 2020. O paciente retornou em 26/01/21, após 4 aplicações do dupilumabe, com SCORAD de 24,2 e melhora significativa do prurido. Em relação aos efeitos colaterais, relatou apenas eritema facial discreto ocasionalmente e prurido ocular. Mantém o uso de dupilumabe e está atualmente com a asma controlada em uso de terapia combinada. Teve suspeita de quadro de COVID-19 durante o uso de dupilumabe (sintomas sugestivos, além de contato intradomiciliar com PCR positivo), mas não colheu PCR. Teve boa evolução, sem necessidade de internação.

Caso 2

M.M.S.R., 19 anos, feminino, com DA desde os 6 meses de idade. Apresentava rinite, mas não possuía outras comorbidades alérgicas. Referia piora significativa das lesões cutâneas no ano de 2020. Estava em uso regular de bilastina (dose dobrada), corticoide tópico de potência moderada (mometasona), tacrolimus tópico nas pálpebras, hidratante cutâneo, além de uso frequente de antibióticos tópicos, sistêmicos e corticoides sistêmicos. Exames (11/08/2020): IgE total 5000 KU/L; IgE específica *Dermatophagoides pteronyssinus* > 100 KU/L; *Dermatophagoides farinae* > 100 KU/L. Foi aplicado o DLQI-BRA, totalizando 15 pontos de um máximo de 30 pontos, o que indica comprometimento elevado na qualidade de vida da paciente, e calculado o SCORAD inicial de 62,6 no dia 04/08/2020, o que indica uma dermatite grave. Já havia sido submetida à imunoterapia específica com ácaros em ocasiões anteriores. Recusou o uso de imunossupressor sistêmico devido aos possíveis efeitos colaterais. Optou-se por iniciar dupilumabe em janeiro de 2021 devido à gravidade do quadro e a QV da paciente, mesmo sem o uso de imunossupressores sistêmicos. A paciente retornou em 31/03/21, após 5 aplicações do dupilumabe, com SCORAD de 18,5, com melhora substancial do prurido cutâneo (cerca de 90%). Em junho de 2021, a paciente queixou-se de conjuntivite após a aplicação do dupilumabe, sendo prescrito colírio com lubrificantes e feito encaminhamento para Oftalmologia. Repetido o DLQI-BRA em agosto de 2021, totalizando 2 pontos.

Caso 3

M.S.S.A.A., 19 anos, feminino, com DA desde os 6 anos de idade, sem outras comorbidades alérgicas (asma, rinite ou alergia alimentar). Referia piora

significativa das lesões cutâneas no ano de 2020. Estava em uso regular de bilastina (dose dobrada), corticoide tópico de potência moderada (mometasona), hidratante cutâneo, além de uso frequente de antibióticos tópicos, sistêmicos e corticoides sistêmicos. Exames (12/11/2020): IgE total: 897 KU/L; IgE específica *Dermatophagoides pteronyssinus* 56,8 KU/L; *Dermatophagoides farinae* 54,8 KU/L; *Blomia tropicalis* 10,5 KU/L; formiga 4,7 KU/L; epitélio de cão; gato e fungos negativos. Foi aplicado o DLQI-BRA, totalizando 29 pontos de um máximo de 30 pontos, o que indica comprometimento muito grave na qualidade de vida da paciente, e calculado o SCORAD inicial de 83,5, o que indicava uma dermatite grave no dia 06/01/2021. Já havia sido submetida à imunoterapia específica com ácaros no ano de 2020, com piora das lesões, sendo suspensa após duas séries. Recusou o uso de imunossupressor sistêmico devido aos possíveis efeitos colaterais e medo de evoluir para um quadro de COVID-19 grave. Optou-se por iniciar dupilumabe devido à gravidade do quadro e o impacto na qualidade de vida da paciente, mesmo sem o uso de imunossupressores sistêmicos. A paciente retornou em 24/03/21, após quatro aplicações do dupilumabe, com SCORAD de 21. Apresentava muitas lesões hipertróficas residuais principalmente em membros inferiores, e estava buscando tratamento com a Dermatologia.

Caso 4

M.E.T.N.O., 16 anos, com DA desde os 2 meses de idade. Apresentava asma e rinite alérgica. Referia piora significativa das lesões cutâneas no ano de 2020. Estava em uso regular de fototerapia (sem resposta). Além disso, já utilizava bilastina (dose dobrada), corticoide tópico de potência moderada (mometasona) e hidratante cutâneo. Fazia uso frequente de antibióticos tópicos e sistêmicos e corticoides sistêmicos. Exames (17/12/2020): IgE total: 875 KU/L; (14/06/2018) IgE total 279 KU/L; IgE específica *Dermatophagoides pteronyssinus* 15,2 KU/L; *Dermatophagoides farinae* 7,31 KU/L; *Blomia tropicalis* 32,1 KU/L; formiga 1,13 KU/L; epitélio de cão e gato negativos. Foi aplicado o DLQI-BRA, totalizando 29 pontos de um máximo de 30 pontos, o que indicava comprometimento muito elevado na qualidade de vida da paciente, e calculado o SCORAD inicial de 76,3, o que indicava uma dermatite grave no dia 02/03/2021. Já havia sido submetida à imunoterapia específica com ácaros no ano de 2018, com piora das lesões, sendo suspensa. Recusou o uso de imunossupressor sistêmico

devido aos possíveis efeitos colaterais. Optou-se por iniciar dupilumabe devido à gravidade do quadro e o impacto na QV da paciente, mesmo sem o uso de imunossupressores sistêmicos. Iniciado dupilumabe em maio de 2021 com queda do SCORAD para 24,9 em agosto de 2021, como evidenciado nas Figuras 1, 2 e 3. Repetido o DLQI-BRA em agosto de 2021, totalizando 3 pontos. Teve quadro de COVID-19 leve em julho de 2021, confirmado por PCR, sem necessidade de ida à emergência ou internação. Refere que durante o quadro apresentou apenas odinofagia. Adiou a aplicação do dupilumabe devido ao quadro de COVID-19.

Discussão

Em todos os casos relatados houve piora significativa da DA durante o ano de 2020, coincidindo com o período da pandemia de COVID-19, ressaltando a importância do fator emocional como agravante dos casos de DA¹. Por outro lado, após o início do dupilumabe houve melhora substancial da QV dos pacientes, como evidenciado pelo DLQI-BRA⁴. Desse modo, percebe-se que a utilização de diferentes instrumentos pode ser útil para uma melhor aferição do impacto da DA na vida dos pacientes.

Outro aspecto importante é o longo tempo de evolução da doença, com quadro grave, todos com SCORAD acima de 50. O SCORAD é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliação da gravidade da

DA, pois considera a extensão da doença, a intensidade das lesões e a presença de sintomas subjetivos^{1,3}. Todos os pacientes tiveram melhora importante do SCORAD após o início do dupilumabe, tanto de critérios subjetivos, como prurido, como da intensidade e extensão das lesões. Outras ferramentas podem ser usadas para aferição da gravidade da DA, como o EASI e o IGA¹. Optamos por utilizar o SCORAD por ser o mais simples, com aferição através de aplicativo.



Figura 2

Caso 4: região poplíteia (antes do início do dupilumabe)



Figura 1

Caso 4: ombro esquerdo (antes do início do dupilumabe)



Figura 3

Caso 4: ombro esquerdo (depois do início do dupilumabe)

O uso frequente dos corticosteroides sistêmicos para controle das exacerbações da DA foi observado em todos os casos relatados, e é uma prática muito comum no nosso meio. Por outro lado, deve ser observado que aumenta o risco de infecções, além de efeitos colaterais graves, muitas vezes irreversíveis. Já foi demonstrado em metanálise (10 estudos, $n = 6.548$ pacientes) que o uso de corticosteroides em pacientes com pneumonia por Influenza esteve associado a maior mortalidade, maior tempo de estadia em unidade de terapia intensiva, e maior taxa de infecção secundária¹⁰. Assim, especialmente em tempos de pandemia de COVID-19, o uso de corticosteroide oral deve ser evitado, sempre fazendo-se redução gradual e lenta caso o paciente esteja com o uso prolongado, tomando-se cuidado para o risco de insuficiência adrenal na retirada abrupta.

Por último, merece destaque a discussão sobre o escalonamento das etapas de tratamento. A terapia tópica geralmente é suficiente para controle de pacientes com DA leve a moderada. Entretanto, nos casos moderados a graves, principalmente quando há doença refratária, pode haver necessidade de introdução de terapia com imunossupressores sistêmicos. A ciclosporina, a azatioprina, o metotrexato, e o micofenolato mofetil já demonstraram resultados positivos no tratamento de pacientes com DA grave. Por outro lado, são medicamentos que não podem ser utilizados por muito tempo, devido aos seus potenciais efeitos tóxicos. Além disso, muitos desses fármacos não são licenciados para uso na DA no Brasil e não são distribuídos de forma gratuita pela rede de saúde. O metotrexato e a ciclosporina estão entre os medicamentos mais utilizados, mas ambos são associados com aumento no risco de infecções. O registro BIOBADADERM (*Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Disease*) que incluiu 2.153 pacientes com psoríase mostrou uma taxa mais alta de infecção para ciclosporina *versus* metotrexato de 58%¹¹. Numa comparação de metotrexato ($n = 50$) *versus* ciclosporina ($n = 47$) em adultos com DA moderada a grave, as taxas de infecções foram 32% e 24%, respectivamente¹². Outra consideração é o potencial impacto desses imunossupressores na susceptibilidade/gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. Os pacientes da nossa série se recusaram a usar os imunossupressores por temer os efeitos colaterais. São efeitos que podem ser controlados e monitorados através de exames periódicos. Antes de se iniciar o uso deste tipo de medicação, necessitamos do consentimento dos pacientes. Os

benefícios *versus* riscos devem ser explicados, para que possamos tomar uma decisão compartilhada.

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal que inibe o IL-4 e o IL-13, por ligação às subunidades IL-4 α e IL-13 α -1 do receptor, inibindo a via de sinalização JAK-STAT¹³. Dessa forma, há uma redução da produção de citocinas de padrão Th2, IgE e melhora na função da barreira cutânea¹³. Foi o primeiro biológico aprovado para uso na DA, com eficácia comprovada em pacientes com DA moderada a grave, assim como observado nos nossos pacientes. Uma análise de sete ensaios clínicos randomizados mostrou que pacientes adultos com DA tratados com dupilumabe apresentaram menor risco de infecções graves, infecções cutâneas e infecções herpéticas (eczema herpeticum ou herpes zoster) comparados ao placebo¹⁴. Além disso, através do tratamento concomitante da asma, na teoria, haveria melhor evolução durante uma infecção na pandemia de COVID-19.

Os efeitos colaterais observados na nossa casuística foram conjuntivite e eritema facial. Esses efeitos são semelhantes aos descritos na literatura, e geralmente não impedem a continuidade do uso da medicação. A razão pela qual o dupilumabe causa conjuntivite ainda não é completamente conhecida¹³. De qualquer forma, permanece como uma opção terapêutica muito mais segura quando comparada aos imunossupressores sistêmicos, que podem levar à pancitopenia, hepatotoxicidade ou insuficiência renal¹³. É importante considerar que durante o tratamento com dupilumabe, há contraindicação para aplicação de vacinas com componentes vivos, mas pode-se aplicar vacinas de componentes inativados como as do SARS-CoV-2.

Existem poucos estudos sobre a evolução da COVID-19 em pacientes em uso de dupilumabe. Na nossa casuística, um paciente teve suspeita de infecção não confirmada e evoluiu bem, sem necessidade de internação. Outra paciente teve infecção confirmada também com boa evolução. Uma publicação recente mostrou uma série de 71 pacientes adultos com DA na Lombardia em uso de dupilumabe e apenas dois tiveram infecção confirmada por COVID-19 (um destes pacientes tinha comorbidades e precisou ser hospitalizado, mas não ficou com sequelas)¹⁵. Em Milão, entre 245 pacientes em uso de dupilumabe, apenas dois desenvolveram COVID-19 (sem complicações)¹⁶. Num estudo retrospectivo em Toronto, de 162 pacientes em uso de dupilumabe, apenas um teve que descontinuar o tratamento devido

a preocupações do paciente, mas não por causa de infecção¹⁷.

Concluindo, os pacientes com DA grave têm grande impacto na QV e, durante a pandemia de COVID-19, muitos apresentaram piora significativa do seu quadro dermatológico. Nesse contexto, o dupilumabe se mostrou uma opção terapêutica eficaz e segura para tratamento destes pacientes. Novos estudos são necessários para avaliação de segurança e eficácia de imunossupressores em comparação a imunobiológicos, como o dupilumabe, durante a pandemia de COVID-19.

Referências

- Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica – Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):131-56.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109-22.
- Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195(1):10-9.
- Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica – Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):157-82.
- Ludwig MW, Oliveira Mda S, Muller MC, Moraes JF. Quality of life and site of the lesion in dermatological patients. *An Bras Dermatol*. 2009;84(2):143-50.
- Alvarenga TM, Caldeira AP. Quality of life in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):415-20.
- Amaral CSF, March MFBP, Sant'Anna CC. Quality of life in children and teenagers with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):717-23.
- Campos ALB, Araújo FM, Santos MAL, Santos AAS, Pires CAA. Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida de pacientes pediátricos e seus responsáveis. *Revista Paulista de Pediatria [online]*. 2017;35(1):5-10.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):850-78.
- Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99.
- Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa JM, Vanaclocha F, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017;137(2):313-21.
- Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):562-9 e3.
- Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 May;11(5):467-74.
- Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaci D, de Bruin-Weller M, et al. Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;23(3):443-56.
- Rossi M, Rovati C, Arisi M, Soglia S, Calzavara-Pinton P. Management of adult patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab during COVID-19 pandemic: a single-center real-life experience. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13765.
- Ferrucci S, Romagnuolo M, Angileri L, Berti E, Tavecchio S. Safety of dupilumab in severe atopic dermatitis and infection of Covid-19: two case reports. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 e303-e304.
- Georgakopoulos JR, Yeung J. Patient-driven discontinuation of dupilumab during the COVID-19 pandemic in two academic hospital clinics at the University of Toronto. *J Cutan Med Surg*. 2020;24:422-3.

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

Correspondência:
Mara Morelo Rocha Felix
E-mail: maramorelo@gmail.com

Reativação da BCG após vacina contra COVID-19: relato de caso

BCG reactivation after COVID-19 vaccine: case report

Luis Felipe Ramos Berbel Angulski¹, Ana Laura Mendes Almeida¹,
Camila Alves Tonami¹, Jaime Olbrich Neto¹

RESUMO

A reativação da BCG pode ocorrer em diversos contextos: associada a quadros infecciosos, imunossupressão, autoimunidade e pós-vacinações. Além disso, especialmente em crianças abaixo de 5 anos de idade, deve ser valorizada como um achado presente em cerca de 50% dos casos de Doença de Kawasaki. Neste artigo, relatamos o primeiro caso publicado na literatura de uma paciente adulta jovem, a qual manifestou uma reativação de BCG após receber a primeira dose de vacina contra COVID-19 (AztraZeneca/Oxford/Biomanguinhos). Dentro das primeiras 24h após a administração da vacina, a paciente desenvolveu febre alta, sudorese, dor local, mialgia difusa e cefaleia. Após dois dias, iniciou eritema e endurecimento no local da cicatriz da vacina BCG. Ela tem como comorbidade a urticária crônica espontânea, porém estava assintomática sem crises há mais de 1 ano. Tem como antecedente familiar relevante o óbito materno por síndrome complexa de sobreposição de autoimunidade (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e síndrome do anticorpo antifosfolípide). Após ser medicada com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e corticoterapia tópica de moderada potência por 3 dias, houve resolução completa da reativação da BCG. A paciente, após 3 meses, recebeu a segunda dose da vacina e não manifestou nenhum sintoma. Acredita-se que a reativação da BCG ocorra devido a um mecanismo de reação cruzada entre HSP do indivíduo, elicitadas como mediadores da imunidade inata frente à inflamação vacinal, com alguns epítopos do *M. bovis*. Recomenda-se que seja investigada alguma condição imunossupressora ou autoimune nos pacientes que manifestem reativação da BCG, principalmente em adultos, na qual a doença de Kawasaki é bastante rara. As vacinas, incluindo as contra COVID-19, também podem desencadear o surgimento deste fenômeno imunológico ainda pouco compreendido.

Descritores: Vacina BCG, vacinas contra COVID-19, autoimunidade.

ABSTRACT

BCG reactivation can occur in different contexts: associated with infectious conditions, immunosuppression, autoimmunity and post-vaccinations. Also, especially in children below of 5 years of age, should be valued as a finding present in about 50% of cases of Kawasaki disease. In this article, we report the first case published in the literature of a young adult patient, who manifested a reactivation of BCG after receiving the first dose of vaccine against COVID-19 (AztraZeneca/Oxford/Biomanguinhos). Within the first 24 hours after the administration of the vaccine, the patient developed high fever, sweating, local pain, diffuse myalgia and headache. After 2 days, erythema and induration at the site of the BCG vaccine scar began. she has how comorbidity to chronic spontaneous urticaria, but she was asymptomatic without crises for more than 1 year. The relevant family history is maternal death due to the complex syndrome of autoimmunity overlap (systemic lupus erythematosus, Sjögrens syndrome, and anti-phospholipid antibody). After being medicated with NSAID and moderate topical corticosteroid therapy potency for 3 days, there was complete resolution of BCG reactivation. The patient, after 3 months, received the 2nd dose of the vaccine and had no symptoms. It is believed that the reactivation of BCG occurs due to a cross-reaction mechanism between the individuals HSP, elicited as mediators of innate immunity against vaccine inflammation, with some epitopes of *M. bovis*. It is recommended that any immunosuppressive or autoimmune condition be investigated in patients that manifest BCG reactivation, especially in adults, in which Kawasaki disease is quite rare. Vaccines, including those against COVID-19, can also trigger of this immunological phenomenon still poorly understood.

Keywords: BCG vaccine, COVID-19 vaccines, autoimmunity.

1. HCFMB - Unesp - Departamento de Pediatria - Botucatu, SP, Brasil.

Submetido em: 08/07/2021, aceito em: 20/09/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):422-5.

Introdução

A reativação da BCG consiste em um processo inflamatório localizado na região de administração da vacina (na região deltoidea direita), podendo se manifestar desde leve hiperemia local até reações mais exuberantes, com formação de eczema, ulceração com exsudação e crostas na pele. Este processo pode ocorrer temporalmente anos após a administração da BCG (no Brasil, ela é aplicada aos recém-nascidos logo ao nascimento). Algumas referências na literatura também a denominam de BCGite, apesar deste termo englobar mais comumente reações do tipo adenomegalia satélite.

Ela é descrita podendo ocorrer em vários contextos, como após quadros infecciosos, geralmente de etiologia viral (vias aéreas superiores ou gastroenterites, além de relatos publicados com sarampo e HHV-6), além de condições imunossupressoras (uso de fármacos imunossupressores, quimioterapia, infecção pelo HIV ou pós-transplantes). Também está descrita como um processo que ocorre após vacinações diversas e como um sinal clínico indicativo da doença de Kawasaki em cerca de 50% dos casos, apesar de não ser incluída nos critérios diagnósticos para esta doença.

Nesse artigo relatamos o primeiro caso publicado na literatura de uma paciente adulta jovem, a qual foi vacinada contra COVID-19 (AztraZeneca/Oxford) e desenvolveu uma reativação da BCG.

Relato de caso

Paciente de 23 anos, aluna de Medicina, recebeu a vacina contra COVID-19 e cerca de 12h após apresentou calafrios e ardência nos olhos, porém sem hiperemia ou secreção ocular. Após 2h do início do quadro, apresentou febre de 39,4 °C e sudorese, associada com dor no local da administração da vacina e mialgia difusa, principalmente no dorso, e cefaleia frontal. No dia seguinte, observou hiperemia discreta no local da vacina e iniciou inapetência. Após 2 dias, observou vermelhidão e endureção no local da cicatriz da vacina BCG (a qual havia recebido na infância, Figura 1). Ela foi atendida pela equipe do Ambulatório de Eventos Adversos Pós-Vacinais de um Hospital Terciário de referência, sendo examinada e observada uma placa eritematosa com cerca de 2 cm de diâmetro no local da administração da vacina. Foram excluídas outras alterações, como adenomegalias ou sinais de comprometimento sistêmico.



Figura 1

Reativação da BCG após vacina contra COVID-19

Ela apresentava de comorbidade um quadro de urticária crônica espontânea, a qual havia sido diagnosticada desde os 10 anos de idade, e estava controlada, sem medicações, há mais de 1 ano. Nas crises relatadas, apresentou alguns episódios de urticária acompanhados de angioedema (na face e nas extremidades das mãos e pés), associados com artralgia nos joelhos. Apesar de extensa investigação de etiologias autoimunes, a paciente não fechou critérios para nenhuma outra doença específica.

A paciente havia sido investigada quando recebeu o diagnóstico de urticária crônica, com realização de exames bioquímicos, pesquisa de alguns marcadores tumorais e testes sorológicos para pesquisa de autoanticorpos – ela tinha como antecedente familiar a mãe falecida por síndrome autoimune complexa de sobreposição (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e síndrome anti-fosfolípide). No momento em que foi avaliada pela reativação da BCG, alguns destes exames foram repetidos (Tabela 1). Foi prescrito uso de AINE via oral (nimesulida) e corticoterapia tópica (mometasona creme 0,1%) por 3 dias, com completa resolução do quadro cutâneo.

Ela não apresentou recidiva da urticária, nem qualquer outra manifestação sistêmica, sendo realizado seguimento e contato posterior até 1 mês após a vacinação. A paciente recebeu a segunda dose, programada após 3 meses, e não desenvolveu nenhuma reação, permanecendo assintomática.

Discussão do caso

O mecanismo fisiopatológico envolvido na reativação da BCG ainda é motivo de controvérsia na literatura. É sugerido um mecanismo imunomediado, através de reações cruzadas entre epítomos micobacterianos com certas chaperonas denominadas HSP

Tabela 1

Exames realizados no diagnóstico de urticária crônica e na reativação da BCG

Exames iniciais (2018-2019)	Exames atuais (2021)
Hb: 13,4 g/dL Ht: 40,9%	Hb: 12,7 g/dL Ht: 36,1%
Plaquetas: 354 mil/mm ³	Plaquetas: 283 mil/mm ³
Leucócitos (/mm ³): 11530	Leucócitos (/mm ³): 5920
- Neutrófilos: 6930	- Neutrófilos: 2469
- Linfócitos: 3430	- Linfócitos: 2611
- Monócitos: 820	- Monócitos: 480
- Eosinófilos: 310	- Eosinófilos: 349
- Basófilos: 40	- Basófilos: 12
Ac antinúcleo (Hep2) NR	Ac antinúcleo (Hep2) NR
Ac anticélulas parietais gástricas NR	
Ac anti-DNA nativo (dupla hélice) NR	
Ac IgA antiendométrio NR	VHS 1ª hora = 1
Ac antimitocondrial NR	Proteína C-reativa = negativa
Ac anti-músculo liso NR	D-dímero 0,45 (VR < 0,5 µg/mL)
Ac antitireoglobulina NR	Ac antitireoglobulina NR
Ac anti-Sm/RNP NR	Ac anti-TPO (microsomal) NR
Ac anti-Ro e anti-La NR	
Ac IgG anticardiolipina NR	
Ac IgM anticardiolipina NR	
C3 = 90 (VR 67-149 mg/dL)	
C4 = 16 (VR 10-38 mg/dL)	C4 = 18,4 (VR 12-36 mg/dL)
C 15.3 = 8,2 (VR < 28 UI/mL)	
C 19.9 = 6,5 (VR < 37 UI/mL)	Teste do Soro Autólogo = Negativo
CA-125 = 11 (VR < 35 UI/mL)	
IgA = 266 mg/dL	IgA = 262,5 mg/dL
IgG = 827 mg/dL	IgG = 782 mg/dL
IgM = 187 mg/dL	IgM = 161,5 mg/dL
IgE = 31 kU/L	IgE = 25,02 UI/mL
	Imunofenotipagem:
	- CD3/CD4 = 1176 (40,3%)
	- CD3/CD8 = 821 (28,1%)
	- CD4/CD8 = 1,4
	- CD19 = 325 (11,2%)
	- CD16/56 = 413 (14,2%)
T4 livre: 0,9 ng/dL	T4L: 1,17 ng/dL
TSH basal: 1,3 mUI/L	TSH basal: 2,33 mUI/mL

(*heat shock protein*). As chaperonas são uma família de proteínas que estão envolvidas no processamento pós-traducional das proteínas sintetizadas nas células, garantindo o dobramento correto da cadeia polipeptídica, impedindo a agregação e assegurando que pontes dissulfeto sejam estabelecidas entre os aminoácidos sulfatados. Dentre as chaperonas, existem as chamadas HSP (*heat shock protein*) - proteínas do choque térmico, envolvidas no enovelamento, montagem e transporte de proteínas essenciais para a sobrevivência celular. Sua síntese aumenta na vigência de estresse celular, incluindo infecções, isquemia e outros estresses físicos. Seu papel vem sendo incluído dentro da resposta imunológica inata.

Na doença de Kawasaki, é citada a reação cruzada entre HSP 63 e HSP 65 com antígenos micobacterianos explicando a reativação da BCG descrita nesta doença. Outro mecanismo possível descrito na literatura é a reativação de *M. bovis* quiescentes mantidos adjacentes ao sítio de administração da vacina sob determinadas condições de imunossupressão, havendo inclusive o risco teórico de disseminação sistêmica da infecção, denominada BCGose.

No caso relatado neste trabalho, a única comorbidade apresentada pela paciente é a urticária crônica espontânea, uma doença hoje considerada autoimune em mais de 50% dos casos. São descritos dois mecanismos atuais possíveis para explicar o surgimento da doença: primeiro existe a síntese anormal de IgG contra moléculas de IgE específicas ou seus receptores, presentes na superfície de mastócitos e basófilos (urticária autoimune); segundo, existe a possibilidade do indivíduo desenvolver moléculas de IgE específica que reconhecem um determinado autoantígeno (urticária autoalérgica). Independente do mecanismo associado, os mastócitos e os basófilos acabam sendo ativados, culminando com a liberação de mediadores inflamatórios pré e neoformados, responsáveis pela sintomatologia do quadro e surgimento das urticas.

Sugere-se que a vacina contra COVID-19 possa ter causado uma estimulação inespecífica da imunidade inata, a qual interferiu no equilíbrio mantido entre a presença de *M. bovis* quiescente e sistema imunológico do indivíduo. Na literatura, especula-se que infecções associadas com imunossupressão transitória, como no sarampo, podem romper este equilíbrio, explicando os casos relatados de reativação de BCG após esta infecção pelo vírus selvagem. Interessantemente, a paciente não apresentou exacerbação da urticária e/ou angioedema, mantendo-se controlada da sua doença de base, sugerindo que a

reativação da BCG em si pode não ter relação direta com a urticária crônica espontânea. A mesma também não preencheu critérios para doença de Kawasaki, sendo esta rara acima dos 5 anos de idade.

Portanto, é imperativo investigar alguma condição imunossupressora/autoimune em indivíduos que apresentem reativação da BCG após contextos diversos, como infecções ou reações vacinais, apesar de não haver na literatura nenhum protocolo de investigação sugerido. Nas crianças, principalmente abaixo de 5 anos, especialmente nos lactentes, é fundamental lembrar a possibilidade da doença de Kawasaki na presença deste fenômeno imunológico ainda pouco compreendido.

Referências

1. Novais C, Fortunato F, Bicho A, Preto L. Bacillus Calmette-Guérin reactivation as a sign of incomplete Kawasaki disease. *BMJ Case Rep.* 2016 Mar;2016:bcr2015213875. doi: 10.1136/bcr-2015-213875. PMID: 27033285; PMCID: PMC4840603.
2. Ladeira I, Carvalho I, Correia A, Carvalho A, Duarte R. Erratum to "BCGitis in children". *Rev Port Pneumol* (2006). 2016 Nov-Dec;22(6):e1. doi: 10.1016/j.rppnen.2016.10.001. Epub 2016 Nov 17. Erratum for: *Rev Port Pneumol.* 2014 May-Jun;20(3):172-3. PMID: 27867082.
3. Moreira TN, Moraes-Pinto MI, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Weckx LY. Clinical management of localized BCG adverse events in children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016;58:84. doi: 10.1590/S1678-9946201658084. PMID: 27828625; PMCID: PMC5096638.
4. Diniz LMO, Castanheira RG, Giampietro YG, Silva MS, Nogueira FD, Pessoa PD, et al. Diagnostic value of the reaction at the bacillus Calmette-Guérin vaccination site in Kawasaki disease. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:e2019338. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2019338. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32876305; PMCID: PMC7457469.
5. Rezai MS, Shahmohammadi S. Erythema at BCG inoculation site in Kawasaki disease patients. *Mater Sociomed.* 2014 Aug;26(4):256-60. doi: 10.5455/msm.2014.26.256-260. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25395889; PMCID: PMC4214810.
6. Suliman OS, Abdelnasser M. Incomplete Kawasaki disease: The usefulness of BCG reactivation as a diagnostic tool. *Sudan J Paediatr.* 2012;12(1):84-8. PMID: 27493333; PMCID: PMC4949825.
7. Muthuvelu S, Lim KS, Huang LY, Chin ST, Mohan A. Measles infection causing Bacillus Calmette-Guérin reactivation: a case report. *BMC Pediatr.* 2019 Jul 24;19(1):251. doi: 10.1186/s12887-019-1635-z. PMID: 31340782; PMCID: PMC6652017.

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

Correspondência:
Luis Felipe Ramos Berbel Angulski
E-mail: lf.angulski@unesp.br

Apresentação atípica de síndrome de hiper-IgM ligada ao X simulando doença inflamatória intestinal

Atypical presentation of X-linked hyper-IgM syndrome simulating inflammatory bowel disease

Nara Lillian Lima Cardoso¹, François Loiola Ponte de Souza², Hildenia Baltasar Ribeiro Nogueira³, Janáira Fernandes Severo Ferreira⁴, Tábata Takahashi França⁵, Antonio Condino-Neto⁵

RESUMO

Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, que iniciou quadro de úlceras em trato gastrointestinal, associado a febre recorrente e diarreia com muco e sangue aos 10 meses de vida, suscitado inicialmente de doença inflamatória intestinal, no entanto, não apresentou melhora do quadro com terapia imunossupressora, sendo realizada investigação para erro inato da imunidade. Nos exames laboratoriais, apresentou níveis baixos de IgG e IgA e níveis elevados de IgM e neutropenia persistente. Diante disso, foi realizado teste genético que confirmou diagnóstico de síndrome de hiper-IgM ligada ao X. Os erros inatos da imunidade podem se manifestar com doenças do trato gastrointestinal, de forma relativamente frequente, devendo entrar como diagnóstico diferencial de diarreia crônica. Inclusa nesse grupo de doenças, as síndromes de hiper-IgM constituem um grupo heterogêneo de doenças, possuindo em comum níveis significativamente baixos ou ausentes de IgG e IgA e níveis normais ou elevados de IgM, o que predispõe a infecções e febre recorrente; além de outras alterações laboratoriais, como neutropenia, que pode estar associada a úlceras no trato gastrointestinal e proctite, simulando apresentação clínica de doença inflamatória intestinal. Para o paciente relatado, foi iniciada terapia com imunoglobulinas de forma periódica, além de antibioticoprofilaxia para infecções, evoluindo com resposta clínica satisfatória. O artigo possui objetivo principal de alertar para o diagnóstico diferencial de erros inatos da imunidade diante do quadro apresentado, visando o diagnóstico precoce e a instituição da terapia adequada.

Descritores: Doenças da imunodeficiência primária, doenças do sistema imunitário, síndrome de imunodeficiência com hiper-IgM tipo 1.

ABSTRACT

We report the case of a male patient, who started with ulcers in the gastrointestinal tract, associated with recurrent fever and diarrhea with mucus and blood at 10 months of life, initially suspected of inflammatory bowel disease, however, he did not improve the condition with immunosuppressive therapy, being investigated for inborn error of immunity. In laboratory tests, he had low levels of IgG and IgA and high levels of IgM and persistent neutropenia. Therefore, a genetic test was performed and confirmed the diagnosis of X-linked hyper IgM syndrome. Inborn errors of immunity can manifest relatively frequently with diseases of the gastrointestinal tract, and should be included as a differential diagnosis of chronic diarrhea. Included in this group of diseases, hyper-IgM syndromes constitute a heterogeneous group of diseases, having in common significantly low or absent levels of IgG and IgA and normal or high levels of IgM, which predispose to infections and recurrent fever; in addition to other laboratory alterations, such as neutropenia, which may be associated with ulcers in the gastrointestinal tract and proctitis, simulating the clinical presentation of inflammatory bowel disease. For the reported patient, therapy with immunoglobulins was started periodically, in addition to antibiotic prophylaxis for infections, evolving with a satisfactory clinical response. The main objective of the article is to alert to the differential diagnosis of inborn errors of immunity in view of the presented condition, aiming at early diagnosis and the institution of adequate therapy.

Keywords: Primary immunodeficiency diseases, immune system diseases, hyper-IgM immunodeficiency syndrome type 1.

1. Hospital Infantil Albert Sabin, Residência médica em Pediatria - Fortaleza, CE, Brasil.

2. Hospital Infantil Albert Sabin, Supervisor da Residência Médica em Pediatria - Fortaleza, CE, Brasil.

3. Hospital Infantil Albert Sabin, Serviço de Gastroenterologia Pediátrica - Fortaleza, CE, Brasil. Universidade de Fortaleza - Fortaleza, CE, Brasil.

4. Hospital Infantil Albert Sabin, Serviço de Imunologia Pediátrica - Fortaleza, CE, Brasil.

5. Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

Os erros inatos da imunidade (EII) são distúrbios genéticos que afetam diferentes componentes do sistema imune. Atualmente, devido ao aprimoramento dos métodos de diagnóstico genético, são descritas mais de 400 doenças. No entanto, ainda é comum o diagnóstico tardio ou de forma incorreta^{1,2}. As manifestações clínicas são muito diversas, caracterizando-se por infecções graves recorrentes ou prolongadas, doença autoimune/inflamatória, alergia ou malignidade^{3,4}.

Os EII podem acometer o trato gastrointestinal em uma frequência que varia de 5 a 50%¹. O tecido linfóide associado ao intestino é o maior órgão linfóide do corpo, com mecanismos variados de regulação imunológica. Diarreia e má absorção são comuns em muitos EII. Doenças gastrointestinais recorrentes ou refratárias ao tratamento devem ser um sinal de alerta para uma possível imunodeficiência⁵.

A síndrome de hiper-IgM (HIGM) pode ser congênita ou secundária a outras doenças de base (mieloma múltiplo, leucemia, síndrome nefrótica, e infecções crônicas, como síndrome da rubéola congênita e uso de medicamentos como fenitoína)⁶. As formas congênitas são muito raras, correspondendo de 0,3 a 2,9% de todas as imunodeficiências primárias, tendo uma incidência estimada em 1/130.000 nascidos vivos e com uma heterogeneidade de defeitos genéticos, podendo apresentar herança ligada ao X, autossômica recessiva ou dominante^{3,7,8}. Na HIGM ocorre defeito na troca de classes das imunoglobulinas devido a defeitos genéticos na via de sinalização do CD40 (linfócito B)/ CD40 ligante (CD40L; linfócitos T) ou no sistema de reparo do DNA responsável pela troca de classe. Portanto, há um prejuízo na sinalização necessária para que linfócitos T ativados induzam os linfócitos B a converter imunoglobulina M (IgM) em outras imunoglobulinas (IgG, IgA e IgE)^{2,9,10}. Além disso, o CD40L também participa na maturação de células apresentadoras de antígenos, na estimulação da função efetiva de macrófagos e no aprimoramento dos antígenos de linfócitos T^{8,11,12}.

A depender do defeito genético associado, a HIGM pode ser classificada em cinco subtipos: tipo 1, ocorre devido à deficiência de CD40L, é hereditária autossômica dominante ligada ao X, sendo exclusiva do sexo masculino e a forma mais comum, correspondendo a 65% dos casos⁵; tipo 2, corresponde à forma autossômica recessiva com mutações no gene que codifica

uma citidina desaminase que participa da cascata de ativação intracelular do linfócito B⁵. Estes pacientes podem ter hiperplasia adenoide com defeito nos centros germinativos, representando cerca de 15% dos casos; tipo 3, a mutação ocorre no gene que codifica especificamente para a molécula de CD40 essencial no desenvolvimento, crescimento e diferenciação dos linfócitos; tipo 4, cujos mecanismos moleculares ainda são desconhecidos; e tipo 5, produzido por mutações no gene para uma glicosilase (uracil DNA glicosilase), sendo os dois últimos formas recessivas⁶. Todas essas síndromes apresentam características clínicas semelhantes e somente por meio de estudos moleculares e genéticos torna-se possível um diagnóstico diferencial^{1,13}. Os pacientes apresentam como características níveis significativamente baixos ou ausentes de IgG e IgA e níveis normais ou elevados de IgM, além de uma resposta de IgG às vacinações fraca ou não protetora¹⁴. Neutropenia é a alteração hematológica mais comum na HIGM do tipo 1, porém sua causa permanece desconhecida, podendo ser devido à presença de anticorpos antineutrófilos e/ou por atraso da maturação mieloide na medula¹⁵. Alguns estudos sugerem que o CD40-ligante possa atuar também na estimulação da produção endógena de estimulador de colônia de granulócitos¹⁵, e a biópsia da medula óssea desses pacientes pode mostrar atraso na maturação da linhagem mieloide¹⁴.

A maioria dos pacientes com HIGM apresenta aumento de susceptibilidade a infecções, principalmente sinopulmonares, como pneumonia, sinusite e otite média aguda, desenvolvendo sintomas durante o primeiro ano de vida; e quase todos durante os primeiros quatro anos¹⁶. A pneumonia é a infecção mais prevalente e em metade dos casos é causada por *Pneumocystis jirovecii*¹⁶. Complicações infecciosas do trato respiratório, como bronquiectasias, são comuns⁹. A diarreia infecciosa tem sido associada à infecção por cryptosporidium, giardia, salmonella ou entamoeba². Úlceras aftosas, gengivite e úlceras retais podem estar associadas à neutropenia crônica ou intermitente². Também podem acontecer infecção do sistema nervoso central, sepse, hepatite e/ou colangite esclerosante, celulite e/ou abscessos subcutâneos¹⁶. Devido a infecções recorrentes, esses pacientes podem apresentar falha do crescimento e desenvolvimento^{16,17}. Há risco aumentado de neoplasias, principalmente de fígado e de vias biliares, e de complicações autoimunes, como colangite esclerosante, que podem estar associados à infecção crônica por *Cryptosporidium parvum*^{9,16,18}.

Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino que apresentou sinais de alarme para erro inato da imunidade, com infecção grave, além de febre recorrente, diarreia crônica, úlceras orais e neutropenia, sendo inicialmente manejado como doença inflamatória intestinal, no entanto, com o diagnóstico posterior confirmado de HIGM tipo 1, com o objetivo de fazer lembrar dessa hipótese diagnóstica diante de quadros semelhantes.

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, nascido de parto cesáreo, a termo, pais não consanguíneos, uma irmã saudável, sem intercorrências no período perinatal, aleitamento misto desde do nascimento e introdução alimentar aos 6 meses, apresentando crescimento e desenvolvimento normais. Primeiro internamento aos 6 meses de idade devido pneumonia grave, evoluindo com hipossaturação e desconforto respiratório importante, com necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva, com realização de intubação orotraqueal e boa resposta a antibioticoterapia de amplo espectro (piperacilina-tazobactam e vancomicina). Ficou assintomático até 10 meses de vida, quando iniciou quadro de úlceras em cavidade oral associado à febre diária, principalmente noturno, procurando atendimento médico algumas vezes, sendo realizada antibioticoterapia com amoxicilina e amoxicilina-clavulanato, sendo relatado de acordo com a genitora melhora do quadro com antibioticoterapia, no entanto, retorno logo após o término da medicação. Durante esse período, chegou a apresentar quadro descrito como abscesso dentário, como complicação das úlceras, com melhora após uso de antibiótico. Aos 12 meses de vida, iniciou com episódios de diarreia com sangue e com muco, 3-4 vezes ao dia e placas avermelhadas evoluindo para manchas hipercrômicas mais intensas em membros inferiores e em joelhos, e foi interrogado artralgia (dificuldade de apoiar pés no chão). Foi tratado com antibiótico e corticoide, com boa resposta.

Por duas vezes foi internado devido ao quadro de úlceras orais, febre e diarreia com sangue, sendo tratado com antibioticoterapia. Foi submetido à dieta de exclusão da proteína do leite de vaca, entretanto não apresentou melhora, e após reintrodução dessa proteína, não houve alterações do quadro intestinal.

Dessa forma, o serviço de gastroenterologia levantou hipótese de doença inflamatória intestinal, sendo realizada endoscopia digestiva alta que mostrou

úlceras esofágica rasa, sem alterações microscópicas significativas e colonoscopia que evidenciou úlceras isoladas, rasas, com mucosa adjacente enantemática e edemaciadas em colo transversal, colo esquerdo, sigmoide e reto, sem atividade inflamatória a microscopia. Foi iniciada terapia para doença inflamatória intestinal com prednisona, azatioprina, sulfassalazina e fórmula enteral adequada. No entanto, persistia com febre de padrão intermitente, úlceras orais e perianais e diarreia com sangue e muco, com necessidade de internamentos no período para realização de antibioticoterapia endovenosa, com melhora do quadro. Aos 15 meses, internado por quadro de diarreia tipo colite, suspeita de EII e foi solicitado avaliação do serviço de Imunologia, tendo sido a hipótese inicial uma deficiência de IL-10/receptor de IL-10 e solicitado painel genético para EII. Paralelamente, foram solicitados outros exames imunológicos e dosagem de imunoglobulinas, evidenciando IgG e IgA abaixo do percentil 3 e IgM acima do percentil 97. A dosagem de imunoglobulinas foi repetida, mantendo IgA e IgG abaixo percentil 3 (P3) para idade e IgM normal, sendo iniciado reposição de imunoglobulina endovenosa, suspenso corticoide e imunossupressor e mantida terapia antimicrobiana com melhora clínica e laboratorial. Na revisão de hemogramas, observou-se anemia intermitente e neutropenia persistente desde 12 meses de vida, sendo realizado também mielograma com biópsia óssea, mostrando hipocelularidade eritroide e granulocítica com moderado retardo da maturação mieloide. O paciente recebeu terapia com estimulador de colônias de granulócitos, com melhora importante da neutropenia. A dosagem de vitamina B 12 e de ácido fólico estavam normais e outros exames já tinham sido realizados como sorologias para Epstein-barr vírus e citomegalovírus com IgG e IgM negativos, anti-HIV negativo, além de pANCA e cANCA, calprotectina fecal, anti-tripsina fecal, HLAB51 negativos. Durante os internamentos, foi isolado *Campylobacter jejunii* em PCR multiplex das fezes, *Klebsiella* e *Citrobacter freundii* em urinoculturas.

Aos 19 meses de idade, o resultado do painel genético para EII (407 genes investigados - laboratório Invitae) indicou mutação no CD40 ligante (Figura 1). Posteriormente, foi realizada citometria de fluxo que mostrou alteração na expressão da proteína do CD40L (Figura 2), e a amplificação do produto de PCR em gel de agarose mostrou ausência de amplificação dos exons 4 e 5 (Figura 3), confirmando o diagnóstico de HIGM ligada ao X.

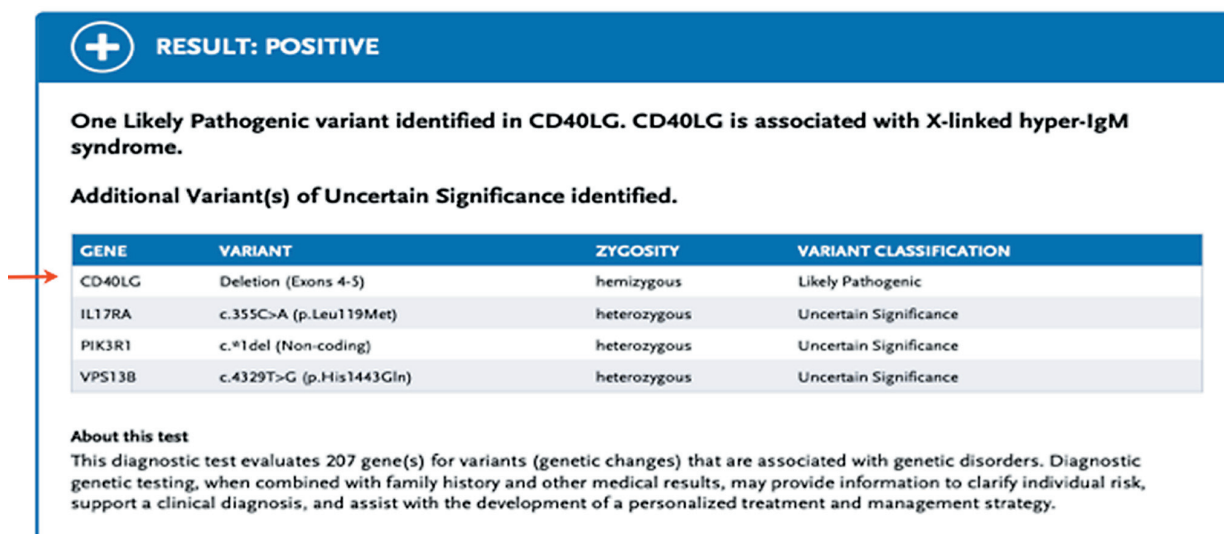


Figura 1

Painel genético para erros inatos da imunidade (EII - 407 genes)

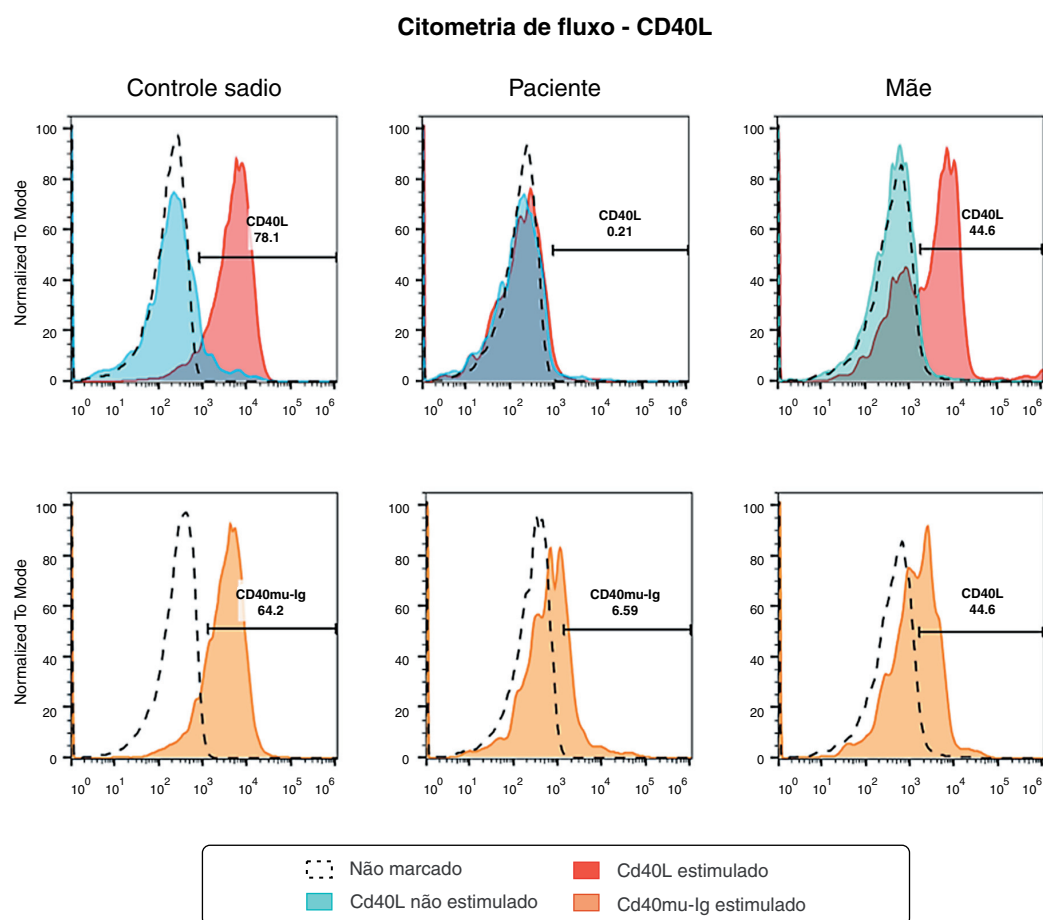
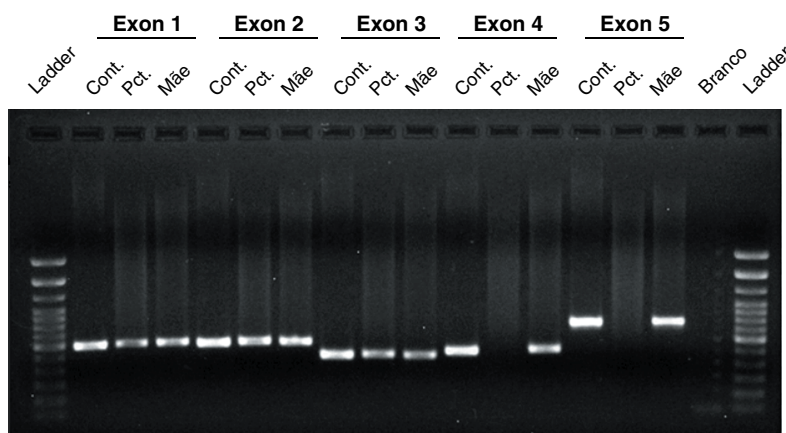


Figura 2

Expressão proteína CD40 Ligante por citometria de fluxo

**Figura 3**

Amplificação dos exons do CD40LG em gel de agarose

Não foram observadas mutações patogênicas nos demais genes.

Discussão

A HIGM ligada ao X ou tipo 1 caracteriza-se por deficiência do CD40L, que acomete indivíduos do sexo masculino, em geral, filhos de mães portadoras da mutação em um dos cromossomos X¹⁹. Estes pacientes apresentam um defeito da função de células B e de células T, sendo esta considerada uma imunodeficiência primária combinada²⁰. O paciente do caso relatado é do sexo masculino e apresentou sinais de imunodeficiência primária durante o primeiro ano de vida, devido pneumonia grave, com necessidade de intubação orotraqueal. As infecções sinopulmonares, principalmente a pneumonia, estão presentes em 80% dos pacientes com HIGM ligada ao X, ocorrendo durante o primeiro ano de vida¹⁶. Aproximadamente metade dos pacientes com HIGM apresentam pneumonias causadas por *P. jirovecii*¹⁶. Por ser uma imunodeficiência combinada, estes pacientes além de apresentarem susceptibilidade a infecções por bactérias oportunistas, como *P. jirovecii* e histoplasmoze, também apresentam maior predisposição a infecções por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*, prováveis causadores da pneumonia apresentada pelo paciente, além de apresentar quadro de febre recorrente com melhora após uso de antibioticoterapia e PCR multiplex das fezes isolando bactéria, confirmando a maior predisposição a infecções^{16,17}.

O paciente apresentou, ainda, diarreia crônica, sendo uma manifestação comum da síndrome de Hiper-IgM ligada ao X e mais comumente decorrente de infecções por *cryptosporidium*¹⁶. A diarreia associada a úlceras do trato gastrointestinal poderia ser justificada também pela neutropenia persistente, considerada um achado hematológico comum presente nessa síndrome, presente em dois terços a metade dos pacientes, podendo ser episódica ou recorrente, estando associada a úlceras no trato gastrointestinal, estomatite e proctite, além de aumentar o risco de infecções^{12,14,16}. A biópsia da medula óssea desses pacientes pode mostrar atraso na maturação da linhagem mieloide, como no caso relatado¹⁴.

Inicialmente foi suspeitada doença inflamatória intestinal de início precoce; no entanto, o paciente não apresentava marcadores inflamatórios compatíveis com diarreia inflamatória, como calprotectina e alfa-1-antitripsina fecal, além de não apresentar microscopia sugestiva nas biópsias das úlceras e não apresentar boa resposta com o uso de imunossupressores. Além disso, os exames laboratoriais evidenciaram IgM em níveis normais a altos e IgE, IgG e IgA em níveis baixos, além de neutropenia. Diante disso, foi suspeitada imunodeficiência primária, sendo confirmado o diagnóstico de HIGM ligada ao X através do teste genético.

As opções terapêuticas utilizadas englobam reposição de imunoglobulina endovenosa, antibioticoprofilaxia para infecção pelo *P. jirovecii* com sulfametoxazol-trimetopim, uso de estimulador de

colônia de granulócitos para neutropenia e transplante de medula óssea, com graus variados de sucesso^{3,4,15,16,20}. Além disso, não é recomendado que esses pacientes recebam vacinas de vírus vivos, e deve ser recomendada prevenção de infecção por *cryptosporidium* (contaminação da água), com medidas higiênicas, como beber apenas água filtrada, não ter contato com fezes e evitar banhos em lagos, lagoas e em piscinas não cloretadas^{7,12,14}. A única terapêutica curativa é o transplante alogênico de células hematopoiéticas, com melhores resultados em pacientes jovens, sem doença hepática no momento do transplante, e com realização de boa supressão medular, devendo ser uma opção terapêutica considerada^{9,14}. No caso do paciente relatado, foi observada melhora clínica e laboratorial com uso de imunoglobulina IgG endovenosa de forma regular, além de bom controle da diarreia, das úlceras em trato gastrointestinal e da neutropenia com uso de estimulador de colônia de granulócitos e de sulfametoxazol trimetoprim profilático; foram orientadas também medidas higiênicas para a genitora.

Conclusão

A HIGM ligada ao X deve ser lembrada quando há aumento de susceptibilidade a infecções, podendo se manifestar na forma de febre recorrente, diarreia crônica e/ou múltiplos internamentos por quadro infecciosos, associado à redução de imunoglobulinas IgG, IgA e IgE, com imunoglobulina IgM normal ou aumentada e neutropenia, principalmente em pacientes do sexo masculino. A principal causa de morte desses pacientes são infecções oportunistas, a partir daí, a importância do diagnóstico precoce e da instituição das profilaxias adequadas, além de mais precocemente poder programar terapia curativa com transplante alogênico de células hematopoiéticas.

Agradecimentos

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) apoiou T.T.F. (processo n° 2017/04187-9) e A.C.N. (processo n° 2016/22158-3). The Hyper IgM Foundation apoiou T.T.F. e A.C.N., The Jeffrey Modell Foundation apoiou A.C.N.

Referências

- Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019 May;99:52-72.
- Wu J, Zhong W, Yin Y, Zhang H. Primary immunodeficiency disease: a retrospective study of 112 Chinese children in a single tertiary care center. *BMC Pediatr*. 2019 Nov 4;19(1):410.
- Justiz Vaillant AA, Qurie A. Immunodeficiency. 2021 Jun 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29763203.
- Benkerrou M, Gougeon ML, Griscelli C, Fischer A. Hypogammaglobulinémie G et A avec hypergammaglobulinémie M. A propos de 12 observations [Hypogammaglobulinemia G and A with hypergammaglobulinemia M. Apropos of 12 cases]. *Arch Fr Pediatr*. 1990 May;47(5):345-9. French. PMID: 2369267.
- Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019 Feb;39(1):81-94. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.006.
- de la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. *Clinical Management Review*. 2016;1023-34.
- de la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Nov-Dec;4(6):1023-1036. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.013.
- Saiki O, Tanaka T, Wada Y, Uda H, Inoue A, Katada Y, et al. Signaling through CD40 rescues IgE but not IgG or IgA secretion in X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Clin Invest*. 1995 Feb;95(2):510-4. doi: 10.1172/JCI117692.
- Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol*. 2019 Jan;198:19-30. doi: 10.1016/j.clim.2018.11.007.
- Kim D, Shin JA, Han SB, Chung NG, Jeong DC. Pneumocystis jirovecii pneumonia as an initial manifestation of hyper-IgM syndrome in an infant: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(7):e14559. doi: 10.1097/MD.00000000000014559.
- Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodef Rev*. 1992;3(2):101-21. PMID: 1554497.
- Ameratunga R, Woon ST, Koopmans W, French J. Cellular and molecular characterisation of the hyper immunoglobulin M syndrome associated with congenital rubella infection. *J Clin Immunol*. 2009;29:99.
- Groeneweg M, Hartwig NG, Poerink-Stockschlader AB, Schweizer JJ, Bijleveld CM, Bredius RG. Twee kinderen met ernstige, recidiverende infecties en het X-gebonden hyper-IgM-syndroom [Two children with severe recurrent infections and the X-linked hyper-IgM syndrome]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003 May 24;147(21):1024-8. Dutch. PMID: 12811975.
- Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, Aghamohammadi A. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol*. 2019 Jan;198:19-30. doi: 10.1016/j.clim.2018.11.007.
- Atarod L, Aghamohammadi A, Moin M, Kanegane H, Rezaei N, Rezaei Kalantari K, et al. Successful management of neutropenia in a patient with CD40 ligand deficiency by immunoglobulin replacement therapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2007 Mar;6(1):37-40. PMID: 17303928.
- Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Nov;82(6):373-84. doi: 10.1097/01.md.0000100046.06009.b0.
- Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordignon P, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr*. 1997 Jul;131(1 Pt 1):47-54. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70123-9.
- Van Hoeyveld E, Zhang PX, De Boeck K, Fuleihan R, Bossuyt X. Hyper-immunoglobulin M syndrome caused by a mutation in the promoter for CD40L. *Immunology*. 2007 Apr;120(4):497-501. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02520.x. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17244160.

19. Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, Plebani A. Hyperimmunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: clinical, molecular, and immunological features. *Immunol Rev.* 2005 Feb;203:48-66. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00229.x. PMID: 15661021.
20. Wang WC, Cordoba J, Infante AJ, Conley ME. Successful treatment of neutropenia in the hyper-immunoglobulin M syndrome with granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994 May;16(2):160-3. PMID: 7513136.

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

Correspondência:

Nara Lillian Lima Cardoso

E-mail: nara_lillian@hotmail.com / janairafs@gmail.com

Modificações atuais da agricultura no Sul do Brasil: *Lolium* e Polinose em “uma nova visão”

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):433-4.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20210064>

Prezado Editor,

O *Lolium multiflorum* (LOM), denominado azevém anual, é uma gramínea exótica, nativa da região mediterrânea europeia. Adaptou-se perfeitamente às condições geoclimáticas do Sul do Brasil, servindo como uma excelente pastagem e forrageira, principalmente no período de outono/inverno¹.

Quando cultivado, mantém um banco de sementes no solo, que cresce espontaneamente, ao longo dos anos, havendo uma ressemeadura natural.

O LOM, também citado como *ryegrass*, é caracterizado por produzir uma prodigiosa produção polínica alergênica. Dispersando-se no ar, produz quadros de rinoconjuntivite e/ou de asma brônquica do tipo estacional, na primavera, em indivíduos previamente sensibilizados².

Essa gramínea foi eleita, em algumas regiões do Sul do Brasil, inicialmente, como pastagem de inverno, seguindo seu uso para outra finalidade, o denominado “plantio direto na palha”, uma nova prática agrícola conservacionista¹. Foi considerada uma das bases de cobertura do solo sem seu revolvimento (manter propriedades físicas, químicas e biológicas) basicamente em culturas de verão, como a soja e o milho.

O LOM pode também ser ecologicamente considerado uma gramínea invasora, podendo existir nas periferias das cidades, em terrenos abandonados, ao longo de rodovias, entre outros locais. Possui um pólen anemófilo, altamente alergênico com efeito na população atópica basicamente, no período da primavera, no Sul do Brasil^{2,3}.

Foi caracterizado anteriormente, através de estudos epidemiológicos, que associaram agricultura/soja à presença de azevém. Em Santo Ângelo (região das Missões, RS), se obteve 22,1% de prevalência de polinose na população adulta⁴. Em paralelo e com idêntica metodologia, através de questionário escrito (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), validado em Curitiba, estudou-se uma população de soldados do Exército Brasileiro (n= 3.028) em duas grandes regiões (Missões e Pampa, RS). Obteve-se um índice de 21,6% de prevalência na região das Missões, onde predominava a agricultura extensiva de soja (verão), consorciada com azevém (inverno). Na região do Pampa, com vegetação natural, predominando a pecuária extensiva (fronteira com Uruguai e Argentina), houve uma prevalência de 3,2%⁵. Admite-se a não existência de testes cutâneos para pólen de gramíneas e/ou determinação de IgE específica, que confirmariam o diagnóstico, entretanto as prevalências de polinose coincidentes (22,1% e 21,6%) não seria simplesmente obra do acaso.

Modificações em práticas agrícolas, incluindo-se cultivares de trigo com elevado melhoramento genético e produtividade, e elevado consumo no mercado brasileiro, reativaram o seu cultivo pelos produtores agrícolas em extensas áreas no Sul do Brasil, no período de inverno. Verificou-se que esse poderia substituir o azevém com a vantagem de também produzir palha para a proteção do solo na cultura de soja. O mesmo acontece com a aveia preta (*Avena strigosa*), uma gramínea que possui características de uma autopolinização, ou seja, sem dispersão polínica. O azevém agora é “indesejado”, pois, através de um banco de sementes residuais no solo, comportava-se como uma “planta daninha” competindo com as culturas de verão como aquelas de soja e milho e/ou também com o próprio trigo no ano seguinte⁶. Afora isso, o azevém tornou-se resistente aos herbicidas em algumas áreas, incluindo o glifosato, fato importante para os agricultores.

Um aspecto, sob o ponto de vista ecológico, é que existiria um potencial para o crescimento de diversos tipos de vegetação, entre os quais o azevém, em áreas de pousio (sem cultivos), durante o período de inverno, aguardando a terra para posterior plantio de soja ou milho no verão. As informações agrônômicas atuais invalidam

essa hipótese, pois os agricultores possuem máquinas e terras para seu aproveitamento em um ganho extra com culturas de inverno como o trigo, eliminando todo tipo de “erva daninha” antes do cultivo.

No ano de 2019, o RS foi o maior produtor de trigo do Brasil, responsável por mais de 42% da produção (Fonte: Radiografia da Agropecuária Gaúcha, 2020). Esses fatos, de modo semelhante, são verificados no Estado do Paraná, grande produtor de trigo e soja, muitas vezes superando o RS.

Tivemos a oportunidade de observar novas mudanças no cultivo de trigo, em contato pessoal com produtores rurais da região das Missões, em dias de campo, adicionando-se o percurso feito de, aproximadamente, 300 km em estradas do interior, margeando lavouras.

Embora, sob o ponto de vista ecológico, tenhamos a oportunidade de relacionar isso à possível diminuição da prevalência de polinose e à dispersão polínica em áreas com trigo, anteriormente ocupadas com azevém, não existem dados aerobiológicos que poderiam ser analisados em conjunto para confirmar a hipótese.

Os médicos, especialmente os alergistas, com as atuais modificações na agricultura com o trigo, teriam uma “boa-nova” associada aos sofrendores de polinose, não unicamente por sensibilização a pólen de gramíneas, mas, principalmente, pela intensidade e frequência dos sintomas. Uma visita prática ao campo poderia “ser prevista” junto com agrônomos ou produtores rurais.

Agradecimento especial pelas informações e práticas atuais de campo na agricultura, recebidas de:

Gilmar Vione, engenheiro agrônomo da EMATER - Santa Rosa, RS, Brasil;

Marcia Dezen, engenheira agrônoma da EMATER - Santo Ângelo, RS, Brasil;

Pedro Antônio Cargnelutti, produtor rural - Catuípe, RS, Brasil;

Nelson Ribeiro Nardes, produtor rural - Alegria, RS, Brasil.

Referências

1. Vieira FM. Novas práticas agropastoris estão influenciando a relação meio ambiente/polinose no Sul do Brasil? *Rev bras alerg imunopatol.* 2003;26:37-8.
2. Sopenete MC, Moreira PFS, Silva DAO, Cunha-Júnior JP, Vieira FAM, Jung-Sang J, et al. Sensitization to *Lolium multiflorum* grass pollen in pollinosis patients: evaluation of allergenic fractions recognized by specific IgE antibodies. *Int Arch Allerg Immunol.* 2006;140:121-30.
3. Vieira FAM. Pollinosis in Southern Brazil. Abstracts of the fifty-second annual meeting American Academy of Allergy Asthma and Immunology. 1996 march 15-20; New Orleans (USA); 1996;438.
4. Vieira FAM, Ferreira EM, Motter LB. A prevalência de polinose está associada com a cultura de *Lolium multiflorum*? *Rev bras alerg imunopatol.* 2005;28:47-52.
5. Vieira FAM, Braga GL, Oliveira Filho P. Prevalência de polinose em soldados do exército no Sul do Brasil. *Rev bras alerg imunopatol.* 2009;32(6):221-6.
6. Agostinetto D, Rigoli RP, Schaedler CE, Tironi SP, Santos LS. Período crítico de competição de plantas daninhas com cultura do trigo. *Planta Daninha.* 2008;26:271-8.

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.
E-mail: famvieira@hotmail.com

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis without IgE sensitivity – A rare challenging condition

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):435-6.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20210065>

Dear Editor,

Exercise-induced anaphylaxis displays 4 different categories (Table 1).¹ The modality food-dependence without IgE sensitivity is rare and not documented extensively in the literature.^{2,3} We therefore are herein presenting 3 illustrative cases.

Table 1

Categories of exercise-induced anaphylaxis

- Primary food-independent
- Food-dependence with IgE
- Food-dependence without IgE
- With drug-dependence

Case 1

A 31-years-old caucasian male with atopic dermatitis and allergic rhinitis refers recurrent anaphylaxis since the age of 4 years old. After eating wheat containing foods, such as pizza, sandwiches and cakes, and exercising afterwards, he always has pruritus, generalized urticaria, angioedema, diarrhea, and frequent fainting episodes. He is able to exercise normally if not eating wheat products previously and he can eat wheat containing foods if not exercising afterwards. The combination of both factors triggers the referred symptoms. The patient has a positive family history for atopy. Laboratory evaluation showed 541 eosinophils/mm³ (8,2%), total serum IgE of 142,1 IU/mL (normal: below 100 IU/mL), specific serum IgE negative for wheat, gluten, and omega-5-gliadin (performed twice). The patient is sensitized to house dust mites *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. He was advised to wait for 4 to 6 hours after having eaten wheat to initiate aerobic exercises. An epinephrin autoinjector was supplied.

Case 2

A 41 years-old healthy caucasian female, with a positive family history for atopy, refers that after eating crab and shrimp followed by aerobic exercises she develops severe generalized pruritus and diffuse urticaria, with large coalescent wheals. Emergency intravenous or oral antihistamines relieves her symptoms. She can eat shellfish without difficulties if not exercising afterwards. She also states that while exercising daily, there are no symptoms if she abstains from eating shellfish. Applying positive (histamine) and negative (diluent) controls, prick testing to shrimp, crab, oysters, scallops and clams were negative. She was advised to wait for 4 to 6 hours after having eaten shellfish to initiate aerobic exercises. An epinephrin autoinjector was supplied.

Case 3

A 39 years-old caucasian female, with rhinitis, bilateral nasal polyps, and a positive family history for atopy, refers that exercising on a treadmill after eating shrimp, she develops laryngeal edema requiring emergency administration of intramuscular epinephrin. Curiously, this does not happen with the other shellfish. She can eat shrimp without difficulties if she does not exercise afterwards. She also states that while exercising daily, there are no symptoms if she abstains from eating shrimp. Laboratory evaluation showed a normal serum tryptase, and twice negative specific serum IgE for shrimp, crab, lobster, oysters and clams. She was advised to wait for 4 to 6 hours after having eaten shrimp to initiate aerobic exercises. An epinephrin autoinjector was supplied.

The most common presentations of exercise-induced anaphylaxis are the food-dependent with IgE sensitization. The non-allergic modalities are uncommon and probably underreported.^{4,5} Three documented cases of food-dependence without IgE sensitization are described with the following foods: wheat, shellfish and solely to shrimp. The underlying mechanisms of this entity are still unknown. More reported cases in the literature are needed

References

1. Geller M. Clinical management of exercise-induced anaphylaxis and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:2209-14.
2. Geller M. Diagnostic and therapeutic approach in patients with exercise-induced anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy.* 2016;3:181-8.

3. Feldweg AM. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:283-8.
4. Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:261-75.
5. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;125:264.

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

Mario Geller

Director, Geller Allergy and Immunology Clinic - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Lifetime Member of the Academy of Medicine of Rio de Janeiro.

E-mail: drmariogeller@gmail.com

Atypical and unusual clinical presentation of atopic dermatitis: A case report

Apresentação clínica atípica e incomum de dermatite atópica: relato de caso

Amanda Bertazzoli Diogo¹, Isabella Silva De-Carvalho¹, Eduardo Sterman Campos¹,
Juliana Stracci¹, Tatiana de Aguiar Tajra¹

ABSTRACT

Atopic Dermatitis, also called atopic eczema, is a complex systemic inflammatory disease with heterogeneous clinical morphologies. Common features are eczematous lesions, intense pruritus and chronic or relapsing disease course. Eczematous lesions typically show an age-related distribution. However, this disease can present different phenotypes, like follicular/papular dermatitis and prurigo nodularis. We reported a male, 22 years old, phototype IV, African descent, with personal and familial history of atopy. He reported pruritus, xerosis and lesions on skin since he was 2 years-old, with relapsing and chronic course. Clinical examination showed disseminated perifollicular accentuation and rough follicular papules. Extensor surfaces of the legs showed excoriated papules and nodules, beside generalized post-inflammatory hypopigmentation. He had lichenified plaques on the back, neck, hands and foot. Skin biopsy showed spongiosis, parakeratosis and irregular acanthosis at the epidermis. The diagnosis was late and occurred only in adulthood. Due to the extensive and relapsing presentation, he received Cyclosporin 3 mg/Kg/day, associated to steroids and emollients, with improvement of pruritus, xerosis and lichenification. But he maintained perifollicular accentuation. The patient presented common features of Atopic Dermatitis, like chronic and relapsing lesions, history of atopic, dry skin, pruritus, and early disease onset. However, atypical morphologies were presented, exemplified by prurigo nodularis and follicular/papular dermatitis. Other relevant finding it was the fact that the lesions occurred outside the classic areas, with prevalence on extensor surfaces and trunk. These atypical morphologies and unusual location of lesions are prevalent on adults with high phototypes, as seen in this case. It is essential to identify these challenging phenotypes, because the diagnosis of Atopic Dermatitis is clinical. Given the diversity of clinical presentation and difficult to recognize some cases, this article will contribute to demonstrate atypical manifestations and common features in non-white patients, facilitating correct diagnosis and early treatment.

Keywords: Atopic dermatitis, phenotype, african americans, skin diseases, clinical diagnosis.

RESUMO

A dermatite atópica, também chamada de eczema atópico, é uma doença inflamatória sistêmica complexa, com morfologias clínicas heterogêneas. As características comuns são lesões eczematosas, prurido intenso e curso crônico ou recidivante. Lesões eczematosas geralmente mostram uma distribuição relacionada à idade. No entanto, essa doença pode apresentar diferentes fenótipos, como dermatite folicular/papular e prurigo nodular. Relatamos um homem, 22 anos, fototipo IV, afrodescendente, com história pessoal e familiar de atopia. Referia prurido, xerose e lesões na pele desde os 2 anos, com recidiva e curso crônico. O exame clínico mostrou acentuação perifollicular disseminada e pápulas foliculares ásperas. As superfícies extensoras das pernas apresentavam pápulas e nódulos escoriados, além de hipopigmentação pós-inflamatória generalizada. Notaram-se placas liquenificadas no dorso, pescoço, mãos e pés. A biópsia de pele demonstrou espongiose, paraqueratose e acantose irregular na epiderme. O diagnóstico foi tardio e ocorreu apenas na idade adulta. Devido ao quadro clínico extenso e recidivante, recebeu Ciclosporina 3 mg/Kg/dia, associada a esteróides e emolientes, com melhora de prurido, xerose e liquenificação, mas manteve a acentuação perifollicular. O paciente apresentava características comuns de dermatite atópica, como lesões crônicas e recidivantes, história de atopia, pele seca, prurido e início precoce da doença, no entanto, foram apresentadas morfologias atípicas, exemplificadas por prurigo nodular e dermatite folicular/papular. Outro achado relevante foi o fato das lesões localizarem-se em áreas não clássicas da doença, com predomínio nas superfícies extensoras e tronco. Essas morfologias atípicas e localizações incomuns são prevalentes em adultos com fototipos elevados, como visto neste caso. É essencial identificar esses fenótipos desafiadores, porque o diagnóstico de dermatite atópica é clínico. Devido à diversidade de apresentações clínicas e dificuldade de reconhecimento de alguns casos, este artigo contribuirá para demonstrar manifestações atípicas e características comuns em pacientes não brancos.

Descritores: Dermatite atópica, fenótipo, afro-americanos, dermatopatias, diagnóstico clínico.

1. Centro Universitário São Camilo, Disciplina de Dermatologia - São Paulo, SP, Brazil.

Submitted: 09/16/2021, accepted: 11/10/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):437-41.

Introduction

Atopic Dermatitis (AD), also called atopic eczema, is a complex systemic inflammatory disease with heterogeneous clinical morphologies.^{1,2} Essential features are eczematous lesions, intense pruritus and chronic or relapsing disease course. Eczematous lesions typically show an age-related distribution. Infants often present with acute lesions characterized by poorly defined erythema with oedema, vesicles, excoriations and serous exudate on the face, cheeks and trunk. In childhood, eczema becomes chronic (lichenification), commonly affecting flexor surfaces.¹ In adolescent and adult, often lichenified and excoriated plaques are found, particularly at flexures.² Hands and feet become a concerning focus for atopic dermatitis.³

However, this disease can present different morphologies, like follicular/papular dermatitis and prurigo nodularis.¹⁻³ These atypical forms are difficult to recognize, with prevalence on adults with high phototypes.¹

There are several genes associated with AD, depending on the ethnicity. For example, the association between Filaggrin mutations and AD is less clear in people of African ancestry. This finding may explain some clinical features more common on this type of patient. Given the race specific genetic polymorphism associated with AD, particularly with regard to the Filaggrin mutations, there are likely differences in epidermal structure among ethnic groups. Some studies suggesting a lower rate of transepithelial water loss in African American, despite an overall greater severity of this disease on this group. Patients of African descent less commonly develop flexural dermatitis, being more common the involvement of the extensor surfaces. Perifollicular accentuation and scattered papules on the extensor and trunk are also more common in darker skin. This type of skin favors the development of post inflammatory dyspigmentation.³ Moreover, in terms of disease severity, studies have found that African Americans tend to have greater AD severity compared with whites.^{3,4}

The AD diagnosis is clinical and there are many criteria that try to reach all forms of presentation, like Hanifin and Rajka diagnostic. However, the recognition of atypical presentations of AD is challenging, because they do not present accurate criteria.^{4,5}

Case presentation

Male, 22-Year-old, natural from São Paulo (Brazil), phototype IV, African descent, with personal history of rhinitis and asthma, besides family history of atopic dermatitis. He reported pruritus, xerosis and lesions on skin since he was 2 years-old, with relapsing and chronic course. Initially, the lesions were localized on the cubital and popliteal fossae. At 8, this eczema evolved to current locations. The patient received multiple diagnosis, like pityriasis rubra pilaris and generalized keratosis pilaris. He previously used topic steroids and emollients, with no improvement.

Clinical examination revealed intensely dry skin and diffuse lichenification. The main feature observed was the disseminated perifollicular accentuation. The skin demonstrated widespread rough follicular papules, post-inflammatory hypopigmentation (Figures 1 and 2), beside severe lichenified plaques on the back, neck, hands and foot (Figures 3 and 4). Extensor surfaces of the legs showed excoriated papules and nodules (Figure 5). On the face, we noticed Dennie – Morgan fold.



Figure 1

Skin lesions on the back: perifollicular accentuation, rough papules and post-inflammatory hypopigmentation



Figure 2
Skin lesions on the extensor surface of the upper limb: perifollicular accentuation, rough papules and post-inflammatory hypopigmentation



Figure 4
Hand eczema: lichenified plaques on the back of left hand



Figure 3
Skin lesions widespread on the back: perfollicular accentuation, rough papules, post-inflammatory hypopigmentation and lichenified plaques



Figure 5
Extensor surfaces of the legs shows xerosis, excoriated papules, perfollicular accentuation, rough papules

The skin biopsy was performed, that showed spongiosis, parakeratosis and irregular acanthosis at the epidermis (Figure 6). The dermis demonstrated papillary fibroplasia, verticalization of collagen fibers and perivascular infiltrates dominated by lymphocytes and eosinophils. These findings were compatible of AD.

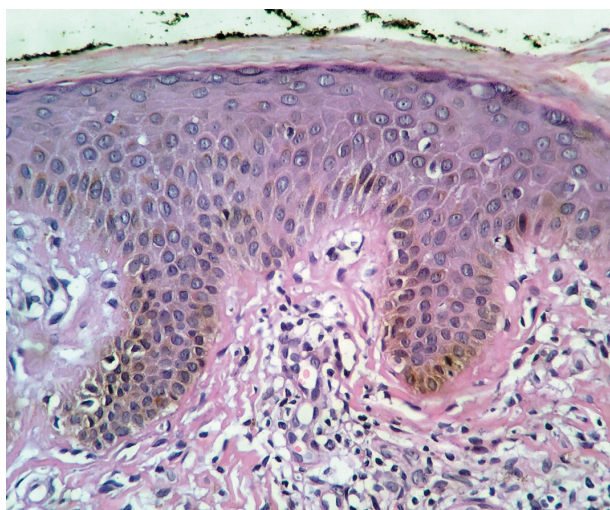


Figure 6

The skin biopsy showed spongiosis, parakeratosis and irregular acanthosis

Blood laboratory analysis revealed eosinophilia (790/microliter), increased levels of total Immunoglobulin E (1.000 IU/ml) and high serum specific Immunoglobulin E to house dust - mite (3,5 kU/l). We performed patch testing with Brazilian standard series (Immunotech Company™), that showed strong positivity to nickel sulfate (+++).

Based on anamnesis and clinical characteristics, the patient received the diagnosis of AD, that was late and occurred only in adulthood.

Due to the extensive and relapsing presentation, he received Cyclosporin 3 mg/Kg/day, associated to steroids and emollients, with improvement of pruritus, xerosis and eczematous lesions. But he maintained perifollicular accentuation.

Discussion

The patient presented common features of AD, like chronic and relapsing lesions, history of atopic, dry skin, pruritus and early disease onset.

However, atypical morphologies were presented, exemplified by prurigo nodularis and follicular/papular dermatitis, both intensely itchy. Other relevant finding was the fact that these lesions less commonly developed on classical flexural areas, being more prevalent on the extensor surfaces and trunk.

These atypical morphologies and unusual location of lesions are more common on adults with high phototypes,^{3,4} as seen in this case.

Follicular/papular eczema is commonly observed on the extensors and trunk,^{3,4} like noticed in this case, instead of the classic flexural involvement, in adults.¹⁻³

Besides this, the prurigo nodularis, represented by excoriated papules and nodules, is also more prevalent in non-classic areas of AD, mainly on the extensor surfaces,¹ as seen in this article.

The patient showed important post-inflammatory dyspigmentation. This is common in patients of darker skin color,^{3,4} like noticed in this case.

Other classic findings in high phototypes include diffuse xerosis and Dennie-Morgan fold, being both features presented on this report.

Another important aspect was the presence of lichenified plaques on the neck, hand and foot. This type of lesions are minor criteria of Hanifin and Rajka's diagnostic and are more common on adults,^{4,5} as observed on this article.

Previous studies also observed that African Americans patients have a higher tendency to present with prurigo nodularis and lichenification than other ethnic groups,^{3,5} being these findings observed on this report.

Some aspects difficulted the diagnosis of AD in our patient. The first is related to poor recognition of the erythema, due to dark skin. This can present a challenge to make the diagnosis and assessing the severity of AD.

Erythema is a feature that is included in several scoring tools, like Scoring Atopic Dermatitis and Eczema Area and Severity Index. Erythema on darker skin is more likely to appear violaceous or may be missed completely.^{3,4}

Second, the atypical localization of lesions, that occurred mainly on the extensor surface, back and chest.

Third, related to morphologic variant, with the follicular/papular and prurigo patterns being the main phenotypes.

It is essential to identify these challenging patterns because the diagnosis of AD is clinical.^{4,5}

Given the diversity of clinical presentation and difficult to recognize some cases, this article will contribute to demonstrate atypical manifestations and common features in non-white patients with AD, facilitating correct diagnosis and early treatment.

References

1. Girolomoni G, Bruin-Weller M, Aoki V, Kabashima K, Deleuran M, Puig L, Bansal A, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211002979.
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic Dermatitis. *Lancet*. 2020;396:34-60.
3. Kaufman BP, Yassky EG, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups – Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018;27:340-57.
4. Yong AMY, Tay YK. Atopic Dermatitis: Racial and Ethnic Differences. *Dermatol Clin*. 2017;35:395-402.
5. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35:354-9.

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

Corresponding author:
Amanda Bertazzoli Diogo
E-mail: amanda.diogo@prof.saocamilo-sp.br

Fixed pigmented erythema to secnidazole

Eritema pigmentar fixo à secnidazol

Mario Geller¹

ABSTRACT

Rare description of drug fixed eruption induced by secnidazole.

Keywords: Atopic dermatitis, phenotype, skin diseases, clinical diagnosis, secnidazole.

RESUMO

Descrição rara de eritema pigmentar fixo induzido por secnidazol.

Descritores: Dermatite atópica, fenótipo, dermatopatias, diagnóstico clínico, secnidazol.

A 71 years-old male received 2g of secnidazole orally, for the second time, as treatment for an intestinal infection caused by the protozoan *Blastocystis hominis*. About a week later, he developed a non-pruritic isolated fixed drug eruption in the inframammary region (Figure 1). The drug was discontinued, and the lesion was treated with fludroxycortide cream twice a day. Within 10 days, the fixed pigmented erythema progressively subsided and in 2 weeks it has completely disappeared. Only one similar case has been reported in the literature.¹

References

1. Sanmukhani J, Shah V, Baxi S, Tripathi C. Fixed drug eruption with ornidazole having cross-sensitivity to secnidazole but not to other nitro-imidazole compounds: a case report. Br J Clin Pharmacol. 2010 Jun;69(6):703-4. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03651.x.



Figure 1

Secnidazole-induced fixed pigmented erythema in the inframammary region

1. Director, Geller Allergy and Immunology Clinic - Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Director of the Department of Medicine of the Academy of Medicine of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

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 – Itagira
40280-000 – Salvador – BA
Tel. (71) 3616.6130

Ceará

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

Distrito Federal

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

Espírito Santo

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

Goias

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

Maranhão

Presidente: Annie Mafra Oliveira
Secretária: Édyla Cristina Carvalho Ribeiro
Tesoureira: 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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br

Informação, serviços e atualização
para o **profissional** da área de
ALERGIA e IMUNOLOGIA

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Confira as vantagens de associar-se à ASBAI !

Como sócio, você terá inúmeros benefícios. Veja alguns:



O nome e endereço na
área "Procure seu
Especialista"



Descontos no
Congresso Brasileiro
e nos eventos
promovidos pela ASBAI



Afiliação à World
Allergy Organization
(WAO)



Acesso à Universidade
ASBAI (Educação
Médica Continuada
Online)



Receber e acessar
online a revista
Arquivos de Asma,
Alergia e Imunologia



Receber boletins
informativos impressos
e eletrônicos

www.asbai.org.br