

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 6 • Número 1 • Janeiro-Março 2022

6/1

■ EDITORIAL

Surfando a terceira onda

■ ARTIGOS ESPECIAIS

Diretriz Latino-americana sobre o Diagnóstico e Tratamento da Alergia Ocular –
Em nome da Sociedade Latino-americana de Alergia, Asma e Imunologia (SLAAI)

Introdução dos alimentos no primeiro ano de vida e prevenção da alergia alimentar

Posicionamento da ASBAI sobre a vacinação de crianças de 5 a 11 anos contra a COVID-19
com a vacina Comirnaty/ Pfizer/BioNTech

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Atualização em reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais

Alergia a frutos do mar: principais desafios na alimentação

Infecções graves por SARS-CoV-2 com uso de tocilizumabe

Poluição do ar e saúde respiratória

Asma tem cura?

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Avaliação da qualidade de vida de pacientes com urticária crônica em Aracaju - Sergipe

Avaliação da expressão da filagrina em biópsias esofágicas de pacientes com esofagite eosinofílica

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Urticária aquagênica

Anemia hemolítica autoimune na doença de Castleman multicêntrica

Tuberculose intratorácica na forma pseudotumoral e óssea como manifestação
de doença granulomatosa crônica

Hereditary angioedema and Allergic bronchopulmonary aspergillosis:
an unexpected association

■ CARTA AO EDITOR

Células T $\alpha\beta$ duplo negativas para o diagnóstico de ALPS e ALPS-like –
os valores do critério diagnóstico de ALPS de 2010 são adequados?



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Associe-se à

ASBAI

É usufrua das seguintes vantagens:

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

Encaminhe sua proposta de associação utilizando o formulário no site:

www.asbai.org.br



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Janeiro-Março 2022

Volume 6, Número 1

Editorial / Editorial

- Surfando a terceira onda 1
Surfing the third wave
 PEDRO GIAVINA-BIANCHI

Artigos Especiais / Special Articles

- Diretriz Latino-americana sobre o Diagnóstico e Tratamento da Alergia Ocular –
 Em nome da Sociedade Latino-americana de Alergia, Asma e Imunologia (SLAAI) 4
Latin American Guideline on the Diagnosis and Treatment of Ocular Allergy –
On behalf of the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology (SLAAI)
 HERBERTO JOSE CHONG-NETO, ALFONSO CEPEDA, ANA SOFIA MOREIRA, ANDREA LEONARDI, CRISTINE ROSÁRIO,
 DIRCEU SOLÉ, ELIZABETH MARIA MERCER MOURÃO, FÁBIO CHIGRES KUSCHNIR, FÁBIO EJZEMBAUM,
 FAUSTO MATSUMOTO, FRANCISCO M. VIEIRA, GENNARO D'AMATO, GERMAN DARIO RAMON,
 GESMAR RODRIGUES SILVA SEGUNDO, GIORGIO WALTER CANONICA, GUSTAVO FALBO WANDALSEN,
 HECTOR BADELINO, IGNÁCIO ANSOTEGUI, IVAN OSWALDO TINOCO, JOÃO NEGREIROS TEBYRIÇÁ, JOSE E. GEREDA,
 JUAN CARLOS SISUL ALVARIZA, LEONARD BIELORY, LUIS FELIPE ENSINA, MARIA ISABEL ROJO GUTIÉRREZ,
 MARIA SUSANA REPKA-RAMIREZ, MARILYN URRUTIA PEREIRA, MARINA FERNANDES A. CHEIK,
 MARIO SANCHEZ BORGES, MARYLIN VALENTIN ROSTAN, PATRICIA LATOUR STAFFELD, PEDRO PIRAINO,
 RAPHAEL COELHO FIGUEREDO, RENÉ MAXIMILIANO GOMEZ, RODRIGO RODRIGUES ALVES,
 RUBÉN HORACIO PULIDO, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO
- Introdução dos alimentos no primeiro ano de vida e prevenção da alergia alimentar: quais as evidências? 49
Introduction of food in the first year of life and food allergy prevention: what is the evidence?
 JACKELINE MOTTA FRANCO, LUCILA CAMARGO LOPES DE-OLIVEIRA, ANA PAULA BELTRAN MOSCHIONE CASTRO,
 FABIANE POMIECINSKI, ANA CAROLINA ROZALEM REALI, ARIANA CAMPOS YANG, BÁRBARA LUIZA DE BRITTO CAÑADO,
 GERMANA PIMENTEL STEFANI, INGRID PIMENTEL CUNHA MAGALHÃES SOUZA LIMA, JOSÉ CARLISON SANTOS DE-OLIVEIRA,
 JOSÉ LUIZ MAGALHÃES RIOS, NATHALIA BARROSO ACATAUASSÚ FERREIRA, RENATA RODRIGUES COCCO,
 VALÉRIA BOTAN GONÇALVES, NORMA DE PAULA M. RUBINI, EMANUEL SARINHO

O periódico Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia é o órgão oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para publicações científicas. Toda correspondência deve ser enviada à Diretoria de Publicações da ASBAI - Rua Domingos de Morais, 2187 - 3º andar - salas 315-317 - Bloco Xangai - Vila Mariana - CEP 04035 -000 - São Paulo - SP - Fone: (11) 5575.6888 – E-mail: aaai@asbai.org.br – Home page: www.asbai.org.br

Artigos Especiais / *Special Articles*

Posicionamento da ASBAI sobre a vacinação de crianças de 5 a 11 anos contra a COVID-19 com a vacina Comirnaty/ Pfizer/BioNTech – 27/12/2021	58
<i>ASBAI's position on vaccination of children aged 5 to 11 years against COVID-19 with the Comirnaty/Pfizer/BioNTech vaccine – 12/27/2021</i>	
ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO, LORENA DE CASTRO DINIZ, BIANCA NOLETO AYRES GUIMARÃES, CLARISSA MORAIS 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, DEWTON DE MORAES VASCONCELOS, EKATERINI SIMÕES GOUDOURIS, PEDRO GIAVINA-BIANCHI, EMANUEL SAVIO CAVALCANTI SARINHO	

Artigos de Revisão / *Review Articles*

Atualização em reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais	63
<i>Update on local anesthetics hypersensitivity reactions</i>	
FERNANDA CASARES MARCELINO, MARA MORELO ROCHA FELIX, MARIA INÊS PERELLÓ LOPES FERREIRA, MARIA FERNANDA MALAMAN, MARCELO VILOLO AUN, GLADYS QUEIROZ, INÊS CRISTINA CAMELO-NUNES, ULLISSIS PÁDUA MENEZES, ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES, DENISE NEIVA DE AQUINO, LUIZ ALEXANDRE RIBEIRO DA ROCHA, ANA CAROLINA D'ONOFRIO E SILVA, TÂNIA MARIA GONÇALVES GOMES, DIOGO COSTA LACERDA	
Alergia a frutos do mar: principais desafios na alimentação e soluções desenvolvidas por alunos do curso de nutrição e gastronomia	71
<i>Seafood allergy: main challenges in their diet and solutions developed by students of the nutrition and gastronomy course</i>	
MARIA JAQUELINE NENEVÊ, BRENO MATHEUS BARBOSA, FELIPE DAVANÇO MESSIAS, CARINE VARELA DOS-REIS, JOÃO VICTOR BINI, BRUNA OLIVEIRA LINKE, CAROLINA QUADROS CAMARGO	
Infecções graves por SARS-CoV-2 com uso de tocilizumabe	84
<i>Severe infections by SARS-CoV-2 with the use of tocilizumab</i>	
ALBERVANIA REIS PAULINO, ANNE CAROLINE MATOS DOS SANTOS, RUBENRHAONE ALBERTO PAULINO, JOÃO SALVIANO ROSA NETO, MATHEUS ALVES JORDÃO, PEDRO STEFANO FRANÇOZO, CECILIA GUIMARÃES BARCELOS, RENAN ALMEIDA E SILVA, WEBERT FERNANDO REIS	
Poluição do ar e saúde respiratória	91
<i>Air pollution and respiratory health</i>	
FARADIBA SARQUIS SERPA, VALDERIO ANSELMO REISEN, ELIANA ZANDONADE, HIGOR COTTA ARANDA, DIRCEU SOLÉ	
Asma tem cura?	100
<i>Is asthma curable?</i>	
HISBELLO DA SILVA CAMPOS	

Artigos Originais / *Original Articles*

Avaliação da qualidade de vida de pacientes com urticária crônica em Aracaju - Sergipe	108
<i>Analysis of the quality of life of patients with chronic urticaria in Aracaju - Sergipe</i>	
CATARINA FAGUNDES MOREIRA, JULIANA MONROY LEITE, JULIANNE ALVES MACHADO, ADRIANA DE OLIVEIRA GUIMARÃES	

Artigos Originais / Original Articles

- Avaliação da expressão da filagrina em biópsias esofágicas de pacientes com esofagite eosinofílica 116
Evaluation of philagrin expression in esophageal biopsies of patients with eosinophilic esophagitis
FERNANDO MONTEIRO AARESTRUP, KLAUS RUBACK BERTGES, ALVARO DUTRA PRESTO,
LAETITIA ALVES CINSA, LUIZ CARLOS BERTGES, MATHEUS FONSECA AARESTRUP,
PAULA FONSECA AARESTRUP, THAIS ABRANCHES BERTGES, BEATRIZ JULIÃO VIEIRA AARESTRUP

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Urticária aquagênica: relato de caso e revisão de literatura 122
Aquagenic urticaria: a case report and literature review
BRUNA GEHLEN, ISADORA FRANÇA DE ALMEIDA OLIVEIRA GUIMARÃES,
GIOVANNA COBAS PEDREIRA, JORGE KALIL, ANTÔNIO ABILIO MOTTA, ROSANA CÂMARA AGONDI
- Anemia hemolítica autoimune na doença de Castleman multicêntrica: relato de caso 127
Autoimmune hemolytic anemia in multicentric Castleman's disease: case report
MARCOS TADEU NOLASCO DA-SILVA, KATARINY PARREIRA DE OLIVEIRA ALVES,
IZILDA APARECIDA CARDINALLI, AMANDA AVESANI CAVOTTO FURLAN, PRISCILA MACHADO FERNANDES
- Tuberculose intratorácica na forma pseudotumoral e óssea
como manifestação de doença granulomatosa crônica 134
*Intrathoracic tuberculosis in the pseudotumoral and bone form
as a manifestation of chronic granulomatous disease*
PRISCILLA FILIPPO A. M. SANTOS, ANTONIO CONDINO-NETO,
LILLIAN NUNES GOMES, CLAUDETE ARAÚJO CARDOSO
- Hereditary angioedema and Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an unexpected association 141
Angioedema hereditário e Aspergilose broncopulmonar alérgica: uma associação inesperada
LAISE FAZANHA SGARBI, SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, MARIA LUIZA OLIVA ALONSO,
ALFEU TAVARES FRANÇA, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE

Carta ao Editor / Letter to the Editor

- Células T $\alpha\beta$ duplo negativas para o diagnóstico de ALPS e ALPS-like –
os valores do critério diagnóstico de ALPS de 2010 são adequados? 144
*Double Negative (DN) $\alpha\beta$ T Cells for the diagnosis of ALPS and ALPS-like –
are the 2010 ALPS diagnostic criteria values adequate?*
FERNANDA PINTO-MARIZ, ELAINE SOBRAL DA COSTA, EKATERINI SIMÕES GOUDORIS



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2021/2022

Presidente

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

1° Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

2° Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

Diretora Secretária

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor Financeiro

Marcelo Vivolo Aun (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Científica

Norma de Paula Motta Rubini (RJ)

Diretora Científica Adjunta

Valéria Soraya de Farias Sales (RN)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha (DF)

Diretora de Comunicação e Divulgação

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Educação Médica a Distância

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor de Integração Nacional

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

Diretor de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Coordenadora de Curso de Capacitação e do

Suporte Avançado de Vida de Anafilaxia - ATLS

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Conselho Fiscal

Maria de Fátima Marcelos Fernandes (SP)

Cármino Caliano (SP)

Isaura Barreiro Rodrigues (SP)

Suplentes

Clóvis Eduardo Santos Galvão (SP)

Raul Emrich Melo (SP)

Cynthia Mafra Fonseca de Lima (SP)

Suporte Executivo

José Roberto Colchibachi (SP)

Henrique Ataíde da Silva (SP)

Keyla Cristina Padilha de Almeida (SP)

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editor da Revista:

Pedro Giavina-Bianchi

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

Editor Adjunto:

Fernando Monteiro Aarestrup

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

Editores Associados:

Antônio Condino Neto

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

Dirceu Solé

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

Ekaterini Goudouris

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

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

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

Ernesto Akio Taketomi

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

Fábio Chigres Kuschnir

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

Gustavo Falbo Wandalsen

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

Herberto Jose Chong Neto

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

Régis de Albuquerque Campos

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

Editores Associados Internacionais:

Edgardo José Jares

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

Fátima Ferreira-Briza

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

Ignacio Ansotegui

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

Luis Caraballo

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

Luis Garcia-Marcos

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

Maria Antonella Muraro

Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Itália

Mariana Castells

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

Mario Morais-Almeida

Immunology Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

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

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

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

Alfeu Tavares França

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

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

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

Antonio Abilio Motta

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

Antônio Carlos Pastorino

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

Ataulpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

Edécio Cunha Neto

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

Eduardo Costa de Freitas Silva

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

Eli Mansour

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

Eliana Cristina Toledo

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

Emília Faria

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

Faradiba Sarquis Serpa

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

Fátima Rodrigues Fernandes

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

Flávio Sano

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

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

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

Javier Mallo

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriçá

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín Sastre Dominguez

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

Jorge Kalil

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

José E. Rosado Pinto

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Luiz de Magalhães Rios

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

Luis Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luis Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goiânia, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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

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

Biênio 2021-2022

Departamentos Científicos

* Coordenadores(as), ** Jovens Especialistas.

Alérgenos

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

Alergia a Drogas

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

Alergia Alimentar

Jackeline Motta Franco*
Ana Carolina Rozalem Reali**
Ana Paula Beltran Moschione Castro
Ariana Campos Yang
Bárbara Luiza de Britto Cançado**
Fabiane Pomiecinski
Germana Pimentel Stefani
Ingrid Pimentel C. Magalhães Souza Lima
José Carlison Santos de Oliveira
José Luiz de Magalhães Rios
Lucila Camargo Lopes de Oliveira
Nathalia Barroso Acatauassú Ferreira
Renata Rodrigues Cocco
Valéria Botan Gonçalves

Alergia na Infância e na Adolescência

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

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros*
Antonio Abílio Motta
Fernando Monteiro Aaestrup
José Laerte Boechat Morandi
Maria Elisa Bertocco Andrade
Maria Leticia 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 Sóido Falcão do Amaral
Danielle Kiertsman Harari
Dayanne Mota Veloso Bruscky**
Eliane Miranda da Silva
Julianne Alves Machado
Juliano José Jorge
Livia Costa de Albuquerque Machado**
Márcia Carvalho Mallozi
Maria Eduarda Pontes Cunha de Castro
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Roberto Magalhães de Souza Lima
Simone Pestana da Silva

Dermatite de Contato

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

Imunizações

Lorena de Castro Diniz*
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho
Bianca Noleto Ayres Guimarães
Clarissa Moraes Busatto Gerhardt
Cláudia França Cavalcante Valente
Claudia Leiko Yonekura 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
Martti Anton Antila
Nelson Augusto Rosário Filho
Norma de Paula Motta Rubini
Sérgio Duarte Dortas Junior

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

Biênio 2021-2022

Departamentos Científicos

* Coordenadores(as), ** Jovens Especialistas.

Imunodeficiências

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

Imunoterapia

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

Provas Diagnósticas

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

Rinite

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

Urticária

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

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as).

Comissão de Título de Especialista

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

Comissão de Compliance

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

Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços

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

Ligas Acadêmicas

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

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

Biênio 2021-2022

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as).

Comissão de Ética e Defesa Profissional

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

Comissão de Honorários e Exercício Profissional

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

Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas

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

Comissões Especiais

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

Políticas de Saúde

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

Apoio ao Associado

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

Grupo de Trabalho ASBAI COVID-19

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

Assuntos Comunitários

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

Jovem Especialista

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



Normas de Publicação

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

INFORMAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

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

TIPOS DE ARTIGO

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

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

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

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

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

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

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

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

FORMATO E CONTEÚDO

FORMATO

Orientações gerais

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

Extensão e apresentação

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

Título e autores

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

Resumo e palavras-chave (descritores)

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

Contribuição dos autores

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

Agradecimentos

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

CONTEÚDO**Orientações sobre conteúdo de seções específicas****Resumos****Resumo em artigo original**

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

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

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

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

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

Resumo em artigos de revisão

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

Resumo em relatos de casos

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

Resumo em artigos especiais

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

Texto**Texto de artigos originais**

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

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

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

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

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

Texto de artigos de revisão

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

Texto de relato de caso

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

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

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

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

Texto de carta ao editor

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

Referências bibliográficas

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

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

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

Artigos em periódicos

a. De autores individuais

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

b. De autor corporativo

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

c. Volume com suplemento

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

d. Número com suplemento

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

e. Volume com parte

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

f. Número com parte

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

Livros ou outras monografias

a. Capítulo em livro

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

b. De autoria pessoal

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

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

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

d. Organização como autora e publicadora

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

f. Anais de conferência

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

Quando publicado em português:

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

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

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

h. Dissertações de tese

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

Material eletrônico*a. Artigo de revista eletrônica*

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

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

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

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

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

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

d. Material da Internet

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

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

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

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

Tabelas

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

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

Legendas das figuras

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

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

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

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

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

Surfando a terceira onda

Surfing the third wave

Pedro Giavina-Bianchi¹

A pandemia de COVID-19 completa dois anos em março com as estarrecedoras cifras, oficialmente reportadas, de mais de 400 milhões de infecções e de cerca de 6 milhões de vidas ceifadas em todas as partes do mundo¹. No Brasil, 28 milhões de infecções e 650 mil óbitos foram confirmados até o momento, além de possíveis sub-notificações¹. Serão necessárias algumas décadas para termos uma percepção mais realista do impacto da pandemia sobre a saúde pública, economia e sociedade, assim como das mudanças desencadeadas pela COVID-19 em nossas vidas.

Os profissionais da saúde e cientistas nunca estudaram, aprenderam e trabalharam tanto. No PubMed, a busca com o termo “COVID-19” identificou 230 mil publicações, correspondendo a mais de 300 manuscritos por dia. Muitas questões foram respondidas e muito conhecimento adquirido. O merecido reconhecimento e agradecimento aos profissionais também vieram, incluindo a valorização da Imunologia Clínica e Alergia.

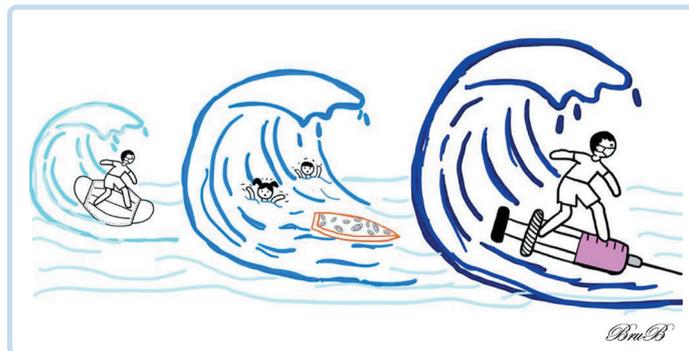
Entretanto, infelizmente, o enfrentamento da pandemia também tem suas páginas obscuras escritas

por: políticos que não estão à altura dos desafios e demandas exigidas pela pandemia; pessoas oportunistas, midiáticas e irresponsáveis; vigaristas e bandidos que inventam e disseminam informações falsas; criminosos que se apropriam de verbas designadas à saúde; entre outras forças do mal. É muito

triste e desgastante a energia desperdiçada com discussões pouco frutíferas, mas que se fazem necessárias para melhor orientar a população sobre a COVID-19 não ser apenas uma “gripezinha”, que muitos dos medicamentos utilizados na fase aguda da

doença não têm comprovação científica de eficácia, e que as vacinas são eficazes e seguras.

Também ficou patente a influência da desigualdade socioeconômica e da heterogeneidade dos sistemas de saúde nos desfechos da pandemia. Analisamos a presença de anticorpos contra o SARS-CoV-2 em trabalhadores da área de saúde sem história pregressa de infecção e que prestavam assistência a pacientes com COVID-19 durante a primeira onda da pandemia. Observamos soroprevalência de 14%. Fatores estatisticamente associados



1. Editor dos Arquivos de Asma Alergia e Imunologia. Professor Livre Docente Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.

a maior seropositividade foram: menor escolaridade (aOR de 1,93), utilização de transporte público para locomoção entre o domicílio e o trabalho (aOR de 1,65) e trabalhar na área da limpeza ou segurança hospitalar (aOR de 10,1)². Outro estudo mostrou que a mortalidade pela COVID-19 em Manaus em pessoas com mais de 70 anos foi o dobro e o triplo das observadas no Rio de Janeiro e São Paulo, respectivamente³.

No início, as medidas de higiene e as de distanciamento social foram as intervenções que contribuíram para o controle da pandemia. Posteriormente, a vacinação anti-SARS-CoV-2 tornou-se o ponto de viragem no enfrentamento da COVID-19. Cerca de 10 bilhões de doses das vacinas foram administradas no mundo, embora distribuídas de maneira heterogênea entre os diversos países, com as menores taxas de vacinação observadas na África. No Brasil, aproximadamente, 75% da população está com a vacinação completa e outros 10% receberam a primeira dose⁴.

Com o passar dos meses, mas antes da pandemia completar um ano, constatamos que teríamos mais de uma onda de infecções pelo coronavírus. Pelo menos três fatores concorrem para o recrudescimento da

COVID-19 com aumento do número de casos: diminuição das medidas de higiene e distanciamento social; diminuição da resposta imune com o transcorrer do tempo após a infecção natural pelo SARS-CoV-2 ou vacinação; e, principalmente, o surgimento de variantes do vírus. Enquanto a grande maioria dos países enfrentaram quatro ondas distintas, no Brasil, estamos passando pela nossa terceira onda em decorrência das infecções pela variante Ômicron (Figura 1)¹. Aqui houve uma junção das infecções causadas por mais de uma variante, além de termos observado maior circulação e impacto da variante Gama (P1) em relação à Delta, durante a nossa segunda onda.

Assim como é observado com outros vírus, o SARS-CoV-2 sofre mutações aleatórias de seu genoma e se adapta continuamente às mudanças do meio ambiente através do processo de seleção natural. A maioria das mutações são neutras ou prejudiciais ao vírus; porém, poucas mutações podem fornecer vantagens, como aumento de transmissibilidade, escape do sistema imunológico de um hospedeiro anteriormente ativado pela vacinação ou infecções prévias, resistência a antivirais, escape à detecção diagnóstica, entre outras. A Organização Mundial de

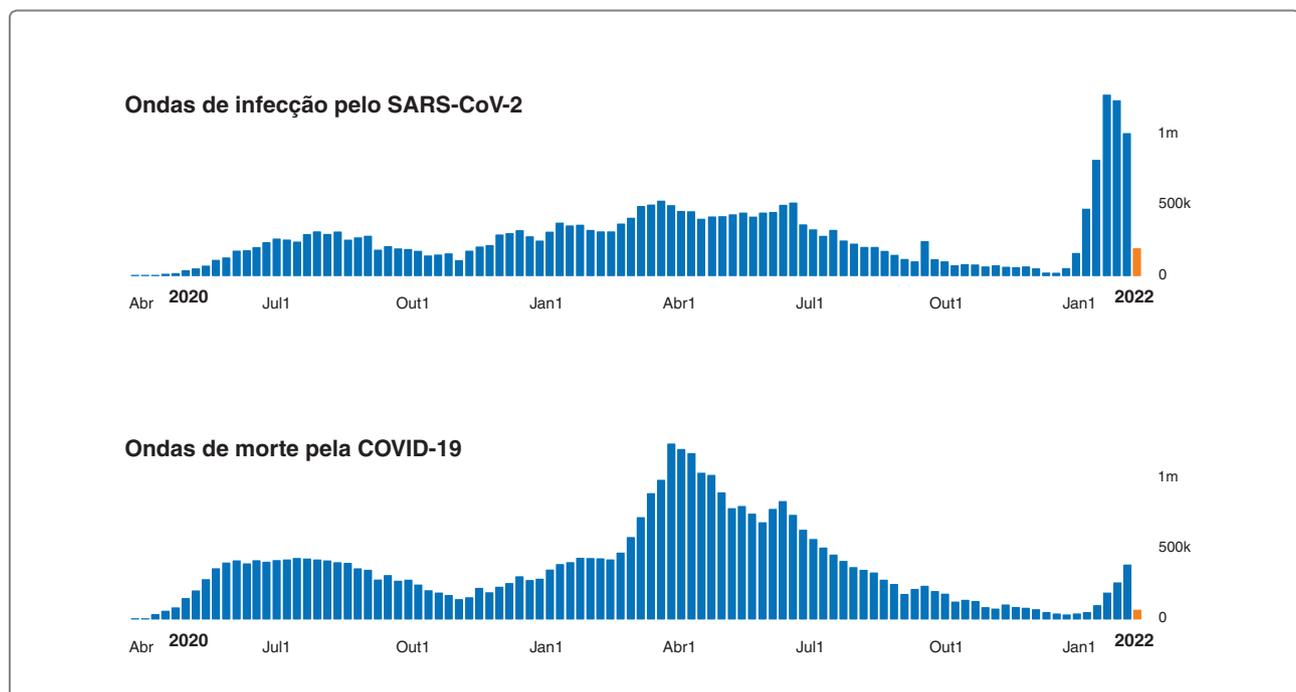


Figura 1

Infecções pelo SARS-CoV-2 e mortes pela COVID-19 por semana, de 2020 a 2022

m = milhão, k = mil.

Fonte: WHO (<https://covid19.who.int/>)

Saúde (*World Health Organization*, WHO) denomina essas variantes do SARS-CoV-2 com as características descritas acima de variantes de preocupação (*variants of concern*, VOCs). Já as variantes que possuem mutações genéticas específicas que possam se traduzir em vantagens adaptativas ao vírus precisam ser monitoradas e são denominadas variantes de interesse (*variants of interest*, VOIs). O sistema da WHO de nomenclatura das variantes utiliza as letras do alfabeto grego e objetiva facilitar o compartilhamento do conhecimento de pesquisas com um público mais amplo, fornecer uma plataforma para permitir um discurso global uniforme em torno das VOIs e VOCs e evitar estigmatizações dos locais onde as variantes foram descobertas.

A variante Ômicron do SARS-CoV-2 (B.1.1.529) foi identificada na África no final de 2021. Em comparação com as outras quatro VOCs previamente identificadas (alfa, beta, gama e delta), a variante Ômicron é a cepa com maior número de mutações, com 97 mutações acumuladas em todo o genoma, incluindo pelo menos 33 mutações na proteína espícula (*spike*). Estudos mostraram que as diferentes mutações dessa variante conferem aumento de infectividade com maior afinidade do vírus pelo receptor ECA2 e escape imunológico em comparação com a cepa inicial do tipo selvagem e as outras VOCs⁵. A mudança acentuada da antigenicidade viral confere evasão significativa do coronavírus aos anticorpos neutralizantes monoclonais terapêuticos e policlonais induzidos pelo esquema vacinal original com duas doses. Uma terceira dose com vacina de mRNA resgata e amplia a neutralização⁶. A variante Ômicron se tornou a cepa dominante, sendo responsável por recordes no número de infecções novas por dia em todo o mundo, e traz desafios adicionais para a prevenção e controle da COVID-19.

Felizmente, observamos que, apesar do rápido aumento de novos casos de infecção pelo SARS-CoV-2 com a circulação e dominância da variante Ômicron, não há um aumento proporcional do número de óbitos. Evidências científicas em modelos animais experimentais sugerem que essa variante tem algumas características intrínsecas que a tornam menos virulenta, patogênica e letal. A variante Ômicron tem menor capacidade de clivar a proteína *spike* e de ligar-se ao receptor humano TMPRSS2, duas propriedades que auxiliam na invasão viral, além de menor atividade de indução de sincícios multinucleados nas células do hospedeiro^{5,6}. Consequentemente, há menos lesão tecidual em comparação com as outras variantes,

principalmente das células humanas que expressam o receptor TMPRSS2, como os pneumócitos².

Qual o principal fator que diferencia a terceira onda da COVID-19 das demais? Desta vez o vírus está enfrentando uma população com algum grau de imunidade que foi desencadeada pela vacinação e/ou infecções prévias por outras variantes. Estudo da rede VISION mostrou que a eficiência das vacinas de mRNA em prevenir infecções pela variante Ômicron que acarretam internação hospitalar é de 91% durante os primeiros dois meses, e de 78% após quatro meses da terceira dose vacinal⁷. Segundo dados do CDC, no final de 2021, o risco dos indivíduos com 18 anos ou mais sem vacinação ter uma infecção fatal pelo SARS-CoV-2 era 68 vezes maior do que naqueles vacinados com três doses⁸. Qual a principal mensagem a ser salientada e divulgada? Manter a vacinação para a COVID-19 atualizada para minimizar os riscos de contrair a doença e de suas evoluções graves.

Agradecimento

À Bruna Giavina-Bianchi, pela ilustração.

Referências

1. WHO - World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [site na Internet]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em: 19/02/2022.
2. Costa SF, Giavina-Bianchi P, Buss L, Mesquita Peres CH, Rafael MM, Dos Santos LG. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Seroprevalence and Risk Factors Among Oligo/Asymptomatic Healthcare Workers: Estimating the Impact of Community Transmission. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1214-18.
3. Silva GAE, Jardim BC, Lotufo PA. Age-adjusted COVID-19 mortality in state capitals in different regions of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2021;37(6):e00039221.
4. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [site na Internet]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Acessado em: 19/02/2022.
5. Suzuki R, Yamasoba D, Kimura I, Wang L, Kishimoto M, Ito J, et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature*. 2022. doi: 10.1038/s41586-022-04462-1.
6. Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM, Goonawardane N, Saito A, Kimura I, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts tropism and fusogenicity. *Nature*. 2022. doi: 10.1038/s41586-022-04474-x.
7. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(7):255-63.
8. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Rates of COVID-19 Cases and Deaths by Vaccination Status [site na Internet]. Disponível em: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#rates-by-vaccine-status>. Acessado em: 19/02/2022.



Diretriz Latino-americana sobre o Diagnóstico e Tratamento da Alergia Ocular – Em nome da Sociedade Latino-americana de Alergia, Asma e Imunologia (SLAAI)

*Latin American Guideline on the Diagnosis and Treatment of Ocular Allergy –
On behalf of the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology (SLAAI)*

Herberto Jose Chong-Neto¹, Alfonso Cepeda², Ana Sofia Moreira³, Andrea Leonardi⁴,
Cristine Rosário¹, Dirceu Solé⁵, Elizabeth Maria Mercer Mourão¹, Fábio Chigres Kuschnir⁶,
Fábio Ejzema⁷, Fausto Matsumoto⁵, Francisco M. Vieira⁸, Gennaro D'amato⁹,
German Dario Ramon¹⁰, Gesmar Rodrigues Silva Segundo¹¹, Giorgio Walter Canonica¹²,
Gustavo Falbo Wandalsen⁵, Hector Badelino¹³, Ignacio Ansotegui¹⁴, Ivan Oswaldo Tinoco¹⁵,
João Negreiros Tebyriçá¹⁶, Jose E. Gereda¹⁷, Juan Carlos Sisul Alvariza¹⁸, Leonard Bielory¹⁹,
Luis Felipe Ensina⁵, Maria Isabel Rojo Gutiérrez²⁰, Maria Susana Repka-Ramirez²¹,
Marilyn Urrutia Pereira²², Marina Fernandes A. Cheik¹¹, Mario Sanchez Borges²³,
Marylin Valentin Rostan²⁴, Patricia Latour Staffeld²⁵, Pedro Piraino²⁶, Raphael Coelho Figueredo²⁷,
René Maximiliano Gomez²⁸, Rodrigo Rodrigues Alves³, Rubén Horacio Pulido²⁸, Nelson Augusto Rosário¹

RESUMO

A alergia ocular, também conhecida como conjuntivite alérgica (CA), é uma reação de hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (IgE) do olho desencadeada por aeroalérgenos, principalmente ácaros da poeira doméstica e pólen de gramíneas. Os sintomas geralmente consistem em prurido ocular ou periocular, lacrimejamento e olhos vermelhos que podem estar presentes durante todo o ano ou sazonalmente. A alergia ocular tem frequência elevada, é subdiagnosticada e pode ser debilitante para o paciente. É potencialmente danosa para a visão, nos casos em que ocasiona cicatrização corneana grave, e na maioria dos pacientes associa-se a outros quadros alérgicos, principalmente rinite, asma e dermatite atópica. É classificada em conjuntivite alérgica perene, conjuntivite alérgica sazonal, ceratoconjuntivite atópica e ceratoconjuntivite vernal. O diagnóstico procura evidenciar o agente etiológico e a confirmação se dá pela realização do teste de provocação conjuntival. O tratamento baseia-se em evitar o contato com os desencadeantes, lubrificação, anti-histamínicos tópicos, estabilizadores de mastócitos, imunossuppressores e imunoterapia específica com o objetivo de obter o controle e prevenir as complicações da doença.

Descritores: Alergia ocular, conjuntivite alérgica, rinoconjuntivite.

ABSTRACT

Ocular allergy, also known as allergic conjunctivitis, is an immunoglobulin E-mediated hypersensitivity reaction of the eye triggered by airborne allergens, primarily house dust mites and grass pollen. Symptoms usually consist of ocular or periocular itching, watery eyes, and red eyes that may be present year-round or seasonally. Ocular allergy has a high frequency, is underdiagnosed, and can be debilitating for the patient. It is potentially harmful to vision in cases of severe corneal scarring, and in most patients, it is associated with other allergic conditions, especially rhinitis, asthma, and atopic dermatitis. It is classified as perennial allergic conjunctivitis, seasonal allergic conjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis, and vernal keratoconjunctivitis. Diagnosis seeks to identify the etiologic agent, and confirmation is given by conjunctival provocation testing. Treatment is based on avoiding contact with triggers, lubrication, topical antihistamines, mast cell stabilizers, immunosuppressants, and specific immunotherapy with the aim of achieving control and preventing disease complications.

Keywords: Ocular allergy, allergic conjunctivitis, rhinoconjunctivitis.

1. Universidade Federal do Paraná - Curitiba, PR, Brasil.
2. Universidad Metropolitana - Barranquilla, Colômbia.
3. Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada - Cidreiro, Portugal.
4. University of Padua - Padua, Itália.

Submetido em: 19/01/2021, aceito em: 25/01/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):4-48.

5. Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - São Paulo, SP, Brasil.
6. Universidade Estadual do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
7. Santa Casa de São Paulo - São Paulo, SP, Brasil.
8. Universidade Federal de Caxias do Sul - Caxias do Sul, RS, Brasil.
9. Federico II University - Nápoles, Itália.
10. Hospital Italiano Regional del Sur - Bahía Blanca, Argentina.
11. Universidade Federal de Uberlândia - Uberlândia, MG, Brasil.
12. Humanitas University - Gênova, Itália.
13. Universidad de Economía y Ciencias Sociales - San Francisco, Córdoba, Argentina.
14. Hospital Quirón Bizkaia - Erandio, Espanha.
15. Universidad Estatal de Cuenca - Cuenca, Equador.
16. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
17. Clínica Ricardo Palma - Lima, Peru.
18. Allergy and Immunology - Asuncion, Paraguai.
19. Hackensack Meridian School of Medicine - Nutley, New Jersey, EUA.
20. Hospital Juarez de Mexico - México City, México.
21. Universidad Nacional de Asunción - Asunción, Paraguai.
22. Universidade Federal do Pampa - Uruguai, RS, Brasil.
23. Centro Médico Docente La Trinidad, Departamento de Alergología e Inmunología Clínica - Caracas, Venezuela.
24. Hospital Pereira Rossell, División de Alergia Pediátrica y Medicina Respiratoria - Montevideo, Uruguai.
25. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña - Santo Domingo, República Dominicana.
26. Instituto de Previsión Social - Hospital Central - Asunción, Paraguai.
27. Universidade Iguacu - Imperatriz, Brasil.
28. Fundación Hospital Universitario - Salta, Argentina.

Introdução

A alergia ocular, também conhecida como conjuntivite alérgica (CA) é uma reação de hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (IgE) do olho desencadeada por aeroalérgenos, principalmente ácaros da poeira doméstica e pólen de gramíneas. Os sintomas geralmente consistem em prurido ocular ou periocular, lacrimejamento e olhos vermelhos, que podem estar presentes durante todo o ano ou sazonalmente¹.

A alergia ocular tem frequência elevada, é subdiagnosticada e pode ser debilitante para o paciente, e, muitas vezes, desafiadora. É potencialmente danosa para a visão nos casos em que ocasiona cicatrização corneana grave, e na maioria dos pacientes associa-se a outros quadros alérgicos, principalmente rinite, asma e dermatite atópica¹.

Anatomia do olho

O olho de maneira geral pode ser dividido em três partes: externa (composta por córnea e esclera), camada média (trato uveal-íris, corpo ciliar e coróide), e a camada interna, composta pela retina.

Conjuntiva

A conjuntiva é uma membrana mucosa, fina e transparente que recobre a esclera e também as pálpebras, internamente (região conhecida como fundo de saco). Tem vascularização rica, composta

por tecido conjuntivo e linfóide. Entre a episclera e a conjuntiva temos a cápsula de Tenon, membrana colagenosa espessa que envolve o olho do nervo óptico ao limbo (Figura 1).

A primeira camada é a epitelial. Composta por células calciformes, glândulas unicelulares que secretam mucina. As células calciformes podem produzir até 2,2 mL de muco por dia. O muco é essencial

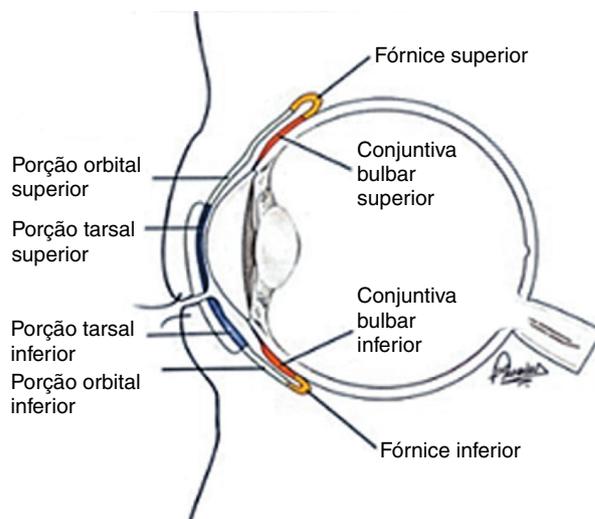


Figura 1
Aspecto anatômico da conjuntiva

para a integridade da superfície ocular, pois lubrifica e protege as células epiteliais. A mucina reduz a tensão superficial do filme lacrimal para garantir sua estabilidade. Melanócitos: os melanócitos são vistos principalmente no limbo, fórnice, plica semilunar, carúncula e nos locais de perfuração dos vasos ciliares anteriores. Às vezes, eles dão à conjuntiva uma coloração acastanhada. Células de Langerhans: as células de Langerhans são, na verdade, células dendríticas. Sua principal função é processar o material do antígeno e apresentá-lo na superfície a outras células do sistema imunológico. Assim, elas funcionam como células apresentadoras de antígenos. A maior densidade de células de Langerhans foi encontrada na conjuntiva tarsal, seguida pelo fórnice e conjuntiva bulbar. O número de células diminui com a idade.

A segunda camada é a substância própria. Consiste em uma camada linfóide superficial e uma camada fibrosa mais profunda. É rica em mastócitos, linfócitos, células plasmáticas e neutrófilos.

Os linfócitos, principalmente linfócitos T, são encontrados em abundância na conjuntiva. Eles estão presentes na substância própria e no epitélio em uma proporção de 2:3. Agregações linfóides semelhantes ao tecido linfóide associado à mucosa (MALT) encontrado no intestino e brônquios, também são observadas na conjuntiva. Essas agregações linfóides que consistem em linfócitos T e B são conhecidas como tecido linfóide associado à conjuntiva (CALT).

Os mastócitos são basófilos semelhantes a células granulocíticas. A conjuntiva contém um grande número de mastócitos na substância própria. O número total de mastócitos na conjuntiva e tecido anexial é de aproximadamente 50 milhões. A conjuntivite alérgica é uma reação de hipersensibilidade mediada por mastócitos típica. Em pacientes com conjuntivite alérgica, os mastócitos também foram encontrados no epitélio conjuntival.

A terceira camada é a fibrosa, contém vasos, nervos e as glândulas de Krause.

A função da conjuntiva é proteger a superfície ocular de agentes externos e manter a lubrificação ocular, uma vez que o muco produzido pela conjuntiva ajuda a evitar o ressecamento ocular. É dividida em conjuntiva palpebral, bulbar e fornicial.

A conjuntiva palpebral é novamente subdividida em conjuntiva marginal, conjuntiva tarsal e orbital. A conjuntiva marginal é uma zona de transição entre a pele da pálpebra e a conjuntiva propriamente dita.

Começa nas faixas intermarginais da pálpebra como uma continuação da pele. É constituída por epitélio estratificado. A conjuntiva marginal continua na superfície posterior da pálpebra por uma curta distância de 2 mm, até um sulco ou prega rasa, onde se funde com a conjuntiva propriamente dita. Este sulco é denominado sulco subtarsal.

A parte fornicial é uma dobra que reveste o fundo de saco formado pela conjuntiva que cobre a superfície posterior das pálpebras até a conjuntiva que cobre a superfície anterior do globo, essa porção é mais espessa e fracamente fixada para permitir o movimento do globo. É dividido em quatro regiões, conforme descrito a seguir.

O fórnice superior fica entre a pálpebra superior e o globo. Ele se estende de 8 a 10 mm da borda superior do limbo. O fórnice inferior fica entre a pálpebra inferior e o globo. Ele se estende até uma distância de 8 mm abaixo da parte inferior do limbo. O fórnice lateral está situado entre o canto lateral do olho e o globo. Ele se estende por uma distância de 15 mm da parte lateral do limbo. O fórnice medial é o mais raso e contém a carúncula e a plica semilunar.

A conjuntiva bulbar é a mais fina de todas as partes da conjuntiva, e tão transparente que a esclera e os vasos brancos subjacentes são vistos claramente. Ela está frouxamente presa, exceto por uma zona de 3 mm perto do limbo e perto das inserções dos músculos retos. A conjuntiva límbica é a parte da conjuntiva bulbar que cobre a região límbica e se funde com o epitélio corneano.

Semiologia da conjuntivite alérgica

Diante de um paciente com suspeita de conjuntivite alérgica, devemos estabelecer a origem etiológica de sua condição e estabelecer se seus sintomas são devidos a uma condição primária ou são secundários a outras doenças, como olho seco ou blefarite, que são causas frequentes de inflamação conjuntival e cujo tratamento deve se concentrar no tratamento das causas subjacentes².

Para isso, é importante valorizar as ferramentas da clínica médica, que incluem uma boa anamnese, exploração clínica e a realização de exames complementares que nos permitem estabelecer um diagnóstico preciso, e assim tratar o paciente corretamente. A avaliação inicial deve incluir aspectos relevantes do exame oftalmológico geral e, em seguida, concentrar-se no exame específico da condição alérgica.

Anamnese

É necessário perguntar sobre os tópicos relacionados a seguir.

- Duração dos sintomas, sua evolução e recorrência.
- Fatores que os exacerbam.
- Apresentação uniu ou bilateral.
- Tipo de secreção: seroso, mucoso, purulento, filamentosos, etc.
- Exposição a diferentes ambientes e/ou substâncias.
- Esfrega (“fricção”) os olhos.
- Lentes de contato: uso do regime, tipo de lentes, higiene, líquidos de limpeza, etc.
- História de alergias, asma, eczema, atopia, etc.
- Medicamentos tópicos e/ou sistêmicos em uso.
- Comprometimento imunológico: imunossupressão, quimioterapia, transplantes, etc.
- Doenças sistêmicas: atopia, síndrome de Stevens Johnson, câncer, etc.
- Exposição à fumaça do tabaco: fumante ativo ou passivo, uso de drogas ilegais.
- Ocupações e hobbies, exposição a poluentes do ar, viagens, hábitos de exercício, dieta, etc.

Exame físico

O exame físico inicial do paciente com conjuntivite alérgica inclui a avaliação da acuidade visual, o exame externo e o exame com uma lâmpada de fenda.

Deve incluir uma exploração detalhada de:

- linfadenopatias regionais: especialmente pré-auriculares, a fim de descartar a doença infecciosa;
- pele: em busca de sinais de rosácea, eczema, seborreia, etc.;
- anormalidades das pálpebras e anexos: inflamação, descoloração, ulcerações, nódulos, perda de cílios, etc.;
- sintomas e sinais: hiperemia, presença de folículos e papilas, aderência de pálpebras, prurido, irritação, dor, fotofobia, visão turva, epífora, etc.

Além disso, através do uso da lâmpada de fenda (biomicroscópio), deve ser dada atenção a:

- bordas palpebrais: inflamação, hiperedema ou hipopigmentação, alterações das glândulas de meibomia, queratinização, etc.;

- conjuntiva: lateralidade dos sintomas, tipo de reação conjuntival (folicular, papilar), distribuição (difusa, local), etc.;
- cílios: perda, triquíase, secreções, parasitas (demodex, piolhos);
- sistema lacrimal: punção e canais;
- conjuntiva tarsal e fornix: folículos, cicatrizes, corpos estranhos, etc.;
- conjuntiva bulbar: folículos, edema, nódulos, queimos, laxidade, papilas, úlceras, corpos estranhos, queratinização, etc.

Testes de diagnóstico complementares³**Manchas de diagnóstico in vivo da superfície ocular**

Existem diferentes substâncias com propriedades de coloração que podem ser usadas para estudar a superfície ocular e que são muito úteis para o diagnóstico e monitoramento de pacientes com conjuntivite alérgica. Estas são a fluoresceína, a rosa de bengala e o verde da lisamina.

Culturas alvo**Biópsia/escovação/conjuntival raspada****Testes de sangue/lágrimas****Provocação conjuntival****Outros métodos de diagnóstico****Fisiopatologia da conjuntivite alérgica**

As doenças alérgicas dos olhos são causadas pela exposição direta da mucosa ocular a alérgenos ambientais, que são dissolvidos na lágrima e penetram na conjuntiva para se juntar aos anticorpos IgE ligados à superfície de mastócitos.

Uma vez que a conjuntiva é uma área da mucosa semelhante à mucosa nasal, os mesmos alérgenos que desencadeiam a rinite alérgica podem estar envolvidos na patogênese da conjuntivite alérgica. Antígenos comuns no ar, como poeira, fungos, pólen e gramíneas, podem causar os sintomas da conjuntivite alérgica aguda, como prurido, vermelhidão, queimação e lacrimejamento.

Em indivíduos sensibilizados, as células Th2 liberam citocinas pró-inflamatórias (IL-4, IL-5, IL-13) que estimulam a produção de IgE por células B⁴.

As reações produzidas podem ser divididas em um estágio inicial com duração de 20 a 30 minutos, que está relacionado à ativação específica dos mastócitos conjuntivais que causa sua degranulação, liberando histamina, proteoglicanos, proteases (triptase, quimases), bem como a formação de mediadores lipídicos (prostaglandinas e leucotrienos), interleucina (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Essa reação segue uma fase tardia originada pela estimulação de células epiteliais e fibroblastos com a liberação de citocinas próinflamatórias e quimiocinas e caracterizada por infiltração de células inflamatórias (neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e macrófagos), com conseqüente inflamação conjuntival persistente. Ao contrário de outras doenças alérgicas, há pouca infiltração eosinofílica em formas agudas, que aumentam à medida que a patologia é crônica.

Desde a descoberta de duas subpopulações de células T CD4+ funcionalmente diferentes (TH1 e TH2) há cerca de 30 anos, tornou-se rapidamente evidente que as células TH2 desempenham um papel crucial no desenvolvimento da inflamação alérgica do trato respiratório. Comumente, assumiu-se que uma resposta imune th2 e tipo I hipersensibilidade formam a base da conjuntivite alérgica. Acredita-se que os principais fatores que contribuem para a gravidade da CA são a carga de alérgenos na superfície ocular e a IgE específica produzida localmente. Além disso, há uma correlação muito significativa entre a presença de IgE específica de alérgenos em lágrimas e sintomas de alergia ocular. Esta liberação contínua de histamina, juntamente com o aumento da carga alérgica, leva a uma população em expansão de mastócitos que residem no tecido conjuntival, perpetuando assim a resposta alérgica. Existe uma correlação geral entre o grau de infiltração celular e a gravidade da doença. Além disso, sabe-se que os produtos de infiltração celular promovem irritação conjuntival. Além disso, as células epiteliais conjuntivas e fibroblastos geram a resposta alérgica, produzindo citocinas e outros fatores que mantêm a inflamação local e levam à remodelação tecidual⁵.

Descobriu-se que novas subpopulações de células T auxiliares – células Th17 que produzem interleucina-17 (IL-17) – desempenham um papel importante na patogênese da conjuntivite mediada por Th2. Estudos mostraram que as células Th17 estão envolvidas em uma variedade de inflamações imunológicas, incluindo psoríase, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sis-

têmico e asma. No entanto, o papel de Th17 e IL-17 na conjuntivite alérgica ainda não está claro⁶.

Epidemiologia

Existe carência de dados internacionais sobre a prevalência de alergia ocular. Nos Estados Unidos, estima-se que a alergia ocular (AO) afete 15-20% da população geral⁷. Acredita-se que sintomas oculares ocorram em 30-70% dos pacientes com rinite alérgica (RA)⁸, sendo que são mais comumente desencadeados por alérgenos intra do que extradomiciliares⁹.

Na Suécia, a prevalência estimada de conjuntivite alérgica foi de 19%, na Turquia, a prevalência de conjuntivite alérgica (CA) em crianças entre 6 e 14 anos foi de 7%. No Paquistão, a prevalência de conjuntivite em pacientes com idades entre 5 e 19 anos foi de 19%¹⁰.

A prevalência de sintomas de alergia ocular em adolescentes brasileiros em 3.120 escolares foi de 15,5%, considerando o critério de mais de três episódios de prurido ocular nos últimos 12 meses. Neste estudo a prevalência de CA foi maior no sexo feminino, com 17,4% em comparação ao masculino, com 13,3%. Fatores genéticos, hormonais e uso de cosméticos estão sendo investigados como possíveis causas¹¹. Em outros estudos todos os sintomas de alergia ocular pesquisados foram significativamente mais prevalentes em adolescentes do sexo feminino, incluindo prurido ocular, lacrimação, sensibilidade à luz e sensação de areia nos olhos. As meninas apresentaram mais sintomas oculares, porém, menores taxas de sensibilização do que os meninos^{1,8}.

Na maioria dos estudos os sintomas mais frequentemente relacionados são: lacrimejamento (74%), seguido de fotofobia (50%) e sensação de corpo estranho (37%). Nestes a prevalência de conjuntivite alérgica foi de 20%, afetando mais pessoas do sexo feminino do que do masculino (56% *versus* 46%; $p = 0,01$)¹⁰. Estudos mais recentes mostram uma tendência à mudança na prevalência dos sintomas de CA em relação ao sexo, sendo que na infância são mais frequentes em meninos e, após a puberdade, nas meninas^{8,9}.

A conjuntivite alérgica (CA) é frequentemente subdiagnosticada em pacientes com rinite e asma. O diagnóstico de conjuntivite foi registrado pelo médico assistente em 16% de 1.549 asmáticos (idade média de 4,3 anos), no entanto, 618 (44%) tiveram pelo menos um sintoma ocular que sugeria alergia ocular (AO)¹².

A CA isolada foi estimada em 6-30% da população geral. A conjuntivite alérgica sazonal é a forma mais frequente; entretanto, estudos de centros terciários de referência em oftalmologia relatam que as formas crônicas, como ceratoconjuntivite primaveril e atópica, são as mais frequentemente vistas por oftalmologistas. Uma pesquisa envolvendo 304 oftalmologistas mostrou que a maioria dos pacientes com conjuntivite alérgica sofre anualmente de poucos episódios de conjuntivite leve e intermitente. No entanto, 30% dos pacientes são acometidos por episódios frequentes com sintomas intensos e persistentes. O tratamento frequentemente não é apropriado⁹.

Trabalho realizado em um centro brasileiro de oftalmologia avaliou 207 pacientes; destes, 38% foi diagnosticado com ceratoconjuntivite primaveril; 39% com ceratoconjuntivite atópica; 13% com conjuntivite alérgica perene e em 10% dos pacientes não houve diagnóstico definido. A presença de alergia extraocular foi maior em pacientes com conjuntivite atópica (91%), e menor em pacientes com primaveril (32%). Os sintomas mais intensos foram prurido e lacrimejamento em pacientes com ceratoconjuntivites, e houve correlação positiva entre a intensidade dos sintomas e dos sinais clínicos¹³.

Desencadenantes da conjuntivite

As formas mais comuns de conjuntivite alérgica (CA) estão relacionadas ao tipo de alérgeno ao qual o paciente foi exposto e previamente sensibilizado, e incluem conjuntivite alérgica perene (CAP) ou sazonal (CAS). A diferença entre as duas é dada pela periodicidade ou persistência dos sintomas. A CAP é geralmente causada por alérgenos internos, como ácaros do pó doméstico, pelos de animais, baratas, esporos de fungos ou outros. A CAE geralmente é causada pelo pólen e é descrita com mais frequência em climas temperados, que se caracterizam por ter quatro estações bem diferenciadas durante o ano e apresentar chuvas nos meses de inverno, clima presente na América Anglo-Saxônica, onde uma maior prevalência de CAS é relatada.

A presença de polens e outros alérgenos sazonais, como fungos extradomiciliares (por exemplo: *Cladosporium*, *Aspergillus*) depende de fatores geográficos e meteorológicos; principalmente da temperatura e umidade relativa do ambiente. Alérgenos domiciliares menores, como os de gatos, cães e roedores, tendem a se tornar voláteis e permanecer suspensos no ar por mais tempo, o que lhes dá a

capacidade de produzir sintomas graves ou incômodos⁴. Em contraste, os ácaros do pó doméstico ou alérgenos de baratas, devido ao seu tamanho maior, só podem permanecer suspensos por alguns minutos no ar. Muitos pacientes são sensibilizados a mais de um alérgeno, ou seja, são polissensibilizados e podem apresentar sintomas permanentes com exacerbações sazonais. Ser polissensibilizado parece estar associado à persistência e gravidade das doenças alérgicas¹⁴.

O papel da alergia mediada por IgE foi claramente demonstrado em CAS e CAP, e duas fases da inflamação foram caracterizadas. A fase inicial, mediada por IgE, começa alguns segundos ou minutos após a exposição ao alérgeno e dura de 20 a 30 minutos. A fase tardia, que começa algumas horas depois, é responsável pela inflamação contínua, com sintomas persistentes e risco de danos. Os testes de provocação de alérgenos conjuntivais são reproduzíveis e usados para confirmar o diagnóstico de CA por alérgenos sazonais e perenes, tanto em estudos de pesquisa, quanto na prática clínica.

Alergia ocular ao pólen na América Latina

Os sintomas oculares (SO) associados à CAS ocorrem quando o pólen dissolve-se no filme lacrimal e atravessa a conjuntiva. Vinte por cento dos indivíduos com polinose submetidos à provocação nasal polínica apresentam SO, sugerindo que o mesmo pode ocorrer sem o contato direto do alérgeno na conjuntiva¹⁵.

A polinose é comum em regiões onde existe um inverno rigoroso, de baixas temperaturas, seguido de uma primavera exuberante (clima temperado ou subtropical). Assim, na América Latina, é prevalente em países como Argentina, Chile, Uruguai e Sul do Brasil (PR, SC, RS). Entretanto, pode-se considerar, eventualmente, também em regiões tropicais onde existam elevadas altitudes compensando as baixas latitudes.

A maioria dos estudos concentra-se na rinite, e poucos têm examinado sintomas oculares como entidade independente. Muitas vezes, descrevem-se SO como sintomas de alergia nasal, usando a expressão “rinoconjuntivite alérgica” ou simplesmente “rinite alérgica” ou combinam todos os sintomas dos olhos como SO¹⁶. Isso, naturalmente, vem dificultar estudos sobre a epidemiologia da CAS, não somente na América Latina, como também em outras partes do mundo^{17,18}.

No Brasil, a polinose por gramíneas é encontrada, basicamente, nos estados do Sul (PR, SC, RS), onde predomina o clima subtropical, com estações climáticas bem-definidas, diferentemente do restante do país, com clima tropical. As gramíneas são o principal agente associado a modificações do meio ambiente externo nas últimas décadas, pelo aumento da população e a vegetação natural sendo substituída por atividades agrícolas e pastoris. Aqui se pode incluir o *Lolium multiflorum* (azevém) de intensa atividade alergênica, afora o *Cynodon dactylon* e *Paspalum notatum*.

Estudo retrospectivo sobre a CAS, envolvendo 876 pacientes com polinose na área de Caxias do Sul, RS, Brasil, onde a totalidade estava sensibilizada a antígenos de pólen de gramíneas mix, a CAS ocorreu em 86,2% dos casos, sendo classificada como grave em 24,8%, com “sintomas difíceis de tolerar interferindo nas atividades diárias e no sono”¹⁹.

Na cidade de Bahía Blanca (AR), o pólen aéreo começou a ser registrado a partir de 1995. Ao longo dos anos seguintes, foram realizados estudos aerobiológicos intermitentes e outros continuamente nas cidades de Buenos Aires, Bariloche, Córdoba, Neuquén (Valle del Rio Negro), Mar del Plata, Paraná, Santa Fé, Santa Rosa, Mendoza e, recentemente, na cidade de Trelew. Na cidade de Bahía Blanca, como em Buenos Aires, a sensibilidade cutânea através de testes com alérgenos correspondeu às contagens aerobiológicas e à representação geográfico-regional das espécies estudadas. Atualmente, segue-se com a coleta de dados de algumas cidades, e novos desafios e questões estão se abrindo para serem revelados em pesquisas futuras.

Muitos dos estudos realizados até agora podem ser encontrados resumidos no *Atlas Alergopatológico da República Argentina*, publicado em 2019 pela Associação Argentina de Alergia e Imunologia Clínica.

A prevalência das diferentes espécies de plantas é mencionada de acordo com estudos aerobiológicos. Associa-se a sensibilidade cutânea alérgica ao pólen, ou a sorológica, na rinoconjuntivite alérgica e/ou asma.

A subdivisão das *Gymnospermae* quanto ao pólen aéreo é representada pela ordem *Pinales*, que compreende as *Cupressaceae* que são uma família de coníferas da ordem *Cupressales* de grande importância econômica e paisagística mundial. Essas espécies estão presentes em quase todas as

cidades da Argentina e se destacam, principalmente, na cordilheira patagônica, sendo uma das espécies polínicas mais abundantes na cidade de Bariloche. *Nothofagus*, também conhecidas como “faias do sul”, é um gênero de várias espécies de árvores e arbustos nativos do hemisfério sul da América e na Australásia.

Em geral, a sensibilidade ao pólen das *Cupressaceae* representa baixa sensibilidade aos testes cutâneos; entretanto, tornam-se sintomatologicamente importantes, pois são os primeiros polens a aparecer em abundância. O aparecimento incipiente desses polens faz com que os pacientes experimentem os primeiros sintomas da estação polínica, que, às vezes, causam o efeito *priming*, que é o aumento da sensibilidade para outras espécies que florescem mais tarde. Além disso, na família *Cupressaceae*, são muitas as espécies que mantêm uma polinização de várias semanas. No estudo, existe sensibilidade alérgica a proteínas de *Nothofagus*, a qual ainda necessita ser determinada²⁰⁻²³.

A ordem *Lamiales*, que inclui várias subfamílias, é representada pelas *Oleaceae*, constituídas de variedades de *Fraxinus spp* (fresno), com alta polinização aérea, mas baixa sensibilidade cutânea. Encontraram-se, aqui, a *Olea europae* (oliveira) e várias espécies de *Ligustrum* (ligustro) que representam um grande número de grãos de pólen e acompanham a floração das gramíneas como aquela precoce no início do verão. O ligustro e a oliveira mostraram sensibilização significativa em pacientes alérgicos tanto regional quanto globalmente. A oliveira é importante na região de Bahía Blanca pelo seu uso na produção de azeite e na arborização urbana. O mesmo ocorre na cidade de Mendoza, predominantemente para fins comerciais. A elevada sensibilização ao pólen das oliveiras foi demonstrada na cidade de Bahía Blanca. Em outras cidades, como Rosário e Buenos Aires, o ligustro representa uma prevalência maior em sensibilidade cutânea e pólen aéreo²⁴⁻²⁷.

A ordem dos *Proteales*, representada por *Platanus spp.*, é uma espécie abundante nas cidades de Buenos Aires e La Plata, principalmente nas árvores lineares urbanas. Apesar de apresentarem uma quantidade moderada de grãos no ar, mostraram que o pólen provoca maior sensibilidade em pacientes com rinoconjuntivite alérgica em CABA e, na cidade de Londres, é responsável por sintomas alérgicos de moderados a graves. Seu período de polinização (da ordem de duas semanas) pode ser um fator que

agrava ou induz a uma maior sensibilização a outros polens, pois parece dar continuidade à floração de freixos e ciprestes^{28,29}.

A ordem *Fagales*, dentro da família *Betulaceae*, representantes como *Castanea nativa* (castanha, *Quercus spp.* – carvalho) e *Alnus spp.* (amieiro), possuem períodos de polinização de menos de um mês, e, em alguns casos, somente duas semanas. Portanto, nenhum deles representa um agente causador persistente de rinoconjuntivite, entretanto em pacientes polissensibilizados, devido a reações cruzadas, podem contribuir para a exacerbação dos sintomas alérgicos³⁰.

Poaceae, ou ragmíneas, são os polens mais representativos em estudos aerobiológicos em quase todas as cidades da Argentina, assim como no resto do mundo, onde mostram ser a causa mais comum de alergias sazonais³¹.

É considerado como sendo a causa mais comum de sintomas de rinoconjuntivite, especialmente no início do verão, causados pela subfamília *Pooideae* e, a seguir, no final do verão, pela floração das subfamílias *Chloridoideae* e *Panicoideae*. A subfamília *Chloridoideae* está bem representada por *Cynodon dactylon*, e também por *Distichlis spicata* na cidade de Bahía Blanca, que demonstrou sensibilidade cutânea em pacientes com rinoconjuntivite alérgica. Esta última erva é uma espécie herbácea perene, nativa da América, do Canadá, do Chile e da Argentina. A segunda família, *Panicoideae*, é representada pelo *Paspalum notatum* e *Sorghum halepense*, chamado “elator” na classificação taxonômica moderna. As espécies das duas últimas subfamílias são chamadas de “subtropicais”, possuem fotossíntese e comportamento fenológico diferentes, com floração posterior a das *Pooideae*, que são chamadas de “temperadas”. As gramíneas subtropicais têm um grau significativamente semelhante às gramíneas temperadas. Estudos recentes dessas espécies subtropicais descrevem seus próprios alérgenos que não compartilham com as *Pooideae*^{32,33}.

Existe uma grande variedade de espécies que não pertencem a árvores e gramíneas, que geralmente é chamada de “grupo de ervas daninhas”, ou *weeds*, em inglês. Esse é um grupo que engloba grande número de gêneros, sendo difícil usar um único nome taxonômico. Nesse grupo, estão as *Asteraceae*, a família das Angiospermas com maior riqueza e diversidade biológica. Na República da Argentina, são predominantes, especialmente nas regiões pampeana e patagônica, na costa Leste do continente: *Salvia*

Kali, *Kochia scoparia*, *Chenopodium spp.*, e outras se destacam entre elas.

Em outros países latino-americanos, podem ser listados vários pesquisadores que mostram resultados em contagens aerobiológicas e em estudos de sensibilização cutânea a polens. No Chile, Pedro Mardones demonstrou, em vários estudos, a prevalência de árvores e gramíneas. No Uruguai, existem vários trabalhos multidisciplinares sobre a flora alérgica e pólen aéreo na cidade de Montevideo e Concepción del Uruguay³⁴. No México, há o Centro de Estudos Aerobiológicos que possui vários centros onde monitoram o pólen no ar de diferentes espécies. Deve-se mencionar que esse país latino-americano está localizado no hemisfério norte.

Países como Colômbia, junto com a Venezuela e o Equador, estão localizados no Equador propriamente dito, e têm como patrimônio uma grande diversidade vegetal, a qual está em estudo.

No Paraguai, durante três anos, na cidade de Assunção, um grupo de alergistas formado por Perla Alcaráz, Cinthia Perez, Rosmary Stanley e Pedro Piraino, tem estudado o pólen aéreo e apresentam dados importantes como a presença moderada de grãos de pólen ao longo do ano. Destaca-se, especialmente, o pólen da espécie *Cecropia adonopus*, que, antes, era classificada como uma árvore das *Moraceae*, mas, atualmente, está na família *Urticaceae*. Também chamada de ambay, é uma árvore pertencente à família botânica das *Cecropiaceae*. Ela cresce nas florestas marginais dos rios do Brasil, na região amazônica da Bolívia e do Paraguai e no Nordeste da Argentina. Pode medir até 15 metros de altura, e seu tronco tem um diâmetro entre 20 e 30 centímetros. O pólen dessa espécie é o mais prevalente em quantidade e frequência, com persistência quase anual. Até o momento, não há estudos sorológicos ou de sensibilidade cutânea.

No Peru, Oscar Calderón tem encontrado pólen em várias cidades, há mais de um ano, cujos resultados serão publicados em breve. Da mesma forma, na Bolívia, recentemente, Fabiola Ramallo passou a monitorar os polens de Santa Cruz de la Sierra. Em pouco tempo, essas publicações deverão ser complementadas com estudos de sensibilidade alérgica aos polens encontrados.

Mudanças climáticas, poluição e conjuntivite

As conjuntivas oculares são ricamente vascularizadas e estão constantemente expostas a fatores

externos. São vulneráveis à influência adversa de bactérias, vírus, alérgenos, produtos químicos e poluentes do ar, que podem causar sua inflamação³⁵. A poluição atmosférica é um dos fatores de risco mais importante que afetam as pessoas em todo o mundo³⁶, sobretudo as mais vulneráveis: crianças e idosos³⁵.

Os olhos são vulneráveis à poluição do ar, seja por exposição aguda, de curto prazo, ou crônica³⁸. Indivíduos que vivem em áreas com alto nível de poluição experimentam sintomas de conjuntivite com mais frequência. Os olhos humanos são protegidos apenas por uma fina camada de filme lacrimal, e as inervações presentes na superfície ocular são muito sensíveis a substâncias químicas ambientais^{39,40}.

Os poluentes atmosféricos incluem: material particulado (PM10, PM2,5), partículas de exaustão de diesel (DEPs), gases (NOx, SO₂, O₃, CO e oxidantes) além de compostos orgânicos e partículas metálicas⁸. Nas grandes cidades, a principal fonte de poluentes está relacionada ao tráfego de veículos automotores, e os poluentes dele decorrente (TRAPs) são uma mistura de PM derivados da combustão, DEPs e emissões gasosas, NOx, CO, oxidantes e aerossóis orgânicos⁴¹.

O aumento da exposição a concentrações elevadas (> 10 µg/m³) de CO, NO₂, SO₂, O₃ ou PM, seja nos dias anteriores ou no dia de atendimento em unidade de urgência, tem sido acompanhado por aumento significativo de atendimentos por conjuntivite, assim como dos sintomas⁴²⁻⁴⁷. Além disso, o clima quente e os ventos fortes, aliados à disseminação de alérgenos do pólen, podem potencializar esses efeitos levando à instabilidade da superfície ocular⁴⁸.

Geralmente as formas mais graves de conjuntivite se associam a maiores danos relacionados à poluição ambiental⁴¹. Metanálise recente confirma a poluição do ar como um fator importante de risco para conjuntivite. O NO₂ seguido pelo O₃ foram os relacionados a maior impacto, sobretudo entre as mulheres menores de 18 anos⁴⁹.

Fatores meteorológicos (umidade, temperatura) também podem afetar a saúde ocular. À exposição a ambiente controlado com baixa umidade documentou-se sobre o filme lacrimal efeitos adversos na taxa de evaporação, espessura da camada lipídica, estabilidade e produção de lágrimas, gerando desconforto ocular significativo⁵⁰. Por outro lado, o aumento da temperatura pode não induzir diretamente desconforto nos olhos como a baixa umidade, mas pode levar à

exacerbação da conjuntivite alérgica ao elevar os níveis de pólen⁵¹.

Relação entre conjuntivite e poluição: mecanismos

Até o momento, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes da conjuntivite causada por poluentes atmosféricos ainda não são claros. Como os olhos humanos estão diretamente expostos à poluição do ar, alguns estudos especulam que as partículas de PM2.5^{46,52,53} e PM10⁵⁴ poderiam facilmente causar a inadaptabilidade das células epidérmicas intraoculares, levando à morte celular e inflamação tecidual⁴⁹.

Em segundo lugar, NO₂ e O₃ têm fortes efeitos de estresse oxidativo, que podem estimular a inflamação das células conjuntivais⁴⁹. O NO₂ é um gás ácido, que ao entrar nos olhos, muda facilmente o ambiente das células internas da epiderme ocular, quebra a função das células oculares e causa inflamação^{55,56}. É plausível que a associação entre poluição do ar e o risco de eventos de conjuntivite seja decorrente desses mecanismos potenciais⁴⁹.

A exposição crônica aos poluentes presentes no ar favorece os danos celulares, como a hiperplasia das células calciformes do epitélio na superfície ocular⁵⁷. A exposição aos DEPs aumenta a expressão de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento nas células do epitélio da conjuntiva, o que significa ativação da inflamação conjuntival³⁹.

Todos esses poluentes podem danificar diretamente a superfície ocular pela redução do pH do líquido lacrimal ou por sua oxidação. Além disso, o PM10 pode causar respostas desreguladas das células T e inflamação⁴¹, e estar significativamente associado à contagem reduzida de células Tregs, como demonstrado em estudo de coorte de nascimentos⁵⁸.

Doenças associadas à poluição do ar

As condições associadas à poluição do ar são principalmente: irritação ocular, desconforto, conjuntivite, síndrome do olho vermelho e disfunção da glândula meibomiana.

Síndrome do olho seco

A síndrome do olho seco (SOS) é a condição oftalmológica mais comum⁵⁹ e tem frequência de 11% a 58%. Muitos fatores podem ter influência na ocorrência de sintomas de SOS: fumar, consumir álcool,

baixa umidade, poluição do ar, exposição à luz solar, fatores sociodemográficos, cirurgias oftalmológicas no passado e uso de lentes de contato (neste grupo a influência da poluição do ar é mais perceptível)⁶⁰.

Entre indivíduos moradores em grandes cidades, distúrbios de filme lacrimal ocorrem com maior frequência⁶¹. Estudo realizado no Brasil mostrou associação entre a exposição à alta concentração de NO₂ e distúrbios do filme lacrimal, além de sensação de desconforto ocular⁴⁰.

Disfunção da glândula meibomiana

As glândulas meibomianas são glândulas sebáceas, cuja excreção é o componente mais externo do filme lacrimal e evita que as lágrimas evaporem da superfície do olho. Os sintomas relatados por pacientes com disfunção das glândulas meibomianas (DGM) são: prurido ocular, sensação de desconforto, sensação de olhos secos e vermelhidão dos olhos. A DGM é uma das causas mais comuns de SOS.

Muitos fatores influenciam os distúrbios da função das glândulas, entre outros: blefarite crônica, uso de lentes de contato, síndrome de Sjögren, acne rosácea, umidade e qualidade do ar⁵⁷, principalmente as altas concentrações de NO₂⁴⁰.

Blefarite

Blefarite é um estado inflamatório que cobre as bordas e a pele das pálpebras, glândulas do tarso e folicúlos dos cílios. A causa da blefarite é mecânica (por exemplo: por poeira, fumaça), e também por infecção bacteriana. A conexão entre a blefarite e a poluição do ar não é bem examinada. Estudo realizado no Brasil demonstrou correlação significativa entre exposição a altas concentrações de PM10 e CO no ar e aumento da incidência de blefarite, no dia da exposição⁶².

Influência sobre a córnea

A córnea está constantemente exposta a fatores externos, como poluentes atmosféricos, radiação ultravioleta e fumaça de cigarro. O estresse oxidativo, que é um efeito desses fatores, favorece os danos à córnea e a deficiência visual. As concentrações de PM2,5 entre 20 µg/mL e 200 µg/mL é genotóxico, estimula danos ao DNA e diminui a eficiência das células do epitélio corneano⁵².

Catarata

A frequência da catarata é maior nos países em desenvolvimento, e os fatores que auxiliam a sua

formação são: idade, sexo, tabagismo ativo, exposição à radiação ultravioleta e diabetes. Indivíduos expostos à queima doméstica de biomassa (carvão, madeira, fezes de animais), sobretudo para cocção de alimentos, apresentaram maior frequência de catarata, principalmente entre as mulheres⁶³. No caso do uso de fogões movidos a gás liquefeito de petróleo ou biogás, o risco de catarata foi muito menor. A falta de ventilação na cozinha foi um fator de risco independente para catarata⁶⁴.

Influência na microcirculação na retina

A poluição do ar tem sido identificada como um fator de risco independente para o desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular, todavia a sua influência sobre a microcirculação ainda é pouco estudada. Comparativamente às mudanças da macro e da microcirculação coronariana, justifica-se lesões patológicas nos vasos da retina, indicativos de arteriosclerose.

Estudo brasileiro avaliou a associação entre poluição do ar e o estreitamento dos vasos na retina e demonstrou estreitamento do equivalente arteriolar central da retina (CRAE) em 0,8 µm em resposta à exposição crônica (2 anos) a PM2,5 (3 µg/m³) em mais de 4.500 indivíduos⁶⁵. À exposição aguda, no dia prévio à avaliação, a concentração mais elevada de PM2,5 (7 µg/m³) determinou estreitamento do CRAE em 0,4 µm. Louwies e cols.⁶⁶ mediram o diâmetro dos vasos retiniais em 85 indivíduos saudáveis e avaliaram como a exposição de curto prazo ao PM10 e poeira de carbono os afeta. O estreitamento da CRAE em 0,93 µm e o estreitamento do equivalente venular central da retina (CRVE) em 0,86 µm foi observado a cada 10 µg/m³ de aumento da concentração de PM10.

Essas descobertas chamam a atenção para o fato de que não apenas a exposição crônica, mas também a de curto prazo aos poluentes atmosféricos causa anormalidades na microcirculação da retina, podendo causar distúrbios na nutrição e oxigenação da retina, o que pode levar à deficiência visual. Os distúrbios da microcirculação retiniana também podem impactar em incidentes cardiovasculares no futuro³⁸.

Comorbidades

A CA pode ter impacto significativo na qualidade de vida, afetando o sono e causando problemas emocionais e comprometimento de atividades da vida diária ou social, como produtividade no trabalho

ou desempenho escolar. A CA ocorre concomitantemente com a rinite alérgica (RA) e outras doenças alérgicas na maioria dos pacientes, pelo menos 60% dos pacientes com conjuntivite alérgica podem ter rinite⁶⁷. Os sintomas oculares também podem estar presentes sem envolvimento nasal em 2 a 7% dos pacientes com CA^{68,69}. Asma e dermatite atópica são outras comorbidades comuns. Em adolescentes, a maioria dos dados epidemiológicos, incluindo dados de diferentes fases do Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC), associam os sintomas oculares aos nasais, dificultando a separação da prevalência de CA da rinite alérgica.

Um estudo realizado em Xangai analisou a prevalência de sintomas de alergia ocular, rinite alérgica, asma, dermatite atópica e sensibilização a ácaros, pólen e alimentos em uma população de crianças e adolescentes. A prevalência geral de sintomas de RA, asma diagnosticada e dermatite atópica diagnosticada foi de 40,4%, 11,6% e 16,7%, respectivamente. Crianças pequenas tiveram uma prevalência maior de diagnóstico de rinite alérgica e dermatite atópica do que adolescentes. Houve diferenças associadas ao gênero na prevalência de rinite alérgica e asma entre crianças pequenas, mas não entre adolescentes. A sensibilização a ácaros, alimentos e pólen foi associada a uma maior prevalência de doenças alérgicas⁷⁰.

Uma pesquisa conduzida pelo *American College of Allergy, Asthma and Immunology* descobriu que 35% das famílias entrevistadas tiveram alergias, das quais mais de 50% relataram sintomas oculares associados⁷¹. A importância da CA se deve principalmente à sua frequência, que varia de 5% a 22% da população⁷².

Estudo realizado por Geraldini M. e cols., que incluiu 3.120 pacientes entre 12 e 18 anos, obteve prevalência de sintomas de conjuntivite alérgica de 20,7%. Pelo menos uma comorbidade (asma, rinite ou eczema atópico) foi relatada por 75,3% das crianças com CA. Rinite foi a comorbidade mais frequente (64,6%). A asma apareceu em 31,4%, e eczema atópico em 13,1%. O percentual de crianças com nenhuma, uma, duas ou três comorbidades relacionadas à conjuntivite alérgica, foi 24,7%, 44,7%, 27% e 3,6%, respectivamente. Aqueles pacientes com sintomas perenes foram mais frequentemente associados às três comorbidades em comparação com aqueles com sintomas sazonais (66,7% versus 56,9%; $p = 0,034$), enquanto asma e eczema tóxico não diferiram entre os dois grupos (33,1% versus 24,8%; $p = 0,062$) e (12,3% versus 16%; $p = 0,25$), respectivamente. A

probabilidade de um adolescente com CA apresentar asma, rinite e eczema atópico foi (OR = 5,7; IC 95%: 4,5 a 7,1); (OR = 3,6, IC 95% 3,0 a 4,3) e (OR = 2,6, IC 95% 2,0 a 3,5), respectivamente. A associação entre asma e CA foi maior entre aqueles com CA e rinite do que entre aqueles com CA isolada (36,8% versus 20,5%; $p < 0,01$)¹.

Classificação da conjuntivite alérgica

Até à data, já foram propostos vários métodos e nomenclaturas para classificar as diferentes formas de hipersensibilidade ocular, sendo a classificação mais aceita e utilizada e adotada pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI)⁷³, que engloba dois grupos: hipersensibilidade ocular não alérgica e alergia ocular, que por sua vez, se subdivide em formas mediadas pela IgE – como a conjuntivite alérgica sazonal (CAS) e perene (CAP) e a mais de metade dos casos de queratoconjuntivite vernal (VKC) e atópica (AKC) – e formas não IgE mediadas, que incluem alguns casos das últimas duas formas, bem como a blefarconjuntivite de contacto (CBC) (Figura 2).

Os diferentes distúrbios de hipersensibilidade ocular vão desde situações ligeiras, geralmente intermitentes e com sintomas agudos (CAS, CAP e CBC) até formas moderadas a graves, geralmente crônicas e que podem afetar a visão (conjuntivite gigante-papilar, VKC e AKC).

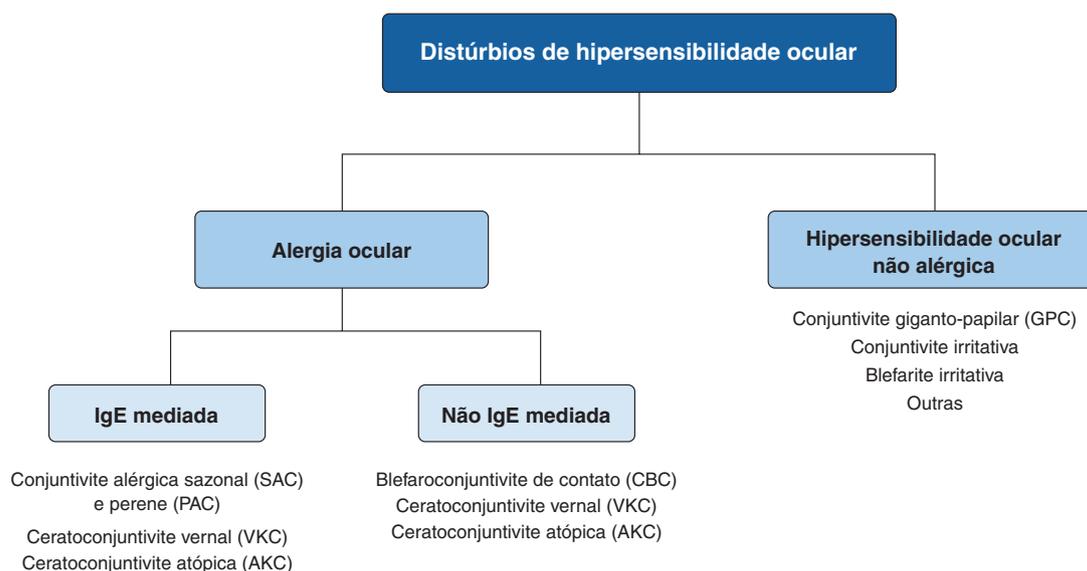
As principais características diferenciadoras dos diferentes distúrbios de hipersensibilidade ocular encontram-se sumariadas na Tabela 1.

Conjuntivite alérgica

A conjuntivite alérgica é a forma de alergia ocular mais frequente e envolve mecanismos IgE mediados, originando sintomas oculares bilaterais que se associam habitualmente à presença de rinite. O sintoma mais característico é o prurido ocular, podendo também ocorrer com frequência queixas de lacrimejo, hiperemia conjuntival, edema palpebral e ligeira hipertrofia papilar da conjuntiva tarsal⁷³. O envolvimento da córnea é raro, mas pode ocorrer visão turva⁸.

Consoante à periodicidade dos sintomas, subdivide-se em conjuntivite alérgica sazonal (CAS) e conjuntivite alérgica perene (CAP).

Na CAS os sintomas são intermitentes e mais prevalentes na primavera e outono, quando os níveis de polens são mais elevados. Na CAP os sintomas são

**Figura 2**

Classificação dos distúrbios de hipersensibilidade ocular

Adaptado de Leonardi A et al.⁷³

persistentes e surgem relacionados com a exposição e sensibilização a alergênicos perenais, tais com os ácaros do pó, faneras e fungos ou devido à presença de múltiplas sensibilizações.

Ceratoconjuntivite vernal

A ceratoconjuntivite vernal (VKC) corresponde a uma forma de alergia ocular rara, persistente e grave, que ocorre principalmente em zonas com clima quente, tais como a bacia do Mediterrâneo, Norte da África e Oriente Médio. É tipicamente sazonal (primavera até ao fim do verão) e acomete com maior frequência crianças do sexo masculino (*ratio* sexo masculino/feminino 3/1), com idades compreendidas entre os 4-12 anos, desaparecendo após a puberdade. Aproximadamente 50% dos doentes não apresenta história de doença atópica ou sensibilização alérgica, o que sugere que a VKC não é uma patologia totalmente IgE mediada⁸.

O primeiro sintoma a surgir é o intenso prurido ocular bilateral, habitualmente desencadeado por estímulos não específicos como o vento, poeira, luz forte ou esforço físico, ao qual se segue extrema fotofobia, queimor e sensação de corpo estranho

e, muitas vezes, visão turva. Observa-se injeção conjuntival, ptose, secreção mucosa e cremosa e blefarospasmo.

Existem três formas major de doença: tarsal, límbica e mista. Nos países ocidentais a forma tarsal é a mais frequente, enquanto que nos países subtropicais predomina a forma límbica, também conhecida como limboconjuntivite endêmica tropical. A forma tarsal é caracterizada pela presença de papilas gigantes (entre 7 a 8 mm de diâmetro) na conjuntiva tarsal superior que se assemelham a pedras de calçada (coblestones), infiltradas por fibrina e muco (pseudomembrana). Na forma límbica ocorrem papilas límbicas com excrescências brancas nos ápices, com um aspecto gelatinoso – nódulos de Horner-Trantas. Surge envolvimento corneano: ceratopatia punctiforme ou úlcera redonda “em escudo”, e há uma alta incidência de ceratocone nestes doentes, podendo os casos mais graves originar cegueira.

Ceratoconjuntivite atópica

A ceratoconjuntivite atópica (AKC) é uma patologia ocular inflamatória crônica, com atingimento bilateral em nível das pálpebras, conjuntiva e possivelmente

da córnea. Corresponde à entidade com maior risco de cegueira e ocorre em adultos (18-50 anos) que apresentam manifestações sistêmicas de atopia, nomeadamente dermatite atópica. A sua prevalência nos doentes com dermatite atópica varia entre os 20% e 77%, e corresponde a uma das complicações oftalmológicas mais graves da dermatite atópica. Geralmente há história familiar de outras doenças atópicas com níveis elevados de IgE sérica. Na sua patogênese estão envolvidos mecanismos IgE mediados, Th2 e Th1. Ao contrário da VKC, que raramente ultrapassa os 5-10 anos de evolução, a AKC pode durar décadas.

Clinicamente é semelhante à conjuntivite vernal, com formação de papilas (menores) no tarso superior. Um sinal característico é o eczema no nível palpebral

que tende a endurecer e fissurar, estando as pálpebras frequentemente inflamadas, maceradas e com crostas – blefarite crônica. Pode associar-se à colonização palpebral por *Staphylococcus aureus* e disfunção da glândula meibomiana. O desenvolvimento de queratopatia com neovascularização é particularmente grave, e, com relativa frequência, complica-se por cataratas, herpes simples, queratocone, blefarite crônica, fibrose conjuntival e descolamento da retina, com deterioração sustentada da visão.

Blefarconjuntivite de contacto

A blefarconjuntivite de contacto (CBC) é uma forma de alergia ocular não IgE-mediada em que ocorre dermatite de contacto no nível das pálpebras, com ou

Tabela 1

Caraterísticas dos principais distúrbios de hipersensibilidade ocular

	CAS	CAP	VKC	AKC	CBC	GPC
Incidência	++++	++	+	+/-	–	–
Apresentação	Intermitente	Persistente	Persistente com exarcebações intermitentes	Crônico	Crônico com exarcebações intermitentes	Persistente
Mecanismo imunológico	IgE	IgE	IgE/Não IgE	IgE/Não IgE	Não IgE	Não alérgico
Contexto clínico	Rinite alérgica	Rinite alérgica	Atopia	Dermatite atópica	+/- dermatite contato em outros locais	Sem atopia
Idade/Sexo	Início infância/adulto jovem	Início infância/adulto jovem	++ Crianças sexo M (M/F = 3/1); resolução > 20	++ Adultos (18-50 anos)	++ Mulheres de meia idade ou mais velhas (F/M = 2/1)	–
Pálpebras	Edema	Edema	Edema, ptose	Eczema, blefarite	Eczema	–
Conjuntivite	Papilas	Papilas	Papilas gigantes	Papilas gigantes	Hiperemia	Papilas gigantes
Córnea	–	–	Nódulos de Horner-Trantas, úlceras, CPS	Nódulos de Horner-Trantas, úlceras, CPS	–	Raro

CAS= conjuntivite alérgica sazonal, CAP= conjuntivite alérgica perene, VKC= ceratoconjuntivite vernal, AKC= ceratoconjuntivite atópica, CBC= blefarconjuntivite de contacto, GPC = conjuntivite gigante-papilar, CPS = ceratite pontilhada superficial.

sem dermatite extraocular e com possível atingimento da conjuntiva. Frequentemente afeta mulheres de meia-idade ou mais velhas⁹.

Surge associada ao uso repetido de medicação ocular “conjuntivite medicamentosa”, por toxicidade ou sensibilização de contacto aos constituintes dos medicamentos, habitualmente os conservantes. Além dos constituintes e conservantes dos tópicos oculares, também vários produtos de cosmética e metais podem estar envolvidos como agentes causais. Os cosméticos aplicados no cabelo, na face ou nas unhas podem ser inadvertidamente transferidos para os olhos, provocando sensibilização, por vezes sem qualquer sintoma no ponto de origem, onde a epiderme é mais espessa.

Os sintomas mais frequentes são prurido e sensação de queimor palpebral, com detecção ao exame físico de edema, eritema, eczema ou liquenificação na pele palpebral, hiperemia conjuntival e papilas.

Hipersensibilidade ocular não alérgica

A hipersensibilidade ocular não alérgica inclui várias entidades, nomeadamente a conjuntivite gigante-papilar (GPC), conjuntivite irritativa, blefarite irritativa, entre outras.

Conjuntivite papilar gigante

A conjuntivite papilar gigante (GPC) surge no contexto de hipersensibilidade não alérgica a produtos que contactem de forma crônica com a superfície ocular, mais frequentemente lentes de contacto e seus produtos de limpeza e conservantes, próteses oculares ou suturas pós-operatórias. O mecanismo envolvido relaciona-se com o trauma mecânico crônico.

Clinicamente assemelha-se a outras formas de hipersensibilidade ocular, podendo originar sintomas de prurido ocular, sensação de corpo estranho, visão turva e produção de secreções mucosas. Por vezes verifica-se agravamento dos sintomas na época da primavera. O doente desenvolve uma reação papilar na pálpebra superior (com ou sem queratopatia), que é mais comum com o uso de lentes de contacto macias (5-10%) em comparação com as rígidas (4%).

Habitualmente a GPC resolve com a interrupção do uso de lentes de contacto ou quando há remoção do corpo estranho que está em contacto com a superfície ocular.

Diagnóstico da conjuntivite alérgica

Testes sorológicos e cutâneos na avaliação da alergia ocular

O diagnóstico das diferentes conjuntivites é clínico. A etiologia é determinada por pesquisa de IgE específica para aeroalérgenos. Teste *in vivo*, teste cutâneo alérgico ou de punctura, deve ser realizado por profissional treinado, sendo de fácil realização, baixo custo, alta sensibilidade e especificidade. Identifica-se IgE específica para ácaros, polens, epitélios de animais, baratas e fungos. A pesquisa de IgE específica no soro, *in vitro*, também pode ser utilizada para identificação de alergia aos mesmos aeroalérgenos que o teste cutâneo. Mais recentemente, foram desenvolvidas plataformas simples ou múltiplas de detecção de IgE para proteínas específicas das fontes de alérgenos, chamados de componentes, e isto tem nos aproximado à Medicina de Precisão. Há necessidade de laboratório especializado, custo maior, mas também com boa sensibilidade e especificidade⁷⁴.

Os testes cutâneos de punctura (*prick tests*) ainda são a principal ferramenta no diagnóstico do fenótipo alérgico da doença das vias aéreas na prática diária do alergista. A IgE sérica total, por sua vez, parece estar correlacionada com a complexidade do repertório de IgE⁷⁵, e a IgE sérica específica é muito útil na população pediátrica e como complemento ou substituição aos testes cutâneos⁷⁶.

Contudo, a vasta maioria dos testes diagnósticos e extratos para vacinas disponíveis comercialmente usam alérgenos na fase sólida, obtidos da fonte original, através da extração e purificação proteica. A disponibilidade de um painel amplo de moléculas alergênicas recombinantes ou altamente purificadas para diagnóstico *in vitro* modificou profundamente o conhecimento básico na área, mas também as condutas na prática clínica⁷⁷. Além disso, atualmente é possível definir o repertório de IgE do paciente usando essas moléculas alergênicas espécie-específicas e de reatividade cruzada⁷⁸. Isso se tornou uma brilhante solução, particularmente nos pacientes ditos “polisensibilizados”, e não apenas na alergia alimentar ou a himenópteros, mas também na alergia respiratória⁷⁶. Até o presente momento, há poucos dados na literatura a respeito do uso do diagnóstico resolvido por componentes (CRD), particularmente, com a tecnologia multiplex, nas doenças alérgicas das vias aéreas superiores (RA e conjuntivite alérgica), em especial com relação aos chamados “alérgenos perenes”, como ácaros, fungos e epitélios de animais. Nessa

seção, revisaremos as publicações disponíveis sobre CRD na rinoconjuntivite alérgica (RCA), particularmente estudos sobre perfil de sensibilização nesses pacientes, o que há de dados divididos por fontes de alérgeno, e algumas novidades sobre métodos que podem auxiliar na abordagem das conjuntivites mais graves através da detecção de IgE específica na lágrima.

Perfil de sensibilização em pacientes com rinoconjuntivite

Conforme já destacamos, a literatura é escassa em relação à RCA, em particular no que diz respeito ao perfil de sensibilização dessa população utilizando esse método. Duas casuísticas em populações asiáticas publicadas recentemente avaliaram a técnica multiplex de detecção de IgE por componentes em pacientes atópicos e a compararam com os tradicionais testes cutâneos ou o método FEIA^{79,80}.

No estudo de Singapura, avaliou-se atópicos com RA, asma e DA e verificou-se que a sensibilização a ácaros foi associada ao fenótipo RA, enquanto asma e DA não tiveram predominância de um único Ag. Além disso, o ISAC não se mostrou útil como ferramenta de triagem caso a suspeita maior (clínica ou epidemiológica) fosse de monossensibilização⁸⁰. No levantamento realizado na Coreia, mostrou-se que a concordância entre ISAC e FEIA é bastante elevada para os ácaros *Dermatophagoides*, mas o mesmo não ocorreu com os polens de bétula e com o fungo *Alternaria alternata*, para os quais a sensibilidade do FEIA foi superior ao ISAC⁷⁹.

Em uma coorte britânica de nascidos vivos, reavaliados na idade de 11 anos, utilizou-se a técnica multiplex para avaliar os padrões de sensibilização e sua relação com as doenças atópicas apresentadas pelas crianças. Encontrou-se que crianças com rinoconjuntivite eram mais sensibilizadas a ácaros e polens, enquanto as asmáticas eram sensibilizadas, não só a essas duas fontes de Ag, mas também a epitélios de animais. Por fim, as portadoras de eczema eram mais sensibilizadas ao ovo e Ag bovinos⁸¹.

Um estudo em atletas de elite participantes das Olimpíadas de Pequim avaliou 72 indivíduos polissensibilizados (definidos com base em resultados de testes cutâneos) utilizando o método ImmunoCAP-ISAC. Os atletas foram classificados em quatro grupos de acordo com o quadro clínico apresentado: rinoconjuntivite alérgica, asma, alergia alimentar e assintomáticos. Além de se mostrar útil

para diferenciar os verdadeiros polissensibilizados daqueles com testes positivos por Ag de reatividade cruzada, o método confirmou que o fenótipo rinoconjuntivite era mais associado à monossensibilização, ao passo que asmáticos eram mais frequentemente polissensibilizados⁸².

Em um estudo retrospectivo realizado na porção ocidental da República Tcheca, utilizando plataforma multiplex ImmunoCap-ISAC[®] para detecção de IgE específica, foram analisados os resultados de 1.331 pacientes atendidos entre dezembro de 2011 e junho de 2013. Observou-se que em 826 pacientes com mediana de idade de 32,6 anos, as amostras foram positivas para pelo menos um componente derivado de pólen, sendo 62% deles com diagnóstico de rinite. O maior índice de sensibilização foi aos componentes de gramíneas (81%), sendo o Phl p 1 (69,6%) o mais frequente, seguido dos componentes derivados de *Betulaceae* (54,8%), onde o Bet v 1 (54,2%) foi o mais prevalente. Sensibilização aos componentes derivados de *Cupressaceae* (14,1%), *Oleaceae* (10,8%) e de árvores Pla a 2 (15,5%), foram menos prevalentes⁸³.

Em estudo com 120 pacientes atópicos com rinoconjuntivite e/ou asma, foi comparada a técnica de microarray (ISAC CRD 103) com FEIA (ImmunoCap) para o diagnóstico de alergia aos polens de gramíneas e cipreste. Ambos microarray e Cap apresentaram elevada sensibilidade (S) e especificidade (E) na detecção de alergia a gramíneas (ISAC: S = 97,7% e E = 92,3%; Cap: S = 95,3% e E = 96,1%) apresentando concordância entre as duas técnicas. Na detecção de alergia ao cipreste, o ISAC apresentou sensibilidade semelhante ao Cap, mas especificidade superior (ISAC: S=91,7% e E=91,3%; Cap: S=91,7% e E=80,4%, p=0,034)⁸⁴.

Na Coreia do Sul, foram avaliados 168 pacientes adultos com rinite alérgica e comparou-se a detecção de IgE específica por ImmunoCap e ImmunoCap-ISAC[®] para polens de bétula e artemísia, entre outros aeroalérgenos. A sensibilidade por ImmunoCap para bétula foi de 86,9% contra 43,6% por ImmunoCap-ISAC[®], $\kappa = 0,511$. No caso da artemísia, a sensibilidade por ImmunoCap foi de 92,3% contra 69,2% por ImmunoCap-ISAC[®], $\kappa = 0,670$ ⁷⁹.

Em estudo de 101 adultos com rinoconjuntivite na Alemanha, comparou-se a detecção de IgE específica para 8 componentes de gramínea (rPhl p 1, rPhl p 2, nPhl p 4, rPhl p 5b, rPhl p 6, rPhl p 7, rPhl p 11 e nPhl p 4) plataforma simples e multiplex, ImmunoCap e ImmunoCap-ISAC[®]. O coeficiente de correlação foi

significativo em sete componentes [0,88 (rPhl p 1), 0,96 (rPhl p 2), 0,70 (nPhl p 4), 0,94 (rPhl p 5b), 0,92 (rPhl p 6), 0,85 (rPhl p 11), e 0,78 (rPhl p 12)], sendo a exceção para o rPhl p 7⁸⁵.

Em Curitiba, 101 crianças com rinite alérgica realizaram teste cutâneo para o pólen de *Lolium multiflorum*, entre outros aeroalérgenos e dosagem de IgE específica por plataforma multiplex ImmunoCap ISAC versão 103. A sensibilização alérgica ao pólen de *Lolium multiflorum* determinada por teste cutâneo alérgico foi de 14,9%, já a sensibilização aos componentes de gramíneas mais frequentes foram Cyn d 1 em 16,8%, Phl p 1 e Phl p 4 em 14,8% e 12,9%, respectivamente⁸⁶.

Aplicação clínica dos componentes na conjuntivite

Conforme já citado, o uso do chip multiplex na RCA com relação à sensibilização aos ácaros da poeira, tanto *Dermatophagoides* como *Blomia tropicalis*, mostrou acurácia comparável ao FEIA e testes de punctura. Além desses dados, mostrou-se que os componentes Der p 1 e Der p 2 se correlacionam com atopia e níveis séricos de IgE anti-Der p, diferentemente dos componentes Der p 10 e MUXF3 (bromelina)^{87,88}. Outra aplicação do ImmunoCAP-ISAC em relação à sensibilização aos ácaros foi demonstrada num estudo francês publicado em 2012, no qual mostrou-se que a imunoterapia sublingual com extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus + farinae* por um ano não induziu nova sensibilização aos três alérgenos do Der p (1, 2 e 10).

Em relação à sensibilização a fungos, não há estudos particularmente realizados em RCA utilizando a técnica microarray multiplex. Um estudo retrospectivo em crianças com RCA ou asma comparou o componente Alt a 1 dosado pelo método FEIA e a fonte de alérgeno *Alternaria*, e mostrou que a acurácia de ambos é bastante comparável, permitindo que qualquer um pudesse ser usado para diagnóstico dessa sensibilização⁸⁹.

Por mais que os alérgenos de animais ditos “peludos” estejam mais associados à asma, há alguns dados publicados em relação à RCA e uso da técnica multiplex. O principal fato a ser conhecido pelo médico assistente ao paciente exposto ou sensibilizado a animais domésticos, particularmente cão e gato, é a de que as albuminas (exemplos Fel d 2, Can f 3) são proteínas que não acarretam sintomas e têm reatividade cruzada entre si, ao passo que as lipocalinas (Can f 1

e Can f 2) e secretoglobinas (Fel d 1) são associadas à reatividade clínica e não têm mimetismo molecular. Nesse contexto, foi sugerido que o ImmunoCAP-ISAC poderia ser indicado com vistas a diferenciar sensibilização de alergia, ou mesmo para avaliar indivíduos de maior risco para futura reatividade de acordo com o grau de exposição⁹⁰. Nessa mesma linha, um estudo sueco de coorte recentemente publicado mostrou que os componentes Fel d 1 e Can f 1 documentados pelo chip multiplex eram melhores preditores da evolução da alergia ao longo do tempo do que os extratos de gato e cão⁹¹.

A plataforma multiplex tem sido utilizada na detecção de sensibilização precoce para componentes de polens e posterior desenvolvimento de rinite alérgica. Em uma coorte de nascimento alemã, seguida até os 13 anos de idade, foi aplicado questionário e coletado amostra de sangue de 820 crianças aos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10 e 13 anos. Diagnóstico de rinite alérgica sazonal relacionada ao polén foi realizado de acordo com sintomas nasais. Anticorpos IgE específicos para *Phleum pratenses* e 8 componentes foram realizados por FEIA e plataforma multiplex. Cento e setenta e sete desenvolveram rinite alérgica sazonal. A sensibilização ao Phl p 1 foi precoce e a mais comum (78%)⁹² nas crianças com rinite alérgica. A sensibilização aos 3 anos prediz a rinite alérgica aos 12 anos, VPP = 68% e VPP = 84%⁹³. Em outro estudo em crianças que utilizou plataforma multiplex para detecção de IgE específica, foi avaliado o soro de 764 indivíduos para investigação da patogênese de IgE positiva para proteínas da família PR-10 e rinite alérgica à bétula aos 16 anos. Questionário e soro foram coletados aos 4, 8 e 16 anos de crianças em Estocolmo, e realizado ImmunoCap-ISAC. O risco de persistência de rinite alérgica ao Bet v 1 aos 16 anos foi oito vezes maior (OR = 8,2) quando a criança apresentava uma sensibilização a PR-10 aos 4 anos.

Detecção de IgE específica na lágrima

Dois estudos recentes utilizaram a técnica multiplex microarray de detecção dos componentes alérgicos na lágrima em pacientes com alergia ocular, sendo um deles um relato de caso⁹⁴ e o outro artigo uma série de 10 pacientes com ceratoconjuntivite vernal⁹⁵. Ambos mostraram que a IgE específica por componentes é quantificável pelo método ISAC na lágrima e pode diferir dos resultados da IgE específica sérica. Esses dados sugerem que, num futuro próxi-

mo, os CRD em secreções possam ser incorporados e colaborar no diagnóstico etiológico das doenças alérgicas, particularmente aquelas de difícil definição, como a ceratoconjuntivite vernal, por exemplo.

Teste de provocação conjuntival com alérgenos

O teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) é uma ferramenta diagnóstica para investigar as doenças de hipersensibilidade da superfície ocular externa mediadas por IgE, avaliando os efeitos inflamatórios causados pela aplicação conjuntival do alérgeno em um indivíduo previamente sensibilizado⁹⁶. O objetivo do teste é reproduzir com precisão os sinais e sintomas (prurido ocular, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, queimose e edema conjuntival/palpebral) de conjuntivite alérgica (CA). A hiper-reatividade conjuntival específica ao alérgeno (HRCe) desencadeada pelo TPCA é uma cascata de eventos inflamatórios típicos de uma hipersensibilidade mediada por IgE, que afeta a mucosa conjuntival de indivíduos previamente sensibilizados ao alérgeno testado e geneticamente predispostos. TPCA positivo provoca no olho testado os mesmos sinais e sintomas de CA que ocorrem durante a exposição natural ao alérgeno. Ao desencadear HRCe, o TPCA confirma o alérgeno testado como o fator etiológico da alergia ocular⁹⁷.

Provocações conjuntivais com grãos de polens para diagnosticar polinose (*hay fever*) e mensurar a tolerância do paciente durante experimentos de dessensibilização com extratos de polens foram realizadas por Blackey, em 1873. Até a década de 1970, TPCA foi utilizado principalmente para fins diagnósticos, mas atualmente também tem sido empregado para o estudo da fisiopatologia da CA, avaliação de eficácia de medicamentos tópicos oculares e de imunoterapia alérgeno-específica⁹⁸. Outra indicação do TPCA é como um teste alternativo para avaliar a reatividade mucosa em outras doenças alérgicas mediadas por IgE, como a rinite, a asma, a alergia alimentar e a alergia ao látex⁹⁹.

Recentemente, uma publicação do Grupo de Interesse em Alergia Ocular da EAACI reuniu recomendações para a prática clínica do TPCA⁹⁹.

Quando realizar

A maioria dos casos de alergia ocular é de conjuntivite benigna, mediada por IgE, de evolução intermitente (conjuntivite alérgica sazonal) ou persistente

(conjuntivite alérgica perene), para os quais uma causa alérgica deve ser sempre pesquisada. A identificação dos aeroalérgenos é geralmente realizada pelos testes cutâneos de leitura imediata por puntura (TCA) ou pela dosagem sérica de IgE-específica ao alérgeno (S-IgE) total ou aos seus componentes moleculares¹⁰⁰.

TCA e dosagem de IgE sérica ao alérgeno mostram boa correlação com TPCA. Abelson e cols.⁹⁷ observaram 84% de TPCA positivos em 396 indivíduos com TCA positivo e história sugestiva de CA, sugerindo o uso rotineiro do teste cutâneo alérgico como ferramenta diagnóstica para alergia ocular. Reatividade ao mesmo alérgeno que apresentou TCA positivo foi detectada pelo TPCA em 94% dos indivíduos com queixas oculares, o que demonstra alto valor preditivo positivo do TCA em prever uma provocação conjuntival positiva ao alérgeno, quando existe história clínica sugestiva¹⁰¹.

Entretanto, TCA positivo e S-IgE elevada indicam apenas sensibilização a um alérgeno específico. Leonardi e cols.¹⁰² encontraram concordância de 81% de resultados positivos de TCA e S-IgE ao mesmo alérgeno com TPCA positivo. Nos casos em que não havia concordância, houve maior positividade dos testes cutâneos e/ou sorológicos (23%) em relação às provocações oculares (6%). Assim, o uso de testes cutâneos e sorológicos, sem comprovação por provocação ocular, poderia levar a um aumento no número de casos falso positivos de CA. É importante ressaltar que sensibilização sistêmica pode ocorrer sem alergia clínica, e sintomas locais podem ocorrer sem evidência de sensibilização sistêmica. Em outro estudo, correlação significativa de níveis lacrimais elevados de IgE-específica ao alérgeno ocorreu apenas com provocação conjuntival positiva, e não com TCA e S-IgE. Estes achados sugerem a possibilidade da conjuntiva ser o único órgão alvo sensibilizado em indivíduos alérgicos¹⁰³.

Para fins diagnósticos, TPCA é o único método que confirma uma resposta conjuntival específica a um alérgeno suspeito pela história clínica nos casos de CAS e, principalmente, de CAP.

O TPCA está particularmente indicado quando a sensibilização não é concordante com a história clínica, quando um paciente é polissensibilizado ou quando os testes cutâneos ou sorológicos são negativos ou contraditórios, apesar de história médica fortemente sugestiva que um alérgeno específico esteja envolvido na patologia ocular. Para CAS e PAC, a detecção do alérgeno mais relevante é fun-

damental antes de se iniciar imunoterapia alérgeno-específica⁹⁹.

Na ceratoconjuntivite vernal (CCV), o TPCA não é prática rotineira, sendo usado para identificar alérgenos para imunoterapia nos casos resistentes a tratamento medicamentoso¹⁰⁴.

O TPCA também é muito utilizado para o estudo da fisiopatologia das diversas formas de alergia ocular, para a coleta de células, dosagem de mediadores químicos, citocinas e outros biomarcadores inflamatórios¹⁰⁵.

Outra indicação do TPCA é para o seguimento de imunoterapia alérgeno-específica e para a avaliação do efeito antialérgico de medicamentos tópicos para o tratamento da CA, sendo um método reconhecido pela *Food and Drug Administration* (FDA) para essas finalidades¹⁰⁶.

Existem alguns estudos do uso de TPCA para confirmar alguns casos de alergia ocupacional ao látex e alergia alimentar. Em uma população de 174 crianças com suspeita de alergia alimentar a leite de vaca, ovo, amendoim e peixe, TPCA negativo excluiu alergia alimentar clínica, independentemente do valor da IgE sérica ao alérgeno. Da mesma forma, TPCA positivo confirmou alergia alimentar mediada por IgE¹⁰⁷.

Recomendações práticas para a realização do TPCA

Antes da provocação conjuntival, os pacientes devem estar assintomáticos, sem conjuntivite ou rinite em atividade e asma instável. O TPCA deve ser evitado em indivíduos com história de cirurgia ocular e patologias oculares infecciosas e inflamatórias recentes (< 6 meses), gestantes e nutrízes, imunodeficiências, neoplasias, insuficiência hepática ou renal, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares em uso de betabloqueadores ou que podem descompensar, caso seja necessária a aplicação de adrenalina para o tratamento de possível reação anafilática¹⁰⁰.

Exame oftalmológico completo deve ser realizado antes da provocação para afastar qualquer inflamação conjuntival, sendo imprescindível nos casos de conjuntivite crônica, quando a presença do oftalmologista durante a provocação ocular, além do alergista, é necessária. O exame da conjuntiva para a detecção de quemose leve visível apenas à lâmpada de fenda pode evitar que doses altas de

alérgenos sejam utilizadas durante a provocação, e assim, evitar o aparecimento de reação de fase tardia, que poderia causar exacerbação grave da conjuntivite crônica⁹⁹.

Não há recomendação para a realização de TPCA em patologias da superfície ocular que não são causadas por hipersensibilidade mediada por IgE, como ceratoconjuntivite sicca, blefarite e blefaroconjuntivite, conjuntivite papilar gigante decorrente de intolerância a lentes de contato ou corpo estranho, blefaroconjuntivite de contato com suspeita de alergia a conservantes de colírios, medicamentos e cosméticos⁹⁶.

O TPCA não pode ser realizado durante o período de exposição natural ao alérgeno, como por exemplo, durante a polinose⁹⁷.

Medicamentos tópicos oculares e orais que podem interferir no resultado da reação conjuntival devem ser descontinuados antes do TPCA. Anti-histamínicos H1, estabilizadores de mastócitos e corticoides tópicos oculares devem ser interrompidos por pelo menos dois dias antes da provocação. Para ciclosporina e anti-inflamatórios não hormonais tópicos, o período de interrupção é por pelo menos uma semana. Anti-histamínicos orais devem ser suspensos uma semana antes do TPCA (três semanas para o cetotifeno), corticoides orais por duas semanas e antileucotrienos por três semanas.

Como em outros tipos de provocação *in vivo*, o Termo de consentimento informando os riscos e benefícios do TPCA deve ser fornecido, discutido e assinado pelos pacientes ou responsáveis legais antes da provocação conjuntival. TPCA pode ser realizado em crianças e adultos, mas exige cooperação e entendimento do procedimento para resultado confiável^{96,99}.

O local para a realização do TPCA (consultórios e hospitais) deve contar com estrutura para o tratamento de possíveis efeitos adversos graves, como exacerbação de asma, urticária aguda e anafilaxia. Medicação de resgate, como anti-histamínico H1 e corticoide tópicos e sistêmicos, broncodilatador de ação curta e adrenalina, deve estar sempre disponível. Todo TPCA positivo deve ser tratado com anti-histamínico H1 tópico ocular, e o indivíduo deve permanecer no local do teste por 2 horas ou até o desaparecimento completo dos sintomas. Corticoide ocular e anti-histamínico H1 oral devem ser considerados nas reações intensas, que possam evoluir para reação de fase tardia. Esses indivíduos devem ser monitorados pela equipe médica por 24 horas⁹⁹.

Um resumo das indicações e contraindicações do TPCA está disposto na Tabela 2.

Como realizar

O TPCA apresenta alta sensibilidade e especificidade ao alérgeno para o diagnóstico de conjuntivite alérgica na vigência de sintomas sugestivos, quando realizado com extratos alergênicos padronizados^{101,108}.

A qualidade do extrato é fundamental para resultados confiáveis. Os extratos devem ser padronizados, preferencialmente liofilizados e sem conservantes. A quantidade de alérgenos maiores deve ser conhecida e pode variar de acordo com o fabricante. Extratos comerciais padronizados para TPCA, que atendam a todas essas especificações, são de alto custo, disponíveis apenas em alguns países e para poucos alérgenos, o que limita o uso rotineiro do TPCA na

Tabela 2

Indicações e contraindicações para o teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA)

Indicação	
Clínica	<p>Confirmar o papel do alérgeno suspeito no desencadeamento dos sintomas em doenças da superfície ocular mediadas por IgE, principalmente na CAP e quando a IT está indicada.</p> <p>Definir alérgeno(s) clinicamente relevante(s) nos casos de polissensibilização.</p> <p>Esclarecer casos com história clínica de CA, mas com testes cutâneos e/ou sorológicos inconclusivos ou negativos.</p> <p>Diagnóstico de alergia ocupacional (ex.: látex) ou alimentar.</p>
Pesquisa	<p>Quantificar as propriedades antialérgicas de medicamentos tópicos oculares para CA.</p> <p>Investigar a tolerância ao alérgeno na conjuntiva (ex.: pré e pós-IT).</p> <p>Investigar a fisiopatologia da inflamação alérgica ocular (mediadores, células, citocinas).</p>
Contraindicação	
	<p>Conjuntivite em atividade (paciente sintomático).</p> <p>Procedimentos cirúrgicos oculares recentes (3-6 meses).</p> <p>História de descolamento de retina, doença de retina, retinopatia diabética, patologia da superfície ocular não mediada por IgE.</p> <p>Gravidez ou lactação.</p> <p>Asma não controlada /doença sistêmica grave.</p> <p>Exposição natural ao alérgeno (ex.: estação polínica).</p> <p>Em uso de anti-H1/CE oculares/orais, imunossupressores, antileucotrienos.</p> <p>Lentes de contato (devem ser removidas 72 horas antes).</p>
Consentimento	Livre, esclarecido, obrigatório.
Presença do médico	Obrigatória.
Local de realização	Ambulatorial ou preferencialmente hospitalar, com condições de tratar emergências, como asma aguda/urticária e anafilaxia, equipe treinada para o procedimento.

prática clínica. Para uso, os extratos são diluídos em solução salina ou diluente, em temperatura ambiente, de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante. Após a diluição, a estabilidade da solução é garantida por 6-24 horas. Mistura de diferentes alérgenos não deve ser utilizada⁹⁹.

A técnica de referência para TPCA foi descrita por Abelson e cols.⁹⁷. Com pipeta dosimetrada, 20-40 µL de doses crescentes do extrato alergênico diluído são instiladas no quadrante látero-inferior da conjuntiva bulbar de um olho, em intervalos de 15-20 minutos, até que ocorram sintomas de CA, quando o teste é interrompido e considerado positivo (Figura 3). Quando a dose máxima é aplicada e não ocorrem sintomas, TPCA é considerado negativo. O olho contralateral recebe apenas diluente ou solução salina fisiológica, e serve como controle da reação conjuntival no olho testado. Para o aumento das doses do alérgeno, podem ser utilizadas razões de diluição 10 (ex. 1:1000-1-100-1:10) ou 2 (ex. 1:32-1:16-1:8-1:4-1:2). A razão 2 parece ser mais apropriada, pois fornece aumento progressivo de doses, com reações mais específicas, seguras e confiáveis⁹⁹.

A reação ocular é dose-dependente, com reações mais intensas na medida em que doses maiores de alérgeno são aplicadas na conjuntiva, o que pode levar a sintomas clínicos de reação de fase tardia, 6-12 horas após TPCA (Figura 4)¹⁰⁹.

O TPCA é um teste reprodutível. O intervalo mínimo entre duas provocações oculares deve ser de 7 dias. Em nosso estudo, TPCA foi reprodutível em 78% dos indivíduos alérgicos com a mesma dose de alérgeno que desencadeou reação positiva no primeiro TPCA com intervalo de 1 semana, e em 21% com uma dose imediatamente maior¹⁰¹. Refratariedade de resposta a provocações conjuntivais repetidas em intervalos mais curtos (< que 1 semana), ou muitas vezes durante um período de tempo prolongado, foi observada¹¹⁰. É possível que a aplicação de doses crescentes de alérgenos em intervalos curtos e regulares promova uma diminuição da HRCe¹¹¹.

Como avaliar uma resposta positiva

Existe grande variação na graduação da resposta ocular durante o TPCA. Até o momento, não existe consenso universal sobre um sistema único de graduação a ser seguido.

O TPCA é considerado positivo quando desencadeia prurido e hiperemia conjuntival de intensidade moderada. Prurido ocular é o critério principal a ser avaliado durante o TPCA, ocorrendo em 96% dos testes positivos¹⁰¹, e é reconhecido pela FDA para avaliação de eficácia clínica a medicamentos anti-alérgicos e imunoterapia⁹⁹. Prurido ocular e periocular espontâneo é o sintoma mais precoce da HRCe, apa-



Figura 3

Teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) positivo no olho direito

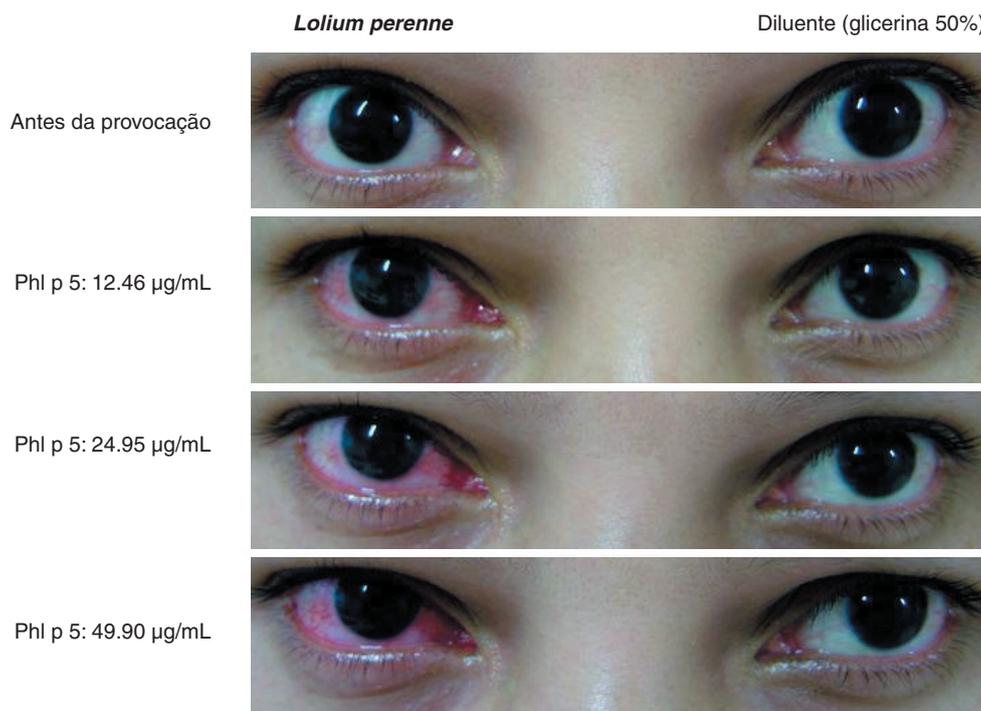


Figura 4

Progressão da hiperemia conjuntival com doses crescentes de alérgeno durante teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) com *Lolium perenne*. Adaptado de Mourão EMM et al.¹⁰¹

recendo 3-5 minutos após a exposição ao alérgeno, com pico em torno de 10-15 minutos e desaparecendo gradualmente após 20 minutos. Hiperemia conjuntival é também um sinal primário de HRCe, ocorrendo 5 minutos após a exposição ao alérgeno, atingindo pico de intensidade em 20 minutos e começando a desaparecer após 30 minutos¹⁰¹. Em nossa série de provocações oculares, prurido espontâneo antes de hiperemia conjuntival foi relatado pelos indivíduos alérgicos em 66% de TPCA positivos com uma dose imediatamente menor de alérgeno. Alguns protocolos de provocação conjuntival para fins diagnósticos de CA utilizam o prurido como o único critério de positividade para o TPCA¹⁰⁰.

Devido à subjetividade da resposta, uma vez que a intensidade do prurido é informada pelo paciente, é recomendado para TPCA o uso de outros sinais e sintomas da HRCe, como hiperemia conjuntival, lacrimejamento e quemose, que são avaliados pelo médico. Estes quatro sinais e sintomas são avaliados por uma escala de escore cumulativo⁹⁷. O TPCA é

considerado positivo quando a soma dos escores de prurido, hiperemia, lacrimejamento e quemose é ≥ 5 , com pelo menos 2 graus de intensidade em prurido e em hiperemia (Tabela 3). Esse escore é calculado antes e após 15 minutos da aplicação da dose do alérgeno no olho testado. Esse escore total de sinais e sintomas oculares pode variar de 0 a 13 pontos (Figura 5). Alguns estudos sugerem também um escore complementar para edema palpebral, que pode ocorrer em 53% dos TPCA positivos¹⁰¹.

Esforços têm sido feitos para reduzir a subjetividade das observações dos sinais e sintomas oculares durante as provocações conjuntivais como o uso de fotografia digital, termometria e estesiômetro, mas nenhum método até o momento foi incorporado na prática do TPCA¹¹².

Segurança e efeitos adversos

Apesar de pouco relatados na literatura médica, efeitos adversos de provocações oculares, como

Tabela 3

Escala graduada de sinais e sintomas para Teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA)

Escore	Prurido	Hiperemia	Quemose	Lacrimejamento
0	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
1	Prurido intermitente	Leve: vasos sanguíneos dilatados	Leve: confirmado com lâmpada de fenda	Leve: olhos levemente molhados
2	Prurido ocular leve e contínuo (consciência constante da sensação de prurido, porém sem desejo de esfregar os olhos)	Moderado: vasos sanguíneos dilatados	Moderada: conjuntiva elevada (visualização evidente – conjuntiva edemaciada – especialmente na área do limbo)	Moderado: rinorreia ocasional
3	Prurido ocular intenso (consciência constante da sensação de prurido, porém com desejo de esfregar os olhos)	Grave: vasos sanguíneos numerosos e obviamente dilatados	Grave: abaulamento da conjuntiva	Grave: lágrimas correndo pela face
4	Prurido ocular incapacitante (o indivíduo insiste em esfregar os olhos)	Extremamente grave: vasos sanguíneos numerosos e dilatados, ingurgitados	Não aplicável	Não aplicável

Adaptado de Abelson MB et al.⁹⁷.

rinoconjuntivite aguda, edema periorbital, urticária, broncoespasmo e anafilaxia, podem ocorrer. Estas reações são na sua maioria leves e autolimitadas, relacionadas com a reação de fase imediata da inflamação alérgica⁹⁹.

Em uma série de 950 provocações oculares, houve apenas duas reações sistêmicas leves em indivíduos sensibilizados, um caso de urticária de aparecimento tardio e um episódio de sibilos em um indivíduo asmático. Um caso de anafilaxia foi relatado em outro estudo⁹⁷.

Em uma série de 77 TPCA positivos com extratos padronizados (Alk Abelló) de *Dermatophagoides pteronyssinus* (83,8 µg/mL de Der p 1), *Blomia tropicalis* (42,4 ng/mL de Blo t 5) e *Lolium perenne* (399,2 µg/mL de Phl p 5), 88% dos indivíduos apresentaram prurido nasal, espirros, obstrução nasal e coriza com resolução espontânea em 1 hora¹¹³. Isso ocorre por drenagem direta dos alérgenos para o nariz através do ducto nasolacrimal. Para minimizar a absorção

do alérgeno e reduzir o risco de eventos adversos, Anderson e cols. recomendam a oclusão do ducto nasolacrimal durante TPCA¹¹⁴. Edema palpebral foi observado em 53% de TPCA positivos. Um indivíduo sensível a *Lolium perenne* desenvolveu reação de fase tardia, com edema periorbital intenso no olho provocado (25 µg/mL de Phl p 5) com duração de 48 horas, necessitando tratamento oral com corticoide e anti-histamínico H1. Outros dois indivíduos também sensíveis a *Lolium* apresentaram edema moderado de pálpebra inferior, com duração de 3 horas mesmo após tratamento tópico e oral com anti-histamínico H1. As doses de provocação foram 25 e 12,5 µg/mL de Phl p 5, respectivamente. Um paciente apresentou quemose acentuada na dose de 12,5 µg/mL de Phl p 5, seguido por epífora e prurido ocular intenso, sendo tratado com tampão ocular por 8 horas, anti-histamínicos H1 oral e tópico, e corticoide tópico ocular. Todos esses pacientes apresentavam diâmetro de pápula ≥ 10 mm para *Lolium perenne* no TCA. Ainda em nos-

so estudo, um indivíduo asmático controlado, sensível a *Blomia tropicalis* (diâmetro de pápula ≥ 8 mm no TCA), apresentou episódio de broncoespasmo e falta de ar com a dose de 28,9 ng/mL de Blo t 5), sendo tratado com beta 2-agonista aerossol, corticoide e anti-histamínico H1 orais¹¹³.

Apesar de ser considerado seguro mesmo com doses altas de alérgenos, risco potencial de reações graves e com risco de vida podem ocorrer, o que justifica a realização de TPCA por equipe treinada com

o método, em ambiente hospitalar ou equipado para o tratamento de anafilaxia^{99,100,113}.

Concluindo, o TPCA é um método simples, rápido e seguro para avaliar doenças alérgicas oculares mediadas por IgE, principalmente nos casos de conjuntivite alérgica perene, em indivíduos polissensibilizados ou quando não existe concordância entre os sintomas e o alérgeno suspeito. Com isto, sugerimos um protocolo de realização do TPCA, como demonstrado na Figura 6.

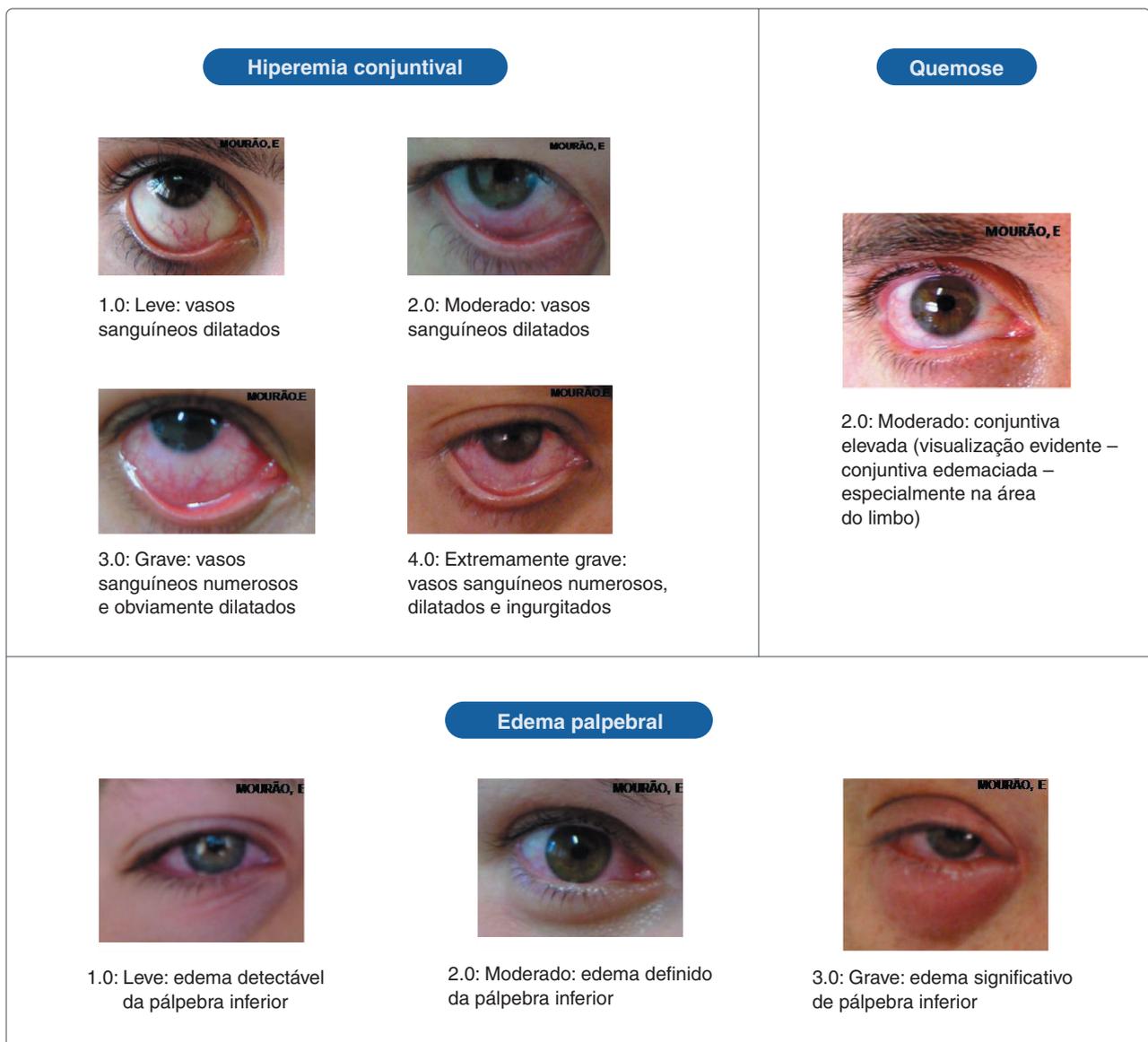


Figura 5

Referências fotográficas durante teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) positivo

Adaptado de Mourão EMM et al.¹⁰¹

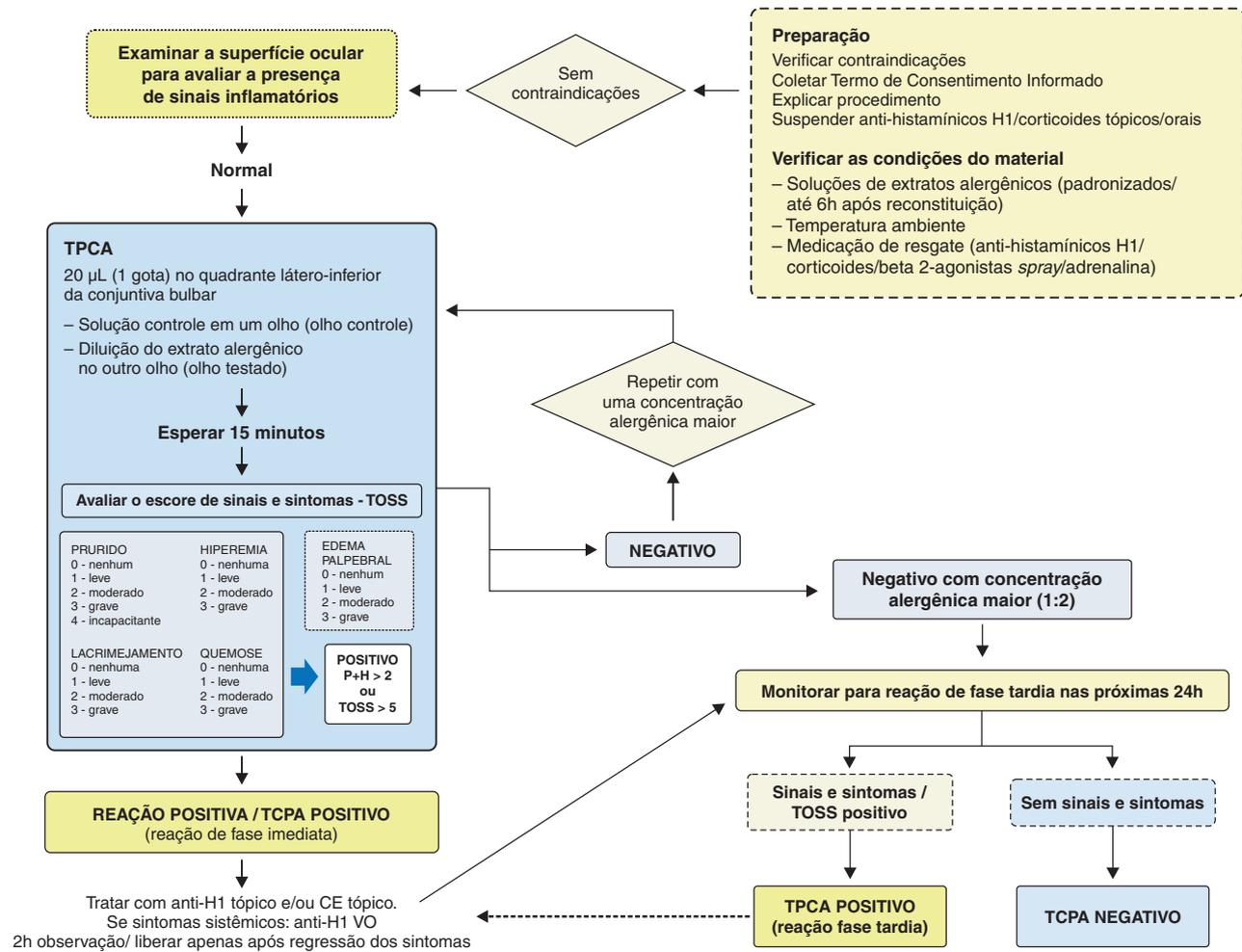


Figura 6

Teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) – Fluxograma de investigação de conjuntivite alérgica

Diagnóstico diferencial

O olho vermelho é um sinal comum e que muitos consideram a “marca registrada” de todas as formas de conjuntivite, embora também possa estar presente pelo comprometimento de outras estruturas do olho que não a conjuntiva, como por exemplo, esclerite, uveíte e glaucoma agudo (Figura 7).

Estes incluem condições alérgicas agudas e crônicas (por exemplo conjuntivite papilar gigante, conjuntivite vernal, ceratoconjuntivite atópica, conjuntivite límbica superior, conjuntivite folicular; causas infecciosas – por exemplo, doença de clamídia, molusco contagioso, síndrome oculoglandular pirinaud); e vários distúrbios como ceratoconjuntivite sicca, acne rosacea, pefngioide ocular e blefarconjuntivite¹¹⁵.

Conjuntivites nos erros inatos da imunidade

Erros inatos de imunidade (EII), ou imunodeficiências primárias (IDP), manifestam-se como suscetibilidade aumentada a doenças infecciosas, autoimunidade, doenças autoinflamatórias, alergia e/ou malignidade. Até o momento existem 430 defeitos genéticos descritos, associados a erros inatos de imunidade¹¹⁶.

Embora o envolvimento ocular não seja comum, uma variedade de manifestações oftálmicas pode se desenvolver e, em alguns casos, pode até mesmo preceder os sintomas típicos de uma síndrome de imunodeficiência específica¹¹⁷.

O conhecimento dos mecanismos envolvidos nas manifestações oculares em pacientes com IDP

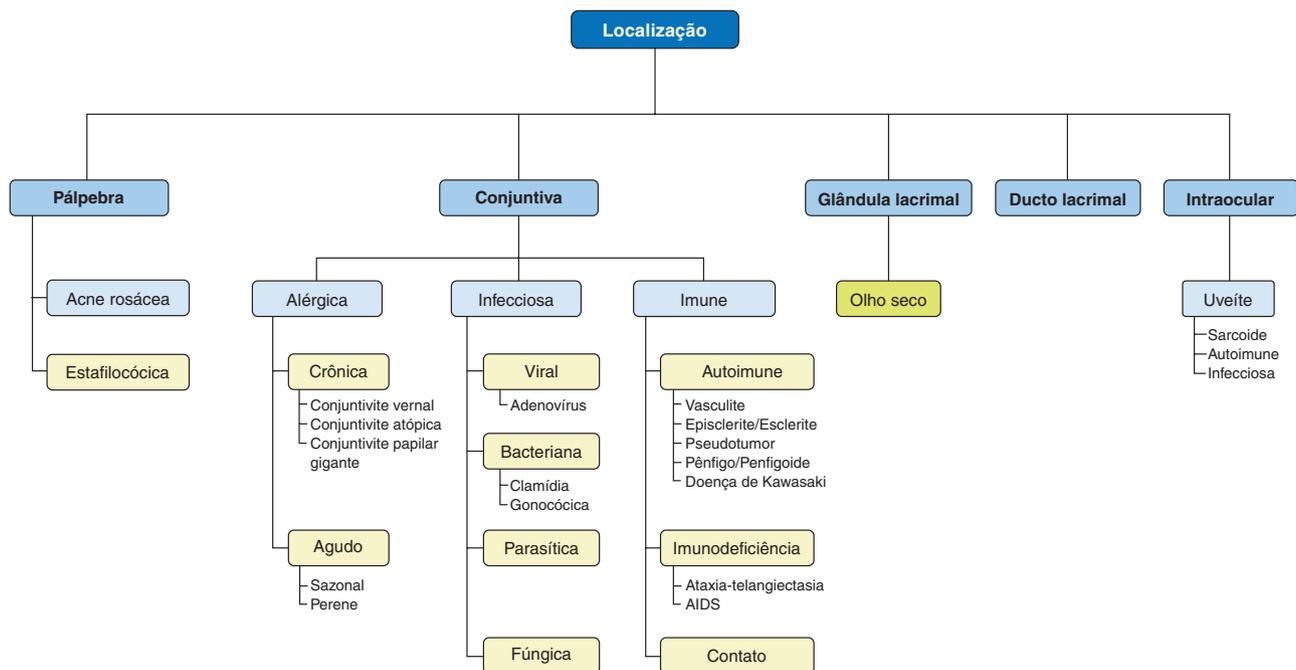


Figura 7

O diagnóstico diferencial de doenças alérgicas oculares inclui uma variedade de outras causas, como alérgica, infecciosa, autoimune e mecânica ou inespecíficas que desencadeiam a resposta de hipersensibilidade de tecidos extraoculares e intraoculares imunologicamente ativos. Adaptado de Bielory et al.⁷

permite o diagnóstico precoce e o tratamento específico, levando à redução ou prevenção de morbidades visuais graves.

Existem poucos relatos de casos e algumas revisões descrevendo as manifestações oculares em pacientes com EII. Nesses pacientes, as conjuntivites podem resultar do aumento da suscetibilidade às infecções e autoimunidade¹¹⁸.

Existem poucas revisões e relatos de casos de conjuntivites em pacientes com imunodeficiência primária. Um estudo prévio em 90 pacientes com IDP, observou uma recorrência de conjuntivite não folicular e não purulenta em 9% dos casos, e uma maior predisposição naqueles com baixos níveis ou ausência das principais imunoglobulinas séricas. Entre as IDP associadas às conjuntivites, as principais foram a imunodeficiência combinada grave, a agamaglobulinemia ligada ao X, e a imunodeficiência comum variável. A ausência de IgA na lágrima, por si só, não foi um fator preditivo para presença de conjuntivite ou ceratoconjuntivite¹¹⁹.

Imunodeficiência combinada grave (SCID) é o termo aplicado ao grupo de doenças raras, graves e fatais, caracterizadas por defeitos nas respostas de células T e B, resultando em ausência de resposta imune adaptativa. A SCID representa a forma mais grave de IDP, com sinais e sintomas que aparecem nos primeiros meses de vida, e é caracterizada pelo atraso no crescimento associado a infecções bacterianas, virais e fúngicas recorrentes, incluindo aumento de suscetibilidade a infecção por microrganismos oportunistas. A maioria das manifestações oculares é um resultado direto desta suscetibilidade. Outras anormalidades oculares descritas são associadas à infecção por citomegalovírus (CMV) ou após transplante de medula óssea. Esses achados incluem coriorretinite, retinite associada a CMV e neurite óptica¹²⁰⁻¹²². Infecções oportunistas em pacientes com SCID incluem coriorretinite por toxoplasmose, ceratite e/ou endoftalmite fúngicas e conjuntivite e coriorretinite por *Pneumocystis jirovecii*¹¹⁹.

A agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) é causada por mutações no gene que codifica a Bruton tirosina quinase (BTK). Como a BTK desempenha importante papel no desenvolvimento de células B, pacientes com ALX não geram células B maduras, o que resulta em ausência de plasmócitos e, conseqüentemente, agamaglobulinemia. Sintomas aparecem usualmente precocemente na infância e consistem em infecções bacterianas respiratórias e cutâneas, sepse e meningite. Além disso, pacientes com ALX são susceptíveis a infecções por enterovírus e podem desenvolver doenças autoimunes. A conjuntivite e ceratoconjuntivite bacterianas por *Haemophilus influenzae* e *Chlamydia trachomatis* têm sido observadas^{123,124}.

A imunodeficiência comum variável (IDCV) é uma doença heterogênea e multissistêmica caracterizada por hipogamaglobulinemia e pobre resposta humoral a antígenos vacinais e outros antígenos devido à diferenciação anormal de linfócitos B e/ou defeitos na interação entre células T e B. As manifestações mais importantes são as infecções respiratórias e gastrointestinais recorrentes, aumento da incidência de doenças autoimunes e malignidades. Embora as manifestações oculares em pacientes com IDCV não sejam comuns, estas podem ocorrer devido às infecções recorrentes e manifestações autoimunes. As infecções oculares podem envolver todas as estruturas do olho. Nos casos de conjuntivite bacteriana, tem sido identificado *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* e outras bactérias multi-drogas-resistentes^{125,126}. Outras manifestações oculares descritas em pacientes com IDCV incluem ceratite, uveíte com inflamação granulomatosa, vasculite retiniana, coroidite, neurite optica bilateral, coriorretinite¹²⁷.

A deficiência de Imunoglobulina A (IgA) é a IDP mais comum, sendo que a maioria dos pacientes são assintomáticos. Apesar disso, existe um aumento da incidência de doenças autoimunes e infecções respiratórias e gastrointestinais recorrentes. Em pacientes com deficiência de IgA, as doenças oculares raramente têm sido descritas, e podem afetar principalmente a conjuntiva¹²⁸.

A deficiência de IgM isolada ou deficiência seletiva de IgM é uma desgamaglobulinemia primária rara definida pelo nível de IgM menor de 20 ng/dL em crianças, e menores que 2 desvios padrões abaixo do normal em adultos, e níveis normais das demais imunoglobulinas. Alta frequência de manifestações pulmonares, incluindo infecções recorrentes do trato respiratório superior, asma e rinite alérgica, tem sido

descrita. Algumas manifestações oftálmicas na deficiência seletiva de IgM, como hordéolo recorrente, conjuntivites e blefarites por *Staphylococcus aureus*, têm sido documentadas¹²⁹.

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma doença hereditária, com herança ligada ao X ou autossômica recessiva, na qual os fagócitos são incapazes de gerar compostos reativos do oxigênio para combater organismos catalase-positivos. Como resultado, pacientes com DGC são propensos a infecções bacterianas e fúngicas recorrentes. Além disso, as DGC estão associadas com aumento do risco de doenças autoimunes. Blefaroconjuntivite tem sido consistentemente descrita em pacientes com DGC, e pode resultar em ceratite puntata e formação de panus¹³⁰⁻¹³². Outras manifestações oftálmicas na DGC incluem uveíte¹³³, ceratite por cândida glabrata, ceratite ulcerativa com formação de granulomas no limbus, descolamento de retina, palidez de nervo óptico e úlceras e cicatrizes da córnea^{130,131}.

Deficiência de adesão leucocitária (LAD) tipo 1 é uma doença autossômica recessiva causada por expressão anormal de Beta 2 integrina (CD11/CD18) em leucócitos. As principais manifestações clínicas da LAD-1 incluem queda tardia do coto umbilical, infecções bacterianas recorrentes, periodontites e pobre cicatrização de feridas. Manifestações oculares têm sido descritas em poucos casos, incluindo celulites de pálpebras, conjuntivites¹³⁴ e necrose da superfície medial causada por *Pseudomonas aeruginosa*¹³⁵.

A candidíase mucocutânea crônica (CMC) engloba um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por candidíases recorrentes ou persistentes na pele, mucosas e unhas. CMC pode ocorrer como sintoma isolado, porém é frequentemente acompanhada por doenças sistêmicas, como na Poliendocrinopatia Autoimune, Candidíase, Distrofia Ectodérmica (APECED). Recentemente, vários genes relacionados à geração de IL-17 e IL-22 foram identificados e suas mutações resultam em CMC autossômica recessiva (CARD9, DOCK8, IL17F, IL17RA) ou CMC autossômica dominante (mutações de STAT3 e ganho de função de STAT1). Uma anormalidade imunológica subjacente é responsável pelo prejuízo na função de linfócitos T, que resulta em inabilidade de produção de citocinas como IL-17 e IL-22, que são essenciais para expressão da imunidade mediada por célula contra cândida. Ceratite bilateral, ceratoconjuntivite e alterações córneas são as complicações mais comuns na APECED causada por mutações no gene regulador de autoimunidade e síndromes APECED-

like. Olho seco, blefaroespasmos e fotofobia podem ser resultados diretos da ceratite. Alterações córneas caracterizam-se por úlceras, cicatrizes e vascularização estromal podem afetar a acuidade visual. A ceratite pode preceder as endocrinopatias¹³⁶. Outras anormalidades oftálmicas associadas à CMC incluem opacidades da lente, iridociclite bilateral, descolamento de retina, atrofia óptica, retinite pigmentosa, ambliopia anisométrica, miopia e redução na produção de lágrimas. A perda de cílios e sombrancelhas tem sido atribuída à infecção crônica por cândida ou alopecia areata¹³⁷.

A síndrome de Chediak-Higashi (CHS), uma imunodeficiência autossômica recessiva rara causada por mutações no gene *LYST*, é caracterizada por formação anormal de grânulos em neutrófilos e melanócitos. Achados clínicos característicos incluem albinismo oculocutâneo parcial, imunodeficiência grave, defeitos na coagulação e neuropatia progressiva. Pacientes afetados com esta síndrome frequentemente sofrem com infecções bacterianas recorrentes. O albinismo ocular é considerado a principal manifestação visual em pacientes com CHS, que sofrem de fotofobia e nistagmo¹³⁸. O albinismo oculocutâneo é visto em algumas outras IDP, como síndrome de Griselli tipo 2, Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2 (HPS2) e deficiência de p14¹³⁹.

A ataxia-telangiectasia (AT) é uma doença autossômica recessiva, neurodegenerativa, devido a mutações no gene *ATM*, caracterizada por ataxia cerebelar, deficiência neurológica progressiva e telangiectasias. Outra manifestação característica inclui imunodeficiência causando infecções sinopulmonares, predisposição a malignidades, radiosensibilidade aumentada e esterilidade. Manifestações oculares são classificadas como telangiectasia conjuntival e distúrbios de movimentos oculares. Telangiectasias ou vasos torcidos e dilatados, a segunda característica proeminente, são vistos na conjuntiva bulbar e palpebral e fórnice da conjuntiva. Normalmente, eles aparecem mais tarde na idade de 3-6 anos em comparação com a ataxia, mas ocasionalmente são observados mais cedo, particularmente em crianças com uma história familiar positiva¹⁴⁰. Essas alterações vasculares não causam disfunção ocular.

A síndrome de Bloom (BS) é doença autossômica recessiva rara com reparo de DNA causada por mutação no gene *BLM*. BS é caracterizada por baixa estatura, eritema cutâneo facial, lesões cutâneas hiper e hipopigmentadas, imunodeficiência, hipogonadismo e um aumento da incidência de doenças malignas e

diabetes. A patologia relacionada ao olho é altamente variável e pode incluir drusas retinianas de início precoce (descritas principalmente como manchas semelhantes ao corpo colóide), eritema telangiectásico, que pode se estender às pálpebras e conjuntiva bulbar, conjuntivite, retinoblastoma unilateral, perda de cílios, alterações de pigmento da íris e opacidades do cristalino subcapsular. Retinopatia diabética não proliferativa acompanhada de retinite hemorrágica devido à leucemia aguda e hipoplasia do nervo óptico bilateral também foi relatada¹⁴¹.

A síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma imunodeficiência ligada ao X caracterizada pela tríade de infecções bacterianas recorrentes, eczema e diátese hemorrágica associada com trombocitopenia congênita e plaquetas pequenas. Os pacientes possuem maior risco de desenvolver manifestações autoimunes e malignidades. As complicações oftálmicas são consequências da diátese hemorrágica ou do aumento da suscetibilidade a infecções, e incluem conjuntivite, blefarconjuntivite, úlceras conjuntivais e de córnea, episclerite, ceratite ulcerativa, erupções palpebrais necrosantes e eczema palpebral. Os vírus do molusco contagioso e do herpes simplex estão associados à blefarconjuntivite¹⁴². A necrose retiniana aguda relacionada ao vírus varicela zoster se apresenta como uveíte difusa, vasculite retiniana e retinite aguda, e pode causar seqüela visual séria. O defeito plaquetário pode levar à hemorragia ocular, como sangramento periorbital, hemorragia na conjuntiva, subconjuntiva, retina, disco óptico e vítreo¹⁴².

Tratamento

Tratamento não farmacológico

Medidas gerais

O tratamento não farmacológico da conjuntivite alérgica inclui medidas gerais que são úteis para a maioria dos pacientes. Os pacientes e/ou cuidadores devem receber suporte educativo sobre a duração prevista e prognóstico da alergia ocular, e possíveis complicações sobre o controle inadequado da doença.

Cuidados básicos com a visão

Os pacientes devem ser orientados a não esfregar os olhos, pois a fricção pode causar degranulação mecânica dos mastócitos e piora dos sintomas. A aplicação de colírios de lágrimas artificiais ou solu-

ções oculares sem conservantes são úteis para diluir e remover antígenos da superfície ocular, reduzindo a concentração de mediadores no filme lacrimal, e consequentemente os sintomas alérgicos. Por outro lado, a lavagem frequente dos olhos com água corrente deve ser evitada, uma vez que pode reduzir a estabilidade da camada lacrimal¹⁴³.

Embora a aplicação de lágrimas artificiais e compressas frias não tenha efeito profilático sobre a resposta alérgica ocular, estes procedimentos podem atenuar sinais oculares de inflamação, como hiperemia conjuntival e aumento da temperatura da superfície ocular, em especial durante um episódio agudo de conjuntivite alérgica. Estudo envolvendo a exposição controlada ao pólen de gramíneas em pacientes com conjuntivite alérgica sazonal (CAS) mostrou que a combinação da aplicação de lágrimas artificiais e compressas frias, em conjunto com colírio de anti-histamínico, foi superior ao uso isolado da medicação para a redução do tempo e intensidade dos sintomas¹⁴⁴.

De um modo geral, os pacientes devem reduzir ou interromper o uso de lentes de contato durante os períodos sintomáticos, devido à propensão dos alérgenos de aderir às superfícies das lentes de contato. Os agentes de limpeza de lentes, juntamente com as soluções de armazenamento e enxágue devem ser isentos de conservantes, uma vez que as reações de hipersensibilidade a estas substâncias podem contribuir para a reação inflamatória. Soluções salinas caseiras não são recomendadas, devido ao risco de contaminação bacteriana¹⁴⁵.

Essas medidas são especialmente úteis em pacientes portadores de conjuntivite papilar gigante (CPG) desencadeada por lentes de contato, cujo tratamento primário baseia-se na remoção da fonte de irritação mecânica. Neste caso, aprimorar a limpeza e o armazenamento das lentes para evitar a aderência de antígenos, reduzir o tempo de uso, aumentar a frequência de sua substituição e alterar o tipo e/ou modelo das mesmas são importantes medidas auxiliares do tratamento farmacológico¹⁴⁶.

Controle ambiental

A identificação dos alérgenos específicos para cada caso e a instituição de medidas inerentes para sua prevenção constituem importantes etapas para a abordagem adequada da alergia ocular. Do mesmo modo, ações que minimizem a exposição a gatilhos inespecíficos, como a exposição ao sol, vento e

água salgada, como o uso de óculos escuros, chapéus com viseiras e óculos de natação, devem ser implementadas.

Como na maioria das vezes a conjuntivite alérgica está associada à rinite, as medidas preventivas devem abordar ambas patologias. Assim, em pacientes com conjuntivite alérgica perene (CAP) devido aos ácaros da poeira domiciliar, atenção especial deve ser reservada ao dormitório, que deve ser bem ventilado e ensolarado. Os reservatórios de poeira, como móveis estofados, cortinas e tapetes muito pesados, devem ser removidos ou ser aspirados com frequência no mínimo semanal. Os pisos devem ser preferencialmente laváveis (cerâmica, vinil e madeira), e as cortinas do tipo persianas ou de material que possa ser limpo com pano úmido. Medidas adicionais incluem a substituição de travesseiros, cobertores e colchões de paina e/ou penas pelos de espuma, fibra ou látex, lavar regularmente as roupas de cama e cobertores com detergente e temperaturas elevada (> 55 °C), secagem ao sol ou ar quente e utilizar capas impermeáveis para travesseiros, edredons e colchões^{147,148}.

Quando os principais alérgenos envolvidos são os epitélios de animais de pelo, deve-se evitar a presença dos mesmos no quarto e, especialmente, na cama do paciente. Caso não seja possível restringir o animal a uma única área da moradia, é recomendável utilizar purificadores do tipo *High Efficiency Particulate Air* (HEPA)^{147,148}.

Medidas preventivas para redução dos sintomas da conjuntivite alérgica sazonal (CAS) produzida por polens, presentes em países de clima temperado e também no Sul do Brasil, incluem a redução da exposição ao ar livre, especialmente nos períodos de alta contagem de polens, entre 5 e 10 horas da manhã e em dias secos, quentes e com ventos. As janelas de casa e automóveis devem permanecer fechadas durante as estações de pico do pólen e, se possível, os sistemas de ventilação de casa e do carro devem ser equipados com filtros especiais para evitar estes alérgenos^{143,147,148}. Medidas adicionais incluem a inspeção regular do ambiente visando a redução dos focos de umidade e o extermínio de baratas, além de evitar irritantes inespecíficos, com destaque para a fumaça de cigarro, inseticidas, perfumes e desodorantes, principalmente na forma de *sprays*^{147,148}.

Tratamento farmacológico

Os regimes de tratamento farmacológicos incluem o uso de agentes terapêuticos, como agentes orais

ou tópicos, incluindo anti-histamínicos e, se necessário, descongestionantes tópicos, estabilizadores de mastócitos, agentes de ação múltipla e agentes anti-inflamatórios.

Anti-histamínicos orais podem oferecer alívio dos sintomas de alergia ocular, mas têm um tempo de início de ação prolongado. Os antagonistas H1 de segunda geração causam menos sedação e menos efeitos anticolinérgicos (olho seco) do que os de primeira geração¹⁴⁹. Medicamentos com atividade dupla anti-histamínica e bloqueadora de mastócitos fornecem a abordagem mais vantajosa no tratamento da conjuntivite alérgica, com alívio sintomático, início de ação rápida e ação modificadora da doença. Em geral, as crianças não gostam de preparações oftálmicas tópicas, pois muitas vezes se queixam de ardor ou queimação. É importante não contaminar os medicamentos oculares tópicos se a ponta do aplicador entrar em contato com o olho ou a pálpebra ou usar um frasco para vários membros da família (especialmente com potencial de contaminação com COVID-19). Os descongestionantes tópicos atuam como vasoconstritores locais, reduzem o eritema, a congestão vascular e o edema palpebral, mas não têm efeito na prevenção da resposta alérgica ou do prurido como sintoma primário. O uso crônico de vasoconstritores tópicos leva à instabilidade do filme lacrimal e irritação da conjuntiva, com subsequente queimação ou ardência e até hiperemia de rebote. O termo “conjuntivite medicamentosa” tem sido descrito pelo uso excessivo e crônico de vasoconstritores tópicos no olho¹⁵⁰. O uso combinado de anti-histamínico e vasoconstritor demonstrou ser mais eficaz do que o uso de qualquer um dos agentes isoladamente. O uso de corticosteroides tópicos nasais para rinoconjuntivite alérgica diminui os sintomas oculares, presumivelmente por meio de um reflexo naso-ocular e mais efetivamente para a conjuntivite alérgica sazonal do que as formas perenes de conjuntivite alérgica. Os efeitos do uso crônico em longo prazo dos corticoides nasais nos sintomas oculares não foram bem estudados, portanto, eles não devem ser usados para o tratamento de alergia ocular na ausência de sintomas nasais⁷.

Antagonistas dos receptores de leucotrienos são úteis no tratamento da rinite alérgica, e, apesar de ter sido demonstrado que eles podem diminuir os níveis de óxido nítrico na conjuntiva, seu uso para alergia ocular é limitado^{147,151}.

Anti-inflamatórios não hormonais bloqueiam a enzima ciclooxigenase e a produção de prostaglandinas

do ácido araquidônico. Reduzem sintomas oculares, porém, podem provocar reações sistêmicas, desconforto à instilação e, ocasionalmente, perfuração de córnea; portanto, seu uso deve ser monitorado. O cetorolaco é uma apresentação disponível para uso tópico ocular¹⁵⁰.

Corticosteroides tópicos (ou raramente orais) podem ser usados para os casos agudos mais graves que requerem terapia de 3-5 dias. O uso crônico de esteroides para distúrbios oculares só deve ser realizado em conjunto com um oftalmologista. A administração local de corticosteroides tópicos pode estar associada ao aumento da pressão intraocular. Existe algumas formas de pró-drogas, como o loteprednol, que demonstrou ter efeito mínimo no desenvolvimento de aumento de pressão intraocular ou catarata. No entanto, todos os esteroides tópicos podem predispor a infecções virais e devem ser usados com cautela, especialmente se o paciente tiver história suspeita de exposição viral ou conjuntivite unilateral. Medicamentos imunomoduladores, como tacrolimo tópico ou ciclosporina tópica, são usados como poupadores de corticoides e não apresentam perfil de efeitos adversos quando comparados aos corticoides¹⁵². A Tabela 4 apresenta uma visão geral do tratamento da alergia ocular.

Imunossupressão

Imunomodulação tópica

Os inibidores de calcineurina tópicos são os tratamentos mais frequentemente usados como agentes poupadores de corticoides em casos de VKC e AKC dependentes de corticoides. Duas revisões sistemáticas sobre o uso de ciclosporina tópica (CsA) em VKC e AKC^{154,155} mostraram que a CsA tópica é eficaz no alívio dos sinais e sintomas de VKC e AKC, reduz a dependência de colírios de corticoides tópicos, mantendo segurança semelhante à do placebo¹⁵⁴. O segundo estudo destacou a relativa escassez de ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia da CsA tópica em AKC, e sugeriu que CsA fornece melhora clínica e sintomática e pode ajudar na redução do uso de corticoides tópicos em pacientes cortico-dependentes, ou não responsivos a corticoides¹⁵⁵.

A ciclosporina A (CsA) é o primeiro imunomodulador tópico usado para o tratamento de VKC grave desde os anos 1990¹⁵⁶. Já naquela época, a CsA era considerada um substituto eficaz dos corticosteroides, com excelente atividade anti-inflamatória em pacientes com VKC cortico-dependente e corticos-

teróide resistente¹⁵⁶. A CsA é lipofílica e, portanto, deve ser dissolvida em uma base de álcool-óleo. Por muitos anos, a indisponibilidade de uma preparação comercial de CsA tópica e dificuldades técnicas na dispensação de colírios impediam seu uso generalizado para o tratamento de VKC. A formulação a 2% foi a primeira usada no tratamento de VKC, mas concentrações mais baixas (1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%) foram usadas e mostraram-se eficazes para o tratamento de VKC moderada a grave^{157,158}. Quando necessário, podem ser usados corticoides tópicos

adicionais em ciclos curtos. A absorção sistêmica não foi detectada por métodos laboratoriais¹⁵⁹, o que exclui a possibilidade de efeitos colaterais locais ou sistêmicos pela CsA. Ardor e irritação são efeitos colaterais frequentes, mas raramente é necessário interromper o tratamento com o medicamento. O tratamento pode ser prescrito sazonal ou perene, reduzindo-se as doses nas fases não ativas da doença. Eventos adversos, como infecções bacterianas ou virais, são raros, enquanto alterações de pressão intraocular não foram relatadas.

Tabela 4

Visão geral do tratamento no formato a passo da alergia ocular. Modificado de Bielory L et al.¹⁵³

Intervenção terapêutica	Racional clínico	Agentes farmacológicos	Comentários
Primário			
Afastamento	Efetivo, simples		> 30% melhora dos sintomas
Compressas frias	Diminui estímulo nervoso, reduz vasodilatação		Efetivo para sintomas leve a moderado
Lágrimas livres de preservativos	Lavagem	Lágrima artificial	Extremamente recomendado, confortável e seguro
Secundário			
Anti-histamínico e estabilizadores de mastócitos tópicos	Alívio no prurido	Olopatadina, cetotifeno	Anti-histamínico e estabilizador de mastócito
Estabilizadores de mastócitos tópicos	Seguros e efetivos	Cromoglicato	Alívio de sintomas leves a moderados
Terciário			
Corticosteroides tópicos	Alívio de todas as respostas inflamatórias, incluindo eritema, edema e prurido	Loteprednol	Apropriado para curtos períodos. Evitar em infecções virais
Imunoterapia subcutânea ou sublingual	Identifica e modula a sensibilidade alérgica		Adjunto, além de tratar a rinite alérgica
Auxiliar			
Anti-histamínicos orais	Levemente efetivo no prurido	Sempre de 2ª geração	Pode causar olho seco e piora dos sintomas

CsA 1% quatro vezes ao dia reduziu significativamente em duas semanas os sinais e sintomas e os níveis lacrimais de proteína catiônica eosinofílica em um grupo de pacientes com VKC¹⁶⁰, e foi relatado como a concentração mínima eficaz no tratamento de úlceras de córnea, com recorrência observada com concentrações mais baixas¹⁶¹. Os efeitos da baixa concentração de CsA 0,05% são controversos, mas considerados um eficaz agente poupador de corticoides^{162,163} e eficaz na prevenção de recidivas de CVC¹⁶⁴. Em um estudo clínico prospectivo e observacional em 594 pacientes, o CsA 0,1% mostrou-se eficaz e seguro para o tratamento de VKC¹⁶⁵.

O CsA tópico 0,1% em emulsão catiônica (CE) foi recentemente aprovado na União Europeia e no Canadá como um medicamento órfão para o tratamento de VKC grave com base nos resultados do estudo VEKTIS. O estudo atingiu seu desfecho primário, demonstrando a superioridade do tratamento com CsA-CE 4 vezes por dia e CsA-CE 2 vezes por dia sobre o veículo, em uma pontuação de eficácia durante o período de tratamento de quatro meses. Este benefício foi impulsionado pela diminuição na pontuação da fluoresceína da córnea (CFS) (refletindo menos danos à córnea) e pela redução no uso de dexametasona como medicação de resgate em caso de exacerbações. Além disso, o CsA-CE 0,1% melhorou significativamente a qualidade de vida (QV) dos pacientes avaliada pelo questionário específico QUICK¹⁶⁶. As melhorias na ceratite, sintomas e qualidade de vida alcançadas com CsA-CE durante os quatro meses iniciais de tratamento foram mantidas durante o período de acompanhamento de oito meses subsequentes, com ambos os regimes de dosagem de CsA-CE exibindo perfis de segurança favoráveis ao longo do período de tratamento, fornecendo mais evidências de que a CsA-CE tópica é uma opção terapêutica viável para crianças e adolescentes com VKC grave¹⁶⁷.

O tacrolimo é uma droga potente semelhante à CsA em seu modo de ação, mas quimicamente distinta. Uma pomada cutânea de tacrolimus é licenciada para o tratamento de doenças palpebrais atópicas moderadas a graves e pode ter benefícios secundários para AKC¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. A aplicação conjuntival de pomada de tacrolimus 0,03% e 0,1% foi eficaz, bem tolerada e segura no tratamento da conjuntivite alérgica grave^{169,171}. Em um ensaio multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, a suspensão oftálmica de tacrolimo 0,1% demonstrou ser eficaz

no tratamento da conjuntivite alérgica grave. A dose foi baseada nos resultados de um estudo anterior de variação da dose em que a suspensão oftálmica de tacrolimo 0,1% mostrou melhora mais evidente e perfil de segurança semelhante em comparação com 0,01% e 0,03%. Os pacientes tratados duas vezes ao dia por 4 semanas com tacrolimo 0,1% melhoraram significativamente os sinais e sintomas. O evento adverso mais frequente relacionado ao tacrolimo foi irritação ocular¹⁷². Demonstrações sobre a qualidade, segurança e eficácia das diferentes preparações manipuladas usadas nos diferentes estudos clínicos serão necessárias antes que o tacrolimo seja considerado como medicamento órfão para VKC e AKC.

No entanto, uma preparação comercial de colírio está disponível na Ásia com a indicação de AKC e VKC graves. Uma revisão, com um escore de evidência de qualidade criticamente baixo, destacou os benefícios do tacrolimus sobre o placebo em dois ensaios randômicos controlados e quatro séries de casos¹⁷³. Em um estudo prospectivo duplo-mascarado comparativo randômico para comparar a eficácia da pomada oftálmica de tacrolimo 0,1% com CsA 2% mostrou que ambos foram igualmente eficazes no tratamento de VKC¹⁷⁴. Em um segundo estudo, pacientes com VKC resistentes à CsA¹⁷⁵, tratados com tacrolimo 0,1%, mostraram uma melhora significativa nos escores clínicos em relação à CsA 1%. Um estudo recente comparando o efeito do tacrolimo tópico a 0,1% sozinho ou em combinação com corticosteroides tópicos em doenças oculares alérgicas refratárias, também mostrou um potencial efeito poupador de corticoides¹⁷⁶. Além disso, as pomadas cutâneas de tacrolimo 0,03% ou 0,1% demonstraram ser benéficas no tratamento do eczema palpebral em pacientes com AKC¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Em doze pacientes tratados com tacrolimo tópico por uma média de 8 anos, foi mostrada eficácia de longo prazo nos sinais clínicos de AKC e VKC graves, embora metade dos pacientes não tenha sido capaz de descontinuar os corticoides tópicos completamente ao longo do tempo de tratamento. Deve-se notar que o aumento da pressão intraocular e infecções da córnea eram efeitos colaterais potenciais¹⁸⁰. Portanto, a tolerabilidade dos inibidores de calcineurina tópicos é uma preocupação, pois a sensação de queimação é frequentemente relatada. As infecções por molusco contagioso, vírus do papiloma e herpes são raras, mas são riscos reconhecidos.

Imunomodulação sistêmica

Tratamento imunossupressor sistêmico pode ser prescrito na maioria dos casos refratários com risco de perda de visão por AKC. A ciclosporina foi o medicamento mais utilizado¹⁸¹. Azatioprina e micofenolato de mofetil são opções alternativas.

Imunoterapia para alérgenos

O paciente com conjuntivite alérgica quando procura um especialista em alergia nem sempre está satisfeito em ter que usar com frequência ou diariamente e até mais de uma vez por dia, medicamentos por via oral ou tópica, para controle de sintomas por tempo prolongado. Imunoterapia (IT) é a prática de administrar quantidades gradualmente maiores de um extrato alergênico em indivíduo alérgico para melhorar os sintomas associados à exposição subsequente ao mesmo alérgeno¹⁸². IT é um procedimento efetivo no tratamento de pacientes com doenças alérgicas mediadas por IgE para alérgenos definidos^{182,183}.

Pela modificação da resposta biológica, influencia as respostas imunológicas iniciadas pelo alérgeno e restabelece parcialmente o desequilíbrio Th1/Th2 do indivíduo alérgico linfócitos B e T, células Treg, anticorpos bloqueadores, IL-10 e outras citocinas estão envolvidas na ação da IT^{183,184}. IT com injeções de alérgenos é recomendada para pacientes com alergia respiratória mediada por anticorpos IgE, cujos sintomas respondem inadequadamente à terapêutica recomendada por diretrizes clínicas¹⁸⁵.

A IT, quando adequada, deve ser usada em combinação a todas as formas de tratamento farmacológico e não farmacológico, com o objetivo de permitir que o paciente alérgico se torne assintomático o mais rápido possível. Diversos estudos, randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo demonstraram a eficácia, segurança, indicações e contra-indicações da IT no tratamento das doenças alérgicas^{186,187}.

A IT com alérgenos está indicada para pacientes que apresentem doença com mecanismo dependente de anticorpos IgE específicos a alérgenos clinicamente relevantes. Portanto, não basta a demonstração da sensibilização alérgica por um teste cutâneo positivo, por exemplo, pois cerca de 1/3 da população tem teste positivo sem demonstrar sintomas de alergia^{182,183}.

A administração subcutânea de alérgenos é a principal via de aplicação da IT no tratamento de doenças alérgicas. Imunoterapia sublingual (ITSL) é alternativa efetiva, segura e conveniente à SCIT.

Metanálises mostraram que a ITSL é um tratamento seguro, reduz sintomas e necessidade de medicação em pacientes com rinite alérgica e asma. Novas formulações, como comprimidos de dissolução sublingual e adjuvantes direcionados para a mucosa oral, aumentam a eficácia do tratamento com a ITSL. Apesar de estudos convincentes, ainda faltam mais informações sobre o mecanismo de ação, doses ótimas e comparação com o tratamento convencional por via subcutânea¹⁸⁷.

Em relação à IT em CA, os estudos são muito limitados e insatisfatórios devido ao estudo de um tipo de alergia ocular, avaliação de um tipo de alérgeno, parâmetros de acompanhamento insuficientes, ou pequeno tamanho da amostra¹⁸⁸.

A IT é um método seguro e eficaz no controle dos sintomas e previne exacerbações e o desenvolvimento de novas sensibilizações em pacientes com CA sem efeitos colaterais oculares ou sistêmicos. Deve ser considerada como uma alternativa ou mesmo um tratamento primário para pacientes com CA para evitar problemas oculares graves de efeito colateral dos esteroides tópicos, para reduzir ou evitar a farmacoterapia de longo prazo, e também para reduzir o ônus econômico dos medicamentos¹⁴⁷.

Não há diferença significativa entre vias de administração SLIT ou SCIT para alcançar melhora clínica e imunológica, para que o paciente possa escolher seu método preferido de terapia. Sete dos oito artigos selecionados para revisão sistemática sobre pacientes com intensa CA recomendaram o uso de SLIT e SCIT para melhora dos sintomas oculares no tratamento de rinoconjuntivite alérgica¹⁴⁷.

Duas outras revisões sistemáticas focando sintomas oculares concluíram que a evidência era moderada para SLIT e baixa para SCIT no tratamento de conjuntivite alérgica por pólen e por ácaros da poeira^{189,190}.

Ceratoconjuntivite vernal (CCV) é uma doença conjuntival crônica alérgica mediada por mastócitos, linfócitos e células epiteliais. Aparece mais em meninos pré-púberes e melhora na terceira década de vida. CCV pode ter exacerbações sazonais: 50% a 60% dos pacientes apresentam teste cutâneo com aeroalérgenos positivos. Imunoterapia nessa doença não foi bem estudada, e não há indicação para este tratamento. IT para ceratoconjuntivite atópica também tem pouca evidência de benefício.

IT subcutânea com extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus* (3 µg de Der p 1 por aplicação, por 12 a

16 semanas) em asmáticos com conjuntivite alérgica promoveu remissão de sintomas oculares em 17 de 19 pacientes com conjuntivite leve para moderada, demonstrando a eficácia e rapidez do início de ação da imunoterapia com extrato padronizado¹⁹¹.

A imunoterapia desempenha um papel mais importante no controle de “longo prazo” da rinoconjuntivite. Em alérgicos que tinham asma e rinoconjuntivite quando expostos a pelos de animais (por exemplo, alérgeno Fel d I), a imunoterapia demonstrou melhorar os sintomas gerais de rinoconjuntivite e diminuir o uso de medicamentos antialérgicos. Melhora clínica e uma redução na sensibilidade ao alérgeno também foi observada em estudo por período de 12 meses de imunoterapia usando uma preparação purificada e padronizada de *Dermatophagoides farinae*⁷.

Biológicos na conjuntivite alérgica

Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE indicado para o tratamento de asma grave e urticária crônica. É uma IgG1 humanizada capaz de se ligar seletivamente à IgE sérica livre, especificamente na região Cε3 do fragmento Fc, evitando a ligação da IgE ao receptor de alta afinidade FcεRI de muitos tipos de células, incluindo basófilos e mastócitos, produzindo uma redução em IgE livre total, e consequente incapacidade de desencadear a liberação de mediadores desses tipos celulares. Além disso, a redução de IgE livre induz uma diminuição na expressão de FcεRI na superfície de mastócitos, basófilos e células dendríticas, o que leva a uma diminuição da inflamação alérgica e, em última análise, a uma menor produção de IgE.

Diferentes estudos compararam o efeito de omalizumabe vs. placebo no tratamento da conjuntivite alérgica, mostrando uma redução significativa dos sintomas nasais e oculares (olhos vermelhos, lacrimejantes e comichão) no grupo omalizumabe em comparação com o placebo após 12 e 16 semanas. No entanto, o omalizumabe não foi estudado no tratamento da conjuntivite alérgica fora da pesquisa sobre rinite alérgica^{147,192,193}.

Há relatos de casos que mostram um bom efeito do omalizumabe no tratamento de ceratoconjuntivite atópica e ceratoconjuntivite primaveril com melhora parcial ou completa, mas em casos muito graves em relatos em crianças a melhora não foi significativa ou duradoura¹⁹⁴. Entretanto, não há indicação formal na alergia ocular.

Dupilumabe

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano direcionado contra a subunidade alfa do receptor de IL-4 que bloqueia a sinalização de IL-4 e IL-13 e demonstrou eficácia significativa em pacientes com dermatite atópica moderada a grave. O dupilumabe é aprovado para o tratamento de DA moderada a grave, asma com perfil inflamatório do tipo 2 ou corticosteroide oral dependente moderada a grave e rinossinosite crônica com pólipos nasais. Não há estudos relatando seu uso para terapia da doença ocular alérgica.

A conjuntivite foi relatada como um efeito adverso desta, descrita como inflamação da conjuntiva anterior e hiperemia do limbo. A incidência varia de 5 a 28% nos grupos tratados com dupilumabe em comparação com 2-11% nos grupos com placebo. A conjuntivite alérgica pré-existente parece ser um fator de risco, e a conjuntivite relacionada ao dupilumabe parece responder a 0,1% de fluorometolona, colírio ou indicação não marcada de tacrolimus em 0,03% de pomada oftálmica¹⁹⁵. O aparecimento de ectrópio cicatricial foi relatado em um paciente tratado com ele para dermatite atópica¹⁹⁶.

Os agentes biológicos direcionados à IL-5, como mepolizumabe, reslizumabe ou benralizumabe, ainda não foram estudados no contexto da conjuntivite alérgica.

Tratamentos alternativos

Tratamentos alternativos e complementares (MACs) são chamados de qualquer intervenção terapêutica fora dos ditames da medicina convencional. Embora os MACs sejam usados por aproximadamente 80% da população mundial, principalmente nos países orientais, seu uso está se espalhando para o Ocidente¹⁹⁷. Esse aumento é baseado em seu baixo custo, perfis de segurança favoráveis, nos quais são geralmente considerados como alternativas de tratamentos “naturais” em contraste com a aversão a medicamentos de uso crônico (especialmente corticosteroides) e os resultados às vezes ruins nessa doença crônica com terapias convencionais. Vale ressaltar que apesar de seu uso difundido, existem poucos estudos randomizados de controle com placebo mostrando sua eficácia, o que faz com que estas alternativas não sejam implementadas nas diretrizes internacionais¹⁹⁷.

Quando alergistas foram consultados sobre o uso de MACs por seus pacientes, uma alta porcentagem relatou que os faziam. Dentre eles, os mais popula-

res foram: plantas medicinais, vitaminas, probióticos, acupuntura, ioga, meditação, massagens corporais, homeopatia, medicina ayurvédica, etc., para citar os mais frequentes¹⁹⁸.

Terapia com plantas medicinais

Também chamada de fitomedicina ou fitoterapia, utiliza certas plantas que possuem atividade anti-inflamatória¹⁹⁹.

Butterbur (Petasites hybridus): é uma erva nativa da Europa, Norte da África e Sudeste Asiático. Foi demonstrado que as petasinas *in vitro* inibem a síntese de leucotrienos, bloqueiam a ligação da histamina aos receptores H1 e a degranulação dos mastócitos²⁰⁰. Em um estudo duplo-cego randomizado, demonstrou a mesma eficácia da cetirizina, com menos efeitos colaterais²⁰¹.

Euphrasia (Euphasia officinalis): faz parte das terapias antroposóficas, de grande popularidade na Europa Central. Entre seus princípios ativos estão taninos, flavonoides e ácido fenolcarboxílico, que lhe conferem capacidade adstringente, antisséptica e anti-inflamatória. Seu uso em gotas demonstrou eficácia significativa na redução dos sintomas oculares, embora mais estudos sejam necessários para determinar sua utilidade.

Argemone mexicana (berberina, cardose ou papoula): é uma planta nativa da América²⁰², da qual se extrai um líquido leitoso que contém alcaloides, e tem efeitos anti-inflamatórios e antibióticos, o que levou ao seu uso no tratamento da conjuntivite²⁰³.

Lycopus lucidus (licopeno da China): é uma planta nativa da China e da América do Norte, amplamente utilizada na medicina tradicional coreana. Possui compostos que inibem a desgranulação dos mastócitos, reduzindo as reações alérgicas imediatas²⁰⁴.

Flavonoides: são metabólitos polifenólicos amplamente encontrados em vegetais e frutas que compõem a dieta habitual (frutas cítricas, cebolas, chá verde, vinhos, etc.), com comprovada capacidade anti-inflamatória e antioxidante, com inúmeros benefícios à saúde (arteriosclerose, obesidade, Parkinson, demência e doenças alérgicas, etc.). Eles suprimem a adesão de leucócitos e degranulação neutrofílica, diminuem a liberação de histamina de mastócitos e basófilos e inibem a produção de IL-4 e IL-13, agindo assim em doenças alérgicas. Os flavonoides mais estudados para o tratamento da conjuntivite alérgica são a quercetina, a isoquercetina e a catequina²⁰⁵.

A aplicação de extratos de *Artemisia abrotanum* L (possui alto teor de quercetina), grânulos de Yupingfeng (uma mistura de raízes vegetais amplamente utilizada na medicina tradicional chinesa) e *Perilla frutescens* (família da hortelã) por via nasal ou conjuntival foram avaliados por estudos duplo-cego, randomizados, evidenciando alívio dos sintomas da conjuntivite alérgica, com boa tolerância^{7,205}.

Canabioides: a estimulação dos receptores canabioides presentes na conjuntiva ocular (receptores CB1 e CB2) produz um efeito analgésico e anti-inflamatório, reduzindo também a pressão intraocular. O uso de flavonoides e canabioides abre uma série de oportunidades terapêuticas devido à sua eficácia comprovada com poucos efeitos colaterais²⁰⁵.

Outras ervas amplamente utilizadas na medicina tradicional chinesa (Biminna, Bu-Zhong-yi-Qi-Tang, Shi-Bi-Li) ou japonesa (Sho-seiryu-to) demonstraram eficácia *in vivo*, porém mais estudos são necessários para corroborar sua utilidade clínica²⁰⁶.

Medicina ayurvédica indiana

Existe bibliografia, embora escassa, sobre o uso da medicina ayurvédica, utilizando uma mistura de ervas e comparada com placebo ou medicação. A eficácia e segurança de Triyushnadi Anjana e gotas de cromoglicato foram comparadas, e melhora significativa foi observada no grupo que utilizou medicamento ayurvédico em relação ao cromoglicato, sem efeitos colaterais significativos²⁰⁷. Outras fórmulas com misturas de ervas foram testadas (Aller-7) e comparadas com prednisona e ibuprofeno, com excelentes resultados em animais, mas não há relato de sua eficácia em humanos²⁰⁶.

Acupuntura

A acupuntura é uma das formas mais difundidas da medicina tradicional chinesa no mundo. Segundo ela, a colocação de agulhas em locais já definidos consegue uma redistribuição da energia vital (Qui ou Chi) que constitui o organismo. Tem demonstrado efeito significativo no tratamento da rinoconjuntivite alérgica, melhorando os sintomas oculares e a qualidade de vida, quando comparado ao placebo em estudos randomizados com placebo-controle²⁰⁸⁻²¹⁰. A Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço sugere como uma opção de tratamento em pacientes que não desejam utilizar os tratamentos da medicina convencional²¹¹.

No entanto, devido a potenciais erros metodológicos (padronização de locais, técnica, etc.) e à escassez de disponibilidade de estudos duplo-cegos controlados com placebo que comprovem sua utilidade, pode-se concluir que mais evidências e melhores níveis de padronização são necessários para o tratamento da rinoconjuntivite alérgica²⁰⁶.

Medicina energética

São necessários estudos controlados que possam demonstrar o benefício do uso de técnicas de canalização de energia (Reiki, Qigong), uma vez que seu papel no tratamento de doenças alérgicas ainda não foi demonstrado²⁰⁶.

Homeopatia: a homeopatia parte do princípio de que se a substância que produz um sintoma for incorporada ao corpo em soluções extremamente diluídas do mesmo, consegue-se a resolução da patologia²¹². Sua prática é amplamente difundida em todo o mundo, e há farta bibliografia sobre sua utilidade no tratamento das doenças alérgicas, embora algumas dessas publicações apresentem problemas metodológicos que dificultam sua comparação. Numerosas publicações mostraram uma melhora significativa quando a administração da homeopatia foi comparada com o placebo ou uma redução no uso de anti-histamínicos e anti-inflamatórios para tratar a rinoconjuntivite alérgica quando administrados junto com eles, tanto em crianças como em adultos e com medicamentos de longa duração de efeito terapêutico²¹³⁻²¹⁹. A imunoterapia homeopática, na qual são fornecidas extensas diluições de alérgenos (ácaros, polens), também tem demonstrado sua utilidade no tratamento da conjuntivite alérgica, com rápida resposta terapêutica e baixo custo²¹⁴⁻²²⁰. Apesar de seu uso difundido em todo o mundo, os MACs oferecem uma resposta clínica aceitável, com poucos efeitos colaterais e menor custo que os medicamentos convencionais, mas geralmente as doses e os procedimentos de administração não são padronizados e a bibliografia em alguns casos é escassa e metodologicamente pobre. Mais estudos de qualidade são necessários para determinar o mecanismo exato de ação, padronizar suas doses e oferecer margens de segurança adequadas.

Probióticos

Estudos recentes avaliaram os efeitos de diferentes preparações de probióticos sobre os sintomas oculares e a qualidade de vida em pacientes com

conjuntivite alérgica. Apesar dos efeitos benéficos observados, o pequeno número de estudos e de pacientes envolvidos não permite a generalização destes resultados^{221,222}.

Psicoterapia

Pacientes com formas graves de alergia ocular, como a ceratoconjuntivite vernal (CCV) e ceratoconjuntivite atópica (CCA), podem necessitar de apoio psicológico em função do impacto na qualidade de vida e das limitações impostas pela doença. Uma abordagem colaborativa entre o médico de família, o médico especialista e o psicólogo deve ser considerada nestes casos²²³.

Avaliação do controle

O objetivo do tratamento na conjuntivite alérgica é minimizar os efeitos inflamatórios associados à resposta alérgica, promovendo alívio nos sintomas e prevenindo as complicações associadas com o prolongamento dessa inflamação ocular¹⁹².

Podemos definir o controle como o estado da doença na qual as manifestações clínicas estão ausentes ou quase completamente resolvidas com a terapia instituída²²⁴. A avaliação do controle é parte imprescindível no acompanhamento das doenças crônicas, uma vez que melhoram a tomada de decisão médica e, conseqüentemente, o tratamento dos pacientes. No caso da conjuntivite alérgica, o acompanhamento deve ser multidisciplinar e realizado, sempre que possível, em conjunto com o oftalmologista. Ainda assim, é importante que os médicos clínicos envolvidos no tratamento (especialistas e generalistas) saibam avaliar de forma uniformizada o controle do paciente sem a necessidade de ferramentas específicas, muitas vezes disponíveis apenas no consultório oftalmológico. Com esse objetivo, foram desenvolvidos questionários clínicos, que podem ser respondidos diretamente pelo paciente (ou pelo seu cuidador, nos casos pediátricos), sendo curtos, de fácil compreensão e de simples execução.

Os questionários de controle para doenças crônicas podem ser baseados em sintomas objetivos e/ou subjetivos, mas também devem, idealmente, avaliar a qualidade de vida do paciente. Como a conjuntivite alérgica frequentemente acontece em associação com outras doenças como asma e rinite alérgica, alguns questionários desenvolvidos para estas patologias também contemplam o controle da conjuntivite

alérgica. Podemos citar o RQLQ (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*)²²⁵, o RCAT (*Rhinitis Control Assessment Test*)²²⁶, o escore de sintomas nasais e extranasais (ESN), e a escala visual analógica (EVA). Nesta última, os sintomas são graduados individualmente, em uma escala numérica de 0-10 cm e pontuadas pelo próprio paciente, sendo considerada uma forma simples e prática de avaliação de controle, porém não considera aspectos de qualidade de vida. Quando aplicados em quadros associados com rinite alérgica, os sintomas podem ser graduados em: moderado/grave > 5 e leve ≤ 5²²⁷. No caso do RCAT, há versões validadas e traduzidas para várias línguas, além de possuir versões específicas tanto para adultos como para crianças. O documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)²²⁸ apenas sugere a classificação da alergia ocular graduando gravidade e persistência dos sintomas. A gravidade pode ser classificada como “leve”, “moderada” ou “grave”, com base na presença ou ausência de distúrbios visuais, comprometimento nas atividades cotidianas e outros sintomas que gerem incômodo (*Troublesome symptoms*).

Porém, quando consideramos a ocorrência apenas da conjuntivite alérgica, a literatura é escassa para ferramentas que a avaliem exclusivamente. A avaliação dos quatro sintomas principais: hiperemia, prurido, edema e lacrimejamento constituem um questionário não validado, chamado TOSS²²⁹ (*Total Ocular Symptom Score*) e que pode, de maneira semelhante ao ESN, avaliar gravidade e monitoramento de tratamento. O único questionário disponível para

avaliação de qualidade de vida foi desenvolvido para aplicação em crianças com ceratoconjuntivite vernal, e é denominado QUICK²³⁰. Esse questionário gradua frequência dos sintomas de alergia ocular em uma escala de 3 pontos (1 - nunca, 2 - de vez em quando, 3 - sempre), mas pode ser utilizada apenas em uma situação específica da alergia ocular.

Recentemente, Sánchez-Hernandez e cols.²³¹ validaram um questionário (Tabela 5) para avaliação de gravidade e controle clínico da conjuntivite alérgica. Nesse questionário são avaliados: sintomas oculares, escala visual analógica e hiperemia. A avaliação deste último item é realizada através da hiperemia conjuntival e limbar separadamente, utilizando a escala de Efron²³² (Figura 8).

Além da escassez de questionários clínicos, a dificuldade para graduação dos sintomas oculares, também ocorre por ser uma avaliação observador-dependente. Por essa razão, recomenda-se que, independentemente da ferramenta escolhida, o médico esteja habituado a utilizar sempre a mesma, conhecendo seus pontos fortes e fracos, melhorando a troca de informações entre os membros da equipe multidisciplinar e beneficiando o acompanhamento do paciente.

Frente ao exposto, há ainda grande necessidade de avançarmos no desenvolvimento de questionários mais completos, que possam mensurar a gravidade e controle dos diferentes tipos de conjuntivite alérgica e nas diferentes faixas etárias²³³, favorecendo um melhor acompanhamento e controle dos pacientes com alergia ocular.

Tabela 5

Critérios de controle adaptado de Sanchez-Hernandez et al.²³¹

	Controlado (todos abaixo)	Não-controlado (pelo menos 1 presente)
Sintomas oculares (prurido, lacrimejamento, desconforto visual)	Sem sintomas ou poucos sintomas ou ≤ 2 dias/semana	Qualquer intensidade > 2 dias/semana
Escala visual analógica	< 5 cm	> 5 cm
Hiperemia (escala de Efron)	0-1	2-4

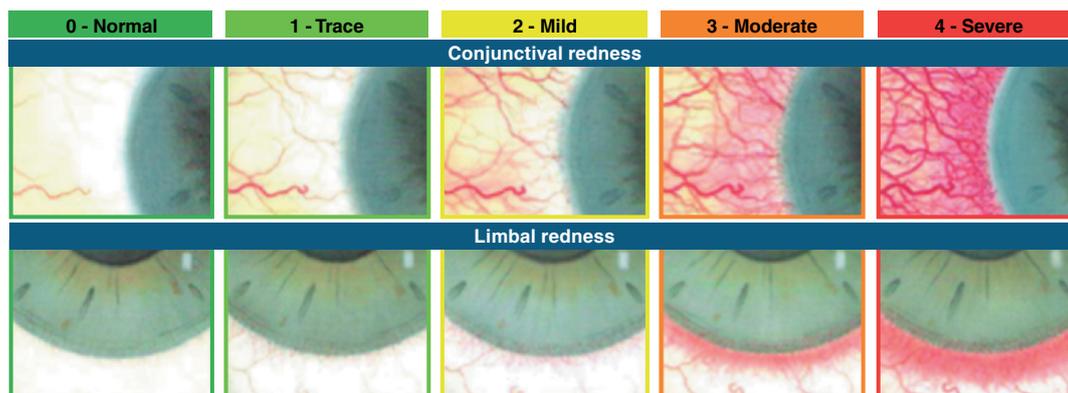


Figura 8
Escala de Efron

Complicações da conjuntivite alérgica

As complicações dependem fortemente do fenótipo da doença e das apresentações clínicas: conjuntivite alérgica sazonal e perene, conjuntivite papilar gigante e conjuntivite de contato bleforalérgica, enquanto outras nem sempre são explicadas pela exposição a alérgenos, como ceratoconjuntivite primaveril e ceratoconjuntivite atópica²³⁴.

Existem manifestações clínicas associadas a esta condição com a presença de lesões oculares frequentemente encontradas, tais como: edema do fundo de saco conjuntival, papilas na conjuntiva tarsal, defeito do filme lacrimal, pigmentação peri-límbrica, defeito do epitélio da córnea, blefarite, pontos de Horner-Trantas, conjuntivite infecciosa agregada e pterígio²³⁵.

Conjuntivite alérgica sazonal ou conjuntivite alérgica perene são acompanhadas por laceração do tipo hialina, edema palpebral e quemose e, dependendo da duração dos sintomas, as complicações associadas são infecciosas, além da síndrome do olho seco que, embora pareça uma complicação não tão séria, pode causar graves lesões da superfície ocular, afetando a qualidade de visão e de vida dos pacientes, com alto custo no atendimento médico devido à alta frequência de consultas e tratamentos²³⁵.

Ceratoconjuntivite vernal apresenta complicações como ceratopatia puntiforme, úlceras de córnea, infiltrados conjuntivais e papilas gigantes na conjuntiva tarsal em até 6% dos pacientes. Outras possíveis sequelas são ambliopia e ceratocone, que em casos

graves podem necessitar de transplante de córnea. Papilas gigantes que não respondem ao tratamento médico podem ser removidas cirurgicamente em caso de envolvimento da córnea e úlcera em escudo com placa inflamatória, podendo ser necessário debridamento cirúrgico com ou sem transplante de membrana amniótica. A deficiência de células-tronco límbricas, uma complicação rara, pode ser tratada com um aloenxerto limbo conjuntival²³⁶.

Na ceratoconjuntivite atópica encontramos achados semelhantes à conjuntivite alérgica, com agravamento do dano palpebral. O acréscimo de alterações inflamatórias crônicas na superfície ocular (cicatriz corneana e neovascularização) e alterações variadas nas pálpebras e na pele periorbital, que vão desde dermatite atópica leve até liquenificação. Complicações: blefaroconjuntivite estafilocócica e ceratite por herpes simplex, catarata, deficiência de células-tronco do limbo, ceratocone, glaucoma, descolamento de retina e tumores da córnea ou conjuntiva²³⁶.

Outras complicações

Um dos problemas mais comuns é a infecção conjuntival; frequentemente encontramos germes autoinoculantes, como *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae* e outros estreptococos.

As infecções virais induzem quadros como conjuntivite folicular aguda, tanto em crianças quanto em

adultos, e os vírus associados são adenovírus que induzem ceratoconjuntivite epidêmica e febre, com transmissão por contato direto e se manifesta uma semana após a exposição afetando um dos olhos, e posteriormente em ambos os olhos, causando erosões puntiformes que variam de 1-50 mm com infiltrado epitelial e subepitelial, e o manejo geralmente está relacionado ao uso adequado de esteroides.

A conjuntivite de inclusão é causada por *Chlamydia trachomatis* e está relacionada a pessoas sexualmente ativas por ser uma doença óculo-genital, pois o nome indica que há inclusão do germe de forma sistêmica, portanto, o manejo oral com macrolídeos é recomendado.

As infecções por herpes vírus também induzem conjuntivite folicular, mas ocasionalmente as manifestações são poucas e devem ser evidenciadas com técnicas de anticorpos fluorescentes. Infecções por vírus Epstein Barr causam conjuntivite folicular ou membranosa com ou sem hemorragias, e os sintomas são típicos de mononucleose associada à febre, linfadenopatia, etc. E quando essa condição aparece, é muito semelhante à ceratite por adenovírus. Eles também podem estar associados a outros vírus de RNA, como Paramyxoviridae, Orthomyxovirida, Togaviridae e Flaviviridae.

Existem complicações por esfregar os olhos cronicamente. Essas complicações são devido a processos biomecânicos que são expressos por mudanças estruturais da córnea e distúrbios ectáticos da córnea, como ceratocone, ceratoglobulina e degeneração marginal pelúcida, com uma predominância evidente de ceratocone causando remodelamento da córnea.

Algumas das complicações são resultado da fricção; como exemplo de glaucoma, uma vez que os picos de pressão intraocular estão relacionados ao atrito. Outro exemplo é hidropisia com ou sem perfuração, prolapso da íris, ruptura da cápsula do cristalino e deslocamento do cristalino intraocular, e descolamento da retina²³⁴.

Referências

- Geraldini M, Neto HJC, Riedi CA, Rosário NA. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:354-60. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.01.001.
- Dinowitz M, Rescigno R, Bielory L. Ocular Allergic Diseases: Differential Diagnosis, Examination Techniques and Testing. In: Kemp SF, Lockey RF, eds. *Diagnostic Testing of Allergic Disease*, vol. 1. 1ª ed. Basel: Marcel Dekker eds.; 2000. p. 127-50.
- Shoji J. Ocular allergy test and biomarkers on the ocular surface: Clinical test for evaluating the ocular surface condition in allergic conjunctival diseases. *Allergology International*. 2020;69:496-504. doi: 10.1016/j.alit.2020.05.003.
- Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:5. doi: 10.1186/s13223-020-0403-9.
- Kuruville M, Kalangara J, Eun-Hyung Lee F. Neuropathic Pain and Itch Mechanisms Underlying Allergic Conjunctivitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019;29(5):349-56. doi: 10.18176/jiaci.0320.
- Meng X-T, Shi Y-Y, Zhang H, Zhou H-Y. The Role of Th17 Cells and IL-17 in Th2 Immune Responses of Allergic Conjunctivitis. *Journal of Ophthalmology*. 2020;2020:1-9. doi: 10.1155/2020/6917185.
- Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:118-34. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.014.
- Gelardi M, Leo ME, Quaranta VN, Iannuzzi L, Tripodi S, Quaranta N, et al. Clinical characteristics associated with conjunctival inflammation in allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):387-91.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.01.006.
- Leonardi A, Castegnaro A, Valerio ALG, Lazzarini D. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:482-8. doi: 10.1097/ACI.0000000000000204.
- Hesselmar B, Åberg B, Eriksson B, Åberg N. Allergic rhinoconjunctivitis, eczema, and sensitization in two areas with differing climates. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:208-15. doi: 10.1034/j.1399-3038.2001.012004208.x.
- Rosário CS, Cardozo CA, Chong-Neto HJ, Chong-Silva DC, Riedi CA, Rosario-Filho NA. Understanding eye allergy. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2020;4(1):78-84. doi: 10.5935/2526-5393.20200006.
- Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye*. 2004;18:345-51. doi: 10.1038/sj.eye.6700675.
- Marback PMF, Freitas D de, Paranhos Junior A, Belfort Junior R. Aspectos clínicos e epidemiológicos da conjuntivite alérgica em serviço de referência. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2007;70:312-6. doi: 10.1590/S0004-27492007000200022.
- Bousquet J, Anto JM, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I, et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the Me <sc>DALL</sc> success story. *Allergy*. 2016;71:1513-25. doi: 10.1111/all.12880.
- Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Survey of Ophthalmology*. 1993;38:115-32. doi: 10.1016/0039-6257(93)90036-7.
- Bielory L. Differential diagnoses of conjunctivitis for clinical allergist-immunologists. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:105-15. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60681-3.
- Rosario Filho NA. Reflexões sobre polinose: 20 anos de experiência. *Rev Bras Alergia Immunopatol*. 1997;20:210-3.
- Vieira FAM. Polinose no Brasil. In: Negreiros B, Unguier C, eds. *Alergologia Clínica*, vol. 1. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1995. p. 106-11.
- Vieira FM, Motta VT. Conjuntivite alérgica polínica em Caxias do Sul, Brasil. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2007;31:56-9.
- Geller-Bernstein C, Portnoy JM. The Clinical Utility of Pollen Counts. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):340-349. doi: 10.1007/s12016-018-8698-8.
- Bianchi MM, Olabuenaga SE. A 3-year airborne pollen and fungal spores record in San Carlos de Bariloche, Patagonia, Argentina. *Aerobiologia*. 2006;22:247-57. doi: 10.1007/s10453-006-9037-8.
- Charpin D, Pichot C, Belmonte J, Sutra J-P, Zidkova J, Chanez P, et al. Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:174-95. doi: 10.1007/s12016-017-8602-y.
- Núñez R, Carballada F, Lombardero M, Jimeno L, Boquete M. Profilin as an Aeroallergen by Means of Conjunctival Allergen Challenge with Purified Date Palm Profilin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158:115-9. doi: 10.1159/000330822.

24. Pendino P, Agüero C, Cavagnero P, Lopez K, Kriunis I, Molinas J. Aeroallergen sensitization in wheezing children from Rosario, Argentina. *World Allergy Organ J.* 2011;4:159-63. doi: 10.1097/WOX.0b013e318232df96.
25. Ramon G, Bronfen S, Villamil C, Ferrerlic N, Apphatie S, Barzon S. 1025 Relevant pollens in the etiology of seasonal allergic rhinitis in the city of Bahía Blanca (Argentina) and its surrounding area. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:439. doi: 10.1016/S0091-6749(96)81243-7.
26. Murray MG, Galán C. Effect of the meteorological parameters on the Olea europaea L. pollen season in Bahía Blanca (Argentina). *Aerobiologia.* 2016;32:541-53. doi: 10.1007/s10453-016-9431-9.
27. Pajarón MJ, Vila L, Prieto I, Resano A, Sanz ML, Oehling AK. Cross-reactivity of Olea europaea with other Oleaceae species in allergic rhinitis and bronchial asthma. *Allergy.* 1997;52:829-35. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02154.x.
28. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe - a survey from the GA2LEN network*. *Allergy.* 2005;60:1287-300. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00895.x.
29. Cariñanos P, Ruiz-Peñuela S, Valle AM, de la Guardia CD. Assessing pollination disservices of urban street-trees: The case of London-plane tree (*Platanus x hispanica* Mill. ex Münchh). *Sci Total Environ.* 2020 Oct 1;737:139722. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139722.
30. Balugo Lopez V, Hernandez Garcia de la Barrena E. Relevance of Clinical Sensitization to Quercus Pollen in Spain? *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2 Suppl):AB122. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.528.
31. Ramon GD, Arango N, Barrionuevo LB, Reyes MS, Adamo M, Molina O, et al. Comparison of Grass Pollen Levels in 5 Cities of Argentina. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2 Suppl):AB122. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.530.
32. Ramon GD, Barrionuevo LB, Viego V, Vanegas E, Felix M, Cherrez-Ojeda I. Sensitization to subtropical grass pollens in patients with seasonal allergic rhinitis from Bahía Blanca, Argentina. *World Allergy Organ J.* 2019 Sep 30;12(9):100062. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100062.
33. Ramón GD, Croce VH, Chérrez Ojeda I. Anaphylaxis in a 4-year-old male caused by contact with grasses: a case report. *World Allergy Organ J.* 2017;10:5. doi: 10.1186/s40413-016-0133-0.
34. Marcó LN, Pirovani M. Relevamiento de flora alergógena en Concepción del Uruguay. *Arch alerg inmunol clin.* 2009;40(2):44-50.
35. Chang C-J, Yang H-H, Chang C-A, Tsai H-Y. Relationship between Air Pollution and Outpatient Visits for Nonspecific Conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:429-33. doi: 10.1167/iov.11-8253.
36. Sun Z, Zhu D. Exposure to outdoor air pollution and its human health outcomes: A scoping review. *Plos One.* 2019;14:e0216550. doi: 10.1371/journal.pone.0216550.
37. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, de Matteis S, Jung S-H, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases. *Chest.* 2019;155:409-16. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.042.
38. Łatka P, Nowakowska D, Nowomiejska K, Rejdak R. How air pollution affects the eyes – a review. *Ophthalmology Journal.* 2018;3:58-62. doi: 10.5603/OJ.2018.0032.
39. Fujishima H, Satake Y, Okada N, Kawashima S, Matsumoto K, Saito H. Effects of diesel exhaust particles on primary cultured healthy human conjunctival epithelium. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:39-43. doi: 10.1016/j.anai.2012.10.017.
40. Novaes P, do Nascimento Saldiva PH, Kara-José N, Macchione M, Matsuda M, Racca L, et al. Ambient Levels of air pollution induce goblet-cell hyperplasia in human conjunctival epithelium. *Environ Health Perspect.* 2007;115:1753-6. doi: 10.1289/ehp.10363.
41. Miyazaki D, Fukagawa K, Fukushima A, Fujishima H, Uchio E, Ebihara N, et al. Air pollution significantly associated with severe ocular allergic inflammatory diseases. *Scientific Reports.* 2019;9:18205. doi: 10.1038/s41598-019-54841-4.
42. Lee H, Kim EK, Kim HY, Kim T. Effects of exposure to ozone on the ocular surface in an experimental model of allergic conjunctivitis. *Plos One.* 2017;12:e0169209. doi: 10.1371/journal.pone.0169209.
43. Nucci P, Sacchi M, Pichi F, Allegri P, Serafino M, dello Strologo M, et al. Pediatric conjunctivitis and air pollution exposure: a prospective observational study. *Seminars in Ophthalmology.* 2017;32:407-11. doi: 10.3109/08820538.2015.1115088.
44. Zhong J-Y, Lee Y-C, Hsieh C-J, Tseng C-C, Yiin L-M. Association between the first occurrence of allergic conjunctivitis, air pollution and weather changes in Taiwan. *Atmospheric Environment.* 2019;212:90-5. doi: 10.1016/j.atmosenv.2019.05.045.
45. Lee J-Y, Kim J-W, Kim E-J, Lee M-Y, Nam C-W, Chung I-S. Spatial analysis between particulate matter and emergency room visits for conjunctivitis and keratitis. *Ann Occup Environ Med.* 2018;30:41. doi: 10.1186/s40557-018-0252-x.
46. Mimura T, Ichinose T, Yamagami S, Fujishima H, Kamei Y, Goto M, et al. Airborne particulate matter (PM2.5) and the prevalence of allergic conjunctivitis in Japan. *Science of The Total Environment.* 2014;487:493-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.04.057.
47. Fu Q, Mo Z, Lyu D, Zhang L, Qin Z, Tang Q, et al. Air pollution and outpatient visits for conjunctivitis: A case-crossover study in Hangzhou, China. *Environmental Pollution.* 2017;231:1344-50. doi: 10.1016/j.envpol.2017.08.109.
48. Bourcier T. Effects of air pollution and climatic conditions on the frequency of ophthalmological emergency examinations. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:809-11. doi: 10.1136/bjo.87.7.809.
49. Chen R, Yang J, Zhang C, Li B, Bergmann S, Zeng F, Wang H, Wang B. Global Associations of Air Pollution and Conjunctivitis Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 28;16(19):3652. doi: 10.3390/ijerph16193652.
50. Abusharha AA, Pearce EI. The Effect of Low Humidity on the Human Tear Film. *Cornea.* 2013;32:429-34. doi: 10.1097/ICO.0b013e31826671ab.
51. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface.* 2017;15:334-65. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
52. Gao Z-X, Song X-L, Li S-S, Lai X-R, Yang Y-L, Yang G, et al. Assessment of DNA Damage and Cell Senescence in Corneal Epithelial Cells Exposed to Airborne Particulate Matter (PM2.5) Collected in Guangzhou, China. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:3093. doi: 10.1167/iov.15-18839.
53. Chen R, Hu B, Liu Y, Xu J, Yang G, Xu D, et al. Beyond PM2.5: The role of ultrafine particles on adverse health effects of air pollution. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1860:2844-55. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.03.019.
54. Li J, Tan G, Ding X, Wang Y, Wu A, Yang Q, et al. A mouse dry eye model induced by topical administration of the air pollutant particulate matter 10. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017;96:524-34. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.032.
55. Singh P, Tyagi M, Kumar Y, Gupta K, Sharma P. Ocular chemical injuries and their management. *Oman Journal of Ophthalmology.* 2013;6:83. doi: 10.4103/0974-620X.116624.
56. Callejo G, Castellanos A, Castany M, Gual A, Luna C, Acosta MC, et al. Acid-sensing ion channels detect moderate acidifications to induce ocular pain. *Pain.* 2015;156:483-95. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460335.49525.17.
57. Chang C-J, Yang H-H, Chang C-A, Tsai H-Y. Relationship between Air Pollution and Outpatient Visits for Nonspecific Conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:429. doi: 10.1167/iov.11-8253.
58. Baiz N, Slama R, Béné M-C, Charles M-A, Kolopp-Sarda M-N, Magnan A, et al. Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2011;11:87. doi: 10.1186/1471-2393-11-87.
59. Zhang X, MVJ, Qu Y, He X, Ou S, Bu J, et al. Dry eye management: targeting the ocular surface microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1398. doi: 10.3390/ijms18071398.

60. Hwang SH, Choi Y-H, Paik HJ, Wee WR, Kim MK, Kim DH. Potential importance of ozone in the association between outdoor air pollution and dry eye disease in South Korea. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134:503. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0139.
61. Saxena R, Srivastava S, Trivedi D, Anand E, Joshi S, Gupta SK. Impact of environmental pollution on the eye. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2003;81:491-4. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00119.x.
62. Malerbi FK, Martins LC, Saldiva PHN, Braga ALF. Ambient levels of air pollution induce clinical worsening of blepharitis. *Environmental Research*. 2012;112:199-203. doi: 10.1016/j.envres.2011.11.010.
63. Ravilla TD, Gupta S, Ravindran RD, Vashist P, Krishnan T, Maraini G, et al. Use of Cooking Fuels and Cataract in a Population-Based Study: The India Eye Disease Study. *Environ Health Perspect*. 2016;124:1857-62. doi: 10.1289/EHP193.
64. Pokhrel AK, Smith KR, Khalakdina A, Deuja A, Bates MN. Case-control study of indoor cooking smoke exposure and cataract in Nepal and India. *Int J Epidemiol*. 2005;34:702-8. doi: 10.1093/ije/dyi015.
65. Adar SD, Klein R, Klein BEK, Szpiro AA, Cotch MF, Wong TY, et al. Air Pollution and the Microvasculature: A Cross-Sectional Assessment of In Vivo Retinal Images in the Population-Based Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS Medicine*. 2010;7:e1000372. doi: 10.1371/journal.pmed.1000372.
66. Louwies T, Panis LI, Kicinski M, de Boever P, Nawrot TS. Retinal Microvascular Responses to Short-Term Changes in Particulate Air Pollution in Healthy Adults. *Environ Health Perspect*. 2013;121:1011-6. doi: 10.1289/ehp.1205721.
67. Cortés-Morales G, Velasco-Medina AA, Arroyo-Cruz ME, Velázquez-Sámano G. Frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y perenne [Frequency of sensitization to aeroallergens in patients with seasonal and perennial allergic conjunctivitis]. *Rev Alerg Mex*. 2014 Jul-Sep;61(3):141-6.
68. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):778-83.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.050.
69. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T; investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Jun;28(3):151-64. doi: 10.18176/jiaci.0264.
70. Feng Y, Wang X, Wang F, Liu R, Chen L, Wu S, et al. The Prevalence of Ocular Allergy and Comorbidities in Chinese School Children in Shanghai. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1-11. doi: 10.1155/2017/7190987.
71. Stahl JL, Barney NP. Ocular allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:455-9. doi: 10.1097/00130832-200410000-00020.
72. Weeke ER. Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. *Monographs in Allergy*. 1987;21:1-20.
73. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012;67:1327-37. doi: 10.1111/all.12009.
74. Chong Neto HJ, Rosário NA. Studying specific IgE: in vivo or in vitro. *Allergologia et Immunopathologia*. 2009;37:31-5. doi: 10.1016/S0301-0546(09)70249-6.
75. Willumsen N, Holm J, Christensen LH, Würtzen PA, Lund K. The complexity of allergic patients' IgE repertoire correlates with serum concentration of allergen-specific IgE. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1227-36. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04009.x.
76. Melioli G, Passalacqua G, Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Matricardi P. Component-resolved diagnosis in pediatric allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:446-51. doi: 10.1097/ACI.0b013e32836274d8.
77. Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Mussap M, Passalacqua G, et al. The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. *Clinical Biochemistry*. 2011;44:1005-11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.05.007.
78. Rossi RE, Monasterolo G, Operti D, Operti R, Berlen R. Evaluation of IgE antibodies to recombinant pollen allergens (Phl p 1, Phl p 2, and Phl p 5) in a random sample of patients with specific IgE to *Phleum pratense*. *Allergy*. 2000;55:181-4. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00320.x.
79. Jung JH, Kang IG, Kim ST. Comparison of Component-Resolved Diagnosis by Using Allergen Microarray With the Conventional Tests in Allergic Rhinitis Patients: The First Using in Korea. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2015;8:385. doi: 10.3342/ceo.2015.8.4.385.
80. Santosa A, Andiappan AK, Rotzschke O, Wong HC, Chang A, Bigliardi Qi M, et al. Evaluation of the applicability of the Immuno solid phase allergen chip (ISAC) assay in atopic patients in Singapore. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:9. doi: 10.1186/s13601-015-0053-z.
81. Prosperi MCF, Belgrave D, Buchan I, Simpson A, Custovic A. Challenges in interpreting allergen microarrays in relation to clinical symptoms: A machine learning approach. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:71-9. doi: 10.1111/pai.12139.
82. Bonini M, Marcomini L, Gramiccioni C, Tranquilli C, Melioli G, Canonica GW, et al. Microarray evaluation of specific IgE to allergen components in elite athletes. *Allergy*. 2012;n/a-n/a. doi: 10.1111/all.12029.
83. Panzner P, Vachová M, Vítovcová P, Brodská P, Vlas T. A Comprehensive Analysis of Middle-European Molecular Sensitization Profiles to Pollen Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:74-82. doi: 10.1159/000362760.
84. Cabrera-Freitag P, Goikoetxea MJ, Beorlegui C, Gamboa P, Gastaminza G, Fernández-Benítez M, et al. Can component-based microarray replace fluorescent enzyme immunoassay in the diagnosis of grass and cypress pollen allergy? *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1440-6. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03818.x.
85. Ahlgrim C, Gutermuth J, Onell A, Borres MP, Schäffner I, Darsow U, et al. Comparison of Molecular Multiplex and Singleplex Analysis of IgE to Grass Pollen Allergens in Untreated German Grass Pollen-Allergic Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:190-5.
86. Araujo LML, Rosario NA, Mari A. Molecular-based diagnosis of respiratory allergic diseases in children from Curitiba, a city in Southern Brazil. *Allergologia et Immunopathologia*. 2016;44:18-22. doi: 10.1016/j.aller.2015.03.001.
87. Zeng G, Luo W, Zheng P, Wei N, Huang H, Sun B, et al. Component-Resolved Diagnostic Study of Dermatophagoides Pteronyssinus Major Allergen Molecules in a Southern Chinese Cohort. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:343-51.
88. Bronnert M, Mancini J, Birnbaum J, Agabriel C, Liabeuf V, Porri F, et al. Component-resolved diagnosis with commercially available *D. pteronyssinus* Der p 1, Der p 2 and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1406-15. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04035.x.
89. Nieto M, Lafuente I, Calderon R, Uixera S, Pina R, Calaforra S, et al. Component-resolved diagnosis: Performance of specific IgE to *Alternaria* compared to Alt a 1. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:832-4. doi: 10.1111/pai.12305.
90. Liccardi G, Bilò MB, Manzi F, Piccolo A, di Maro E, Salzillo A. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:163-7.
91. Asarnej A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:813-821.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.

92. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, Andersson N, Pahr S, Baar A, et al. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1199-1206.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.042.
93. Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:894-901.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.053.
94. Baye A, Batellier L, Doan S, Bury T, Vitte J. Multiplex assay of specific IgE antibodies in tear fluids by means of microarray technology. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2016;39:e183-5. doi: 10.1016/j.jfo.2015.10.012.
95. Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Plebani M. Microarray-based IgE detection in tears of patients with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:641-5. doi: 10.1111/pai.12450.
96. Agache I, Bilò M, Braunstahl G-J, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases-allergen provocation tests. *Allergy*. 2015;70:355-65. doi: 10.1111/all.12586.
97. Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*. 1990 Jan;108(1):84-8. doi: 10.1001/archophth.1990.01070030090035.
98. Friedlaender MH. Management of ocular allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:212-22; quiz 223-4.
99. Fauquert J-L, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvénshagen BK, et al. Conjunctival allergen provocation test : guidelines for daily practice. *Allergy*. 2017;72:43-54. doi: 10.1111/all.12986.
100. Mortemousque B, Fauquert JL, Chiambaretta F, Demoly P, Helleboid L, Creuzot-Garcher C, et al. Le test de provocation conjonctival : recommandations pratiques pour le diagnostic des conjunctivites allergiques. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2006;29:837-46. doi: 10.1016/S0181-5512(06)73857-8.
101. Mourão EMM, Rosário Filho NA. Teste de provocação conjuntival com alérgenos no diagnóstico de conjuntivite alérgica. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2011;34:90-6.
102. Leonardi A, Fregona IA, Gismondi M, Daniotti E, Carniel G, Secchi AG. Correlation between conjunctival provocation test (CPT) and systemic allergometric tests in allergic conjunctivitis. *Eye*. 1990;4:760-4. doi: 10.1038/eye.1990.109.
103. Leonardi A, Battista MC, Gismondi M, Fregona IA, Secchi AG. Antigen sensitivity evaluated by tear-specific and serum-specific IgE, skin tests, and conjunctival and nasal provocation tests in patients with ocular allergic disease. *Eye*. 1993;7:461-4. doi: 10.1038/eye.1993.93.
104. Leonardi A, Doan S, Fauquert JL, Bozkurt B, Allegri P, Marmouz F, et al. Diagnostic tools in ocular allergy. *Allergy*. 2017;72:1485-98. doi: 10.1111/all.13178.
105. Montan PG, van Hage-Hamsten M, Zetterström O. Sustained eosinophil cationic protein release into tears after a single high-dose conjunctival allergen challenge. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:1125-30.
106. Abelson MB, Greiner JV. Comparative efficacy of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus levocabastine 0.05% ophthalmic suspension using the conjunctival allergen challenge model. *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20:1953-8. doi: 10.1185/030079904X5724.
107. Krane Kvénshagen B, Jacobsen M, Halvorsen R. Can conjunctival provocation test facilitate the diagnosis of food allergy in children? *Allergologia et Immunopathologia*. 2010;38:321-6. doi: 10.1016/j.aller.2010.01.007.
108. Möller C, Björkstén B, Nilsson G, Dreborg S. The Precision of the Conjunctival Provocation Test. *Allergy*. 1984;39:37-41. doi: 10.1111/j.1398-9995.1984.tb01931.x.
109. Bonini S, Bonini S, Bucci MG, Berruto A, Adriani E, Balsano F, et al. Allergen dose response and late symptoms in a human model of ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:869-76. doi: 10.1016/S0091-6749(05)80148-4.
110. Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol*. 2008;153:17-21. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03716.x.
111. Núñez JA, Cuesta U. Local conjunctival immunotherapy: the effect of dermatophagoides pteronyssinus local conjunctival immunotherapy on conjunctival provocation test in patients with allergic conjunctivitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000 Nov-Dec;28(6):301-6.
112. Mourão EMM, Rosário NA, Silva L, Shimakura SE. Ocular symptoms in nonspecific conjunctival hyperreactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:29-34. doi: 10.1016/j.anai.2011.03.002.
113. Mourão EMM, Rosário NA. Adverse reactions to the allergen conjunctival provocation test. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:373-4. doi: 10.1016/j.anai.2011.07.015.
114. Anderson DF, McGill JI, Roche WR. Improving the safety of conjunctival provocation tests. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:1000. doi: 10.1016/S0091-6749(96)80022-4.
115. Rodrigues J, Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Patel N, Hom MM, Wallace D v. The spectrum of allergic ocular diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:240-54. doi: 10.1016/j.anai.2020.11.016.
116. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40:24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x.
117. Hosseinverdi S, Hashemi H, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Ocular Involvement in Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*. 2014;34:23-38. doi: 10.1007/s10875-013-9974-2.
118. Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ, Butrus SI. Fungal and Parasitic Infections of the Eye. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000;13:662-85. doi: 10.1128/CMR.13.4.662.
119. Franklin RM, Winkelstein JA, Seto DSY. Conjunctivitis and Keratoconjunctivitis Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Am J Ophthalmol*. 1977;84:563-6. doi: 10.1016/0002-9394(77)90453-6.
120. Boone WB, O'Reilly RJ, Pahwa S, Grimes E, Smithwick EM, Good RA. Acquired CMV chorioretinitis in severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol*. 1978;9:129-33. doi: 10.1016/0090-1229(78)90129-0.
121. Perren BA, Raisanen J, Good WV, Crawford JB. Cytomegalovirus retinitis and optic neuritis in a child with severe combined immunodeficiency syndrome. *Retina*. 1996;16:117-21. doi: 10.1097/00006982-199616020-00005.
122. Bauml CR, Levin A v, Read SE. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed children. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:550-8. doi: 10.1016/S0002-9394(99)00031-8.
123. al Ghonaium A, Ziegler JB, Tridgell D. Bilateral chronic conjunctivitis and corneal scarring in a boy with X-linked hypogammaglobulinaemia. *J Paediatr Child Health*. 1996 Oct;32(5):463-5. doi: 10.1111/j.1440-1754.1996.tb00950.x.
124. Hansel TT, O'Neill DP, Yee ML, Gibson JM, Thompson RA. Infective conjunctivitis and corneal scarring in three brothers with sex linked hypogammaglobulinaemia (Bruton's disease). *Br J Ophthalmol*. 1990;74:118-20. doi: 10.1136/bjo.74.2.118.
125. Ooi KG-J, Joshua F, Broadfoot A. Recurrent multi-organism keratoconjunctivitis manifesting as a first presentation of common variable immune deficiency (CVID). *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15:403-5. doi: 10.1080/09273940701486449.
126. Chao J, Yumei Z, Zhiquan W, Yang Z, Xuguang S. Multidrug-resistant bacteria induce recurrent keratoconjunctivitis in a patient with common variable immunodeficiency. *Cornea*. 2013;32:S39-42. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182a2c7e6.

127. Christensen L, McDonnell JT, Singh J. Ocular manifestations of allergic and immunologic diseases. In: Levin AV, Enzenauer RW, eds. *The Eye in Pediatric Systemic Disease*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 51-78. doi: 10.1007/978-3-319-18389-3_3.
128. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA Deficiency: Correlation Between Clinical and Immunological Phenotypes. *J Clin Immunol*. 2009;29:130-6. doi: 10.1007/s10875-008-9229-9.
129. Kiratli HK, Akar Y. Multiple recurrent hordeola associated with selective IgM deficiency. *J AAPOS*. 2001;5:60-1. doi: 10.1067/mpa.2001.111018.
130. Palestine AG, Meyers SM, Fauci AS, Gallin JI. Ocular Findings in patients with Neutrophil Dysfunction. *Am J Ophthalmol*. 1983;95:598-604. doi: 10.1016/0002-9394(83)90377-X.
131. Grossniklaus HE, Frank EK, Jacobs G. Chorioretinal lesions in chronic granulomatous disease of childhood. *Retina*. 1988;8:270-4. doi: 10.1097/00006982-198808040-00009.
132. Panagiotopoulos M, Sönne H. Chronic granulomatous disease and serious unilateral keratitis with bilateral conjunctivitis: a rare case of external ocular disease. *Acta Ophthalmologica*. 2011;89:e296-7. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01858.x.
133. Matsuura T, Sonoda K-H, Ohga S, Ariyama A, Nakamura T, Ishibashi T. A Case of Chronic Recurrent Uveitis Associated with Chronic Granulomatous Disease. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2006;50:287-9. doi: 10.1007/s10384-005-0313-x.
134. Kavehmanesh Z, Matinzadeh ZK, Amirsalari S, Torkaman M, Afsharpayman S, Javadipour M. Leukocyte adhesion deficiency: report of two family related newborn infants. *Acta Medica Iranica*. n.d.;48:273-6.
135. Ganesh A, Al-Zuhaibi SS, Bialasiewicz AA, Al-Abri R, Ahmed S, Al-Tamemi S, et al. Necrotizing Pseudomonas infection of the ocular adnexa in an infant with leukocyte adhesion defect. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2007 Jul-Aug;44(4):199-200. doi: 10.3928/01913913-20070701-09.
136. Chang B, Brosnahan D, McCreery K, Dominguez M, Costigan C. Ocular complications of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *J AAPOS*. 2006 Dec;10(6):515-20. doi: 10.1016/j.jaapos.2006.06.018.
137. Carboni I, Soda R, Bianchi L, Chimenti S. Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Alopecia Areata as Cutaneous Expressions of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type I. *Acta Dermato-Venereologica*. 2002;82:68-9. doi: 10.1080/000155502753600993.
138. Rescigno R, Dinowitz M. Ophthalmic manifestations of immunodeficiency states. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001;20:163-81. doi: 10.1007/s12016-001-0001-7.
139. Grønsvov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:43. doi: 10.1186/1750-1172-2-43.
140. Moin M, Aghamohammadi A, Kouhi A, Tavassoli S, Rezaei N, Ghaffari S-R, et al. Ataxia-Telangiectasia in Iran: Clinical and Laboratory Features of 104 Patients. *Pediatric Neurology*. 2007;37:21-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.002.
141. Bhisitkul RB. Bloom syndrome: multiple retinopathies in a chromosome breakage disorder. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:354-7. doi: 10.1136/bjo.2002.011643.
142. Podos SM, Einaugler RB, Albert DM, Blaese RM. Ophthalmic Manifestations of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Archives of Ophthalmology*. 1969;82:322-9. doi: 10.1001/archophth.1969.00990020324005.
143. Miyazaki D, Takamura E, Uchio E, Ebihara N, Ohno S, Ohashi Y, et al. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2020. *Allergy International*. 2020;69:346-55. doi: 10.1016/j.alit.2020.03.005.
144. Bilkhu PS, Wolffsohn JS, Naroo SA, Robertson L, Kennedy R. Effectiveness of nonpharmacologic treatments for acute seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmology*. 2014;121:72-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.007.
145. Forister JF, Forister EF, Yeung KK, Ye P, Chung MY, Tsui A, Weissman BA. Prevalence of contact lens-related complications: UCLA contact lens study. *Eye Contact Lens*. 2009 Jul;35(4):176-80. doi: 10.1097/ICL.0b013e3181a7bda1.
146. Elhers WH, Donshik PC. Giant papillary conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;8(5):445-9. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830e6af0.
147. Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, Bozkurt B, Sharma V, Allegri P, et al. Management of ocular allergy. *Allergy*. 2019;74:1611-30. doi: 10.1111/all.13786.
148. Rubini N de PM, Wandalsen GF, Rizzo MC v., Aun M v., Chong Neto HJ, Solé D. Guia prático sobre controle ambiental para pacientes com rinite alérgica. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2017;1. doi: 10.5935/2526-5393.20170004.
149. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
150. Spector SL, Raizman MB. Conjunctivitis medicamentosa. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:134-6. doi: 10.1016/0091-6749(94)90081-7.
151. Papathanassiou M, Giannoulaki V, Tiligada E. Leukotriene antagonists attenuate late phase nitric oxide production during the hypersensitivity response in the conjunctiva. *Inflammation Research*. 2004;53. doi: 10.1007/s00011-004-1270-4.
152. Bielory L, Schoenberg D. Emerging Therapeutics for Ocular Surface Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Feb 28;19(3):16. doi: 10.1007/s11882-019-0844-8.
153. Bielory L, Bielory BP, Wagner RS. Ocular Allergy. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson H, eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*, vol. 1. 3^a ed. New York: Elsevier; 2015. p. 482-97.
154. Wan KH-N, Chen LJ, Rong SS, Pang CP, Young AL. Topical Cyclosporine in the Treatment of Allergic Conjunctivitis. *Ophthalmology*. 2013;120:2197-203. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.044.
155. González-López JJ, López-Alcalde J, Morcillo Laiz R, Fernández Buenaga R, Rebolledo Fernández G. Topical cyclosporine for atopic keratoconjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. doi: 10.1002/14651858.CD009078.pub2.
156. Secchi AG, Tognon MS, Leonardi A. Topical Use of Cyclosporine in the Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1990;110:641-5. doi: 10.1016/S0002-9394(14)77061-8.
157. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical Review: Topical Ophthalmic Use of Cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:352-61. doi: 10.3109/09273948.2010.498657.
158. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:298-303. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61958-8.
159. Pucci N, Caputo R, Mori F, de Libero C, di Grande L, Massai C, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Topical Cyclosporine in 156 Children with Vernal Keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23:865-71. doi: 10.1177/039463201002300322.
160. Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Secchi A, Plebani M. Eosinophil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. *Allergy*. 1995;50:610-3. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb01209.x.
161. Cetinkaya A, Akova YA, Dursun D, Pelit A. Topical cyclosporine in the management of shield ulcers. *Cornea*. 2004 Mar;23(2):194-200. doi: 10.1097/00003226-200403000-00014.

162. Daniell M. Randomised controlled trial of topical ciclosporin A in steroid dependent allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:461-4. doi: 10.1136/bjo.2005.082461.
163. Ozcan AA, Ersoz TR, Dulger E. Management of severe allergic conjunctivitis with topical ciclosporin A 0.05% Eyedrops. *Cornea*. 2007;26:1035-8. doi: 10.1097/ICO.0b013e31812dfab3.
164. Lambiase A, Leonardi A, Sacchetti M, Deligianni V, Sposato S, Bonini S. Topical ciclosporine prevents seasonal recurrences of vernal keratoconjunctivitis in a randomized, double-masked, controlled 2-year study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:896-897. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.004.
165. Ebihara N, Ohashi Y, Uchio E, Okamoto S, Kumagai N, Shoji J, et al. A large prospective observational study of novel ciclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009 Aug;25(4):365-72. doi: 10.1089/jop.2008.0103.
166. Leonardi A, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2019;126:671-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.12.027.
167. Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, et al. Twelve-month results of ciclosporine a cationic emulsion in a randomized study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 2020;212:116-26. doi: 10.1016/j.ajo.2019.11.020.
168. Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, Michel FK, Torres MF, Takahashi S. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:297-302. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01982-7.
169. Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosrirukvongs P. Vernal keratoconjunctivitis Result of a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:355-8. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.065.
170. Virtanen HM, Reitamo S, Kari M, Kari O. Effect of 0.03% tacrolimus ointment on conjunctival cytology in patients with severe atopic blepharoconjunctivitis: a retrospective study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2006;84:693-5. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00699.x.
171. Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V, Rayvich S, Gerber Y, Morad Y, et al. Topical Tacrolimus 0.03% Ointment for Intractable Allergic Conjunctivitis: An Open-Label Pilot Study. *Current Eye Research*. 2008;33:545-9. doi: 10.1080/02713680802149115.
172. Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Tacrolimus Ophthalmic Suspension 0.1% in Severe Allergic Conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26:165-74. doi: 10.1089/jop.2009.0087.
173. Zhai J, Gu J, Yuan J, Chen J. Tacrolimus in the Treatment of Ocular Diseases. *BioDrugs*. 2011;25:89-103. doi: 10.2165/11587010-000000000-00000.
174. Labcharoenwongs P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosrirukvongs P, Saengin P, Vichyanond P. A double-masked comparison of 0.1% tacrolimus ointment and 2% ciclosporine eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30:177-84.
175. Pucci N, Caputo R, di Grande L, de Libero C, Mori F, Barni S, et al. Tacrolimus vs. ciclosporine eyedrops in severe ciclosporine-resistant vernal keratoconjunctivitis: A randomized, comparative, double-blind, crossover study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:256-61. doi: 10.1111/pai.12360.
176. Miyazaki D, Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N, Uchio E, Okamoto S, et al. Steroid-Sparing Effect of 0.1% tacrolimus eye drop for treatment of shield ulcer and corneal epitheliopathy in refractory allergic ocular diseases. *Ophthalmology*. 2017;124:287-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.002.
177. Nivenius E, van der Ploeg I, Jung K, Chryssanthou E, van Hage M, Montan PG. Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye*. 2007;21:968-75. doi: 10.1038/sj.eye.6702367.
178. Zribi H, Descamps V, Hoang-Xuan T, Crickx B, Doan S. Dramatic improvement of atopic keratoconjunctivitis after topical treatment with tacrolimus ointment restricted to the eyelids. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23:489-90. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02933.x.
179. Al-Amri AM. Long-term Follow-up of Tacrolimus Ointment for Treatment of Atopic Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:280-6. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.006.
180. Yazu H, Fukagawa K, Shimizu E, Sato Y, Fujishima H. Long-term outcomes of 0.1% tacrolimus eye drops in eyes with severe allergic conjunctival diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17:11. doi: 10.1186/s13223-021-00513-w.
181. Hoang-Xuan T, Prisant O, Hannouche D, Robin H. Systemic Cyclosporine A in Severe Atopic Keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1997;104:1300-5. doi: 10.1016/S0161-6420(97)30144-4.
182. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019 May;74(5):855-873. doi: 10.1111/all.13749.
183. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Fingold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:S1-55. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.
184. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:780-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.022.
185. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2007;38:19-42. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02888.x.
186. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. doi: 10.1002/14651858.CD001936.pub2.
187. Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: efficacy and safety. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31:265-77. doi: 10.1016/j.jiac.2011.03.002.
188. Sayed KM, Kamel AG, Ali AH. One-year evaluation of clinical and immunological efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous allergen immunotherapy in allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:1989-96. doi: 10.1007/s00417-019-04389-w.
189. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma. *JAMA*. 2013;309:1278. doi: 10.1001/jama.2013.2049.
190. Shamji MH, Layhadi JA, Sharif H, Penagos M, Durham SR. Immunological Responses and Biomarkers for Allergen-Specific Immunotherapy Against Inhaled Allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1769-78. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.029.
191. Cohon A, Arruda LK, Martins MA, Guilherme L, Kalil J. Evaluation of BCG administration as an adjuvant to specific immunotherapy in asthmatic children with mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:210-3. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.018.
192. Dupuis P, Prokopic CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:5. doi: 10.1186/s13223-020-0403-9.
193. Williams PB, Sheppard Jr JD. Omalizumab: a future innovation for treatment of severe ocular allergy? *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2005;5:1603-9. doi: 10.1517/14712598.5.12.1603.

194. Doan S, Amat F, Gabison E, Saf S, Cochereau I, Just J. Omalizumab in Severe Refractory Vernal Keratoconjunctivitis in Children: Case Series and Review of the Literature. *Ophthalmol Ther.* 2017;6:195-206. doi: 10.1007/s40123-016-0074-2.
195. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1778-1780.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.034.
196. Barnes AC, Blandford AD, Perry JD. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol. Case Rep.* 2017;7:120-2. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.06.017.
197. Qiu J, Grine K. Complementary and alternative treatment for allergic conditions. *Primary Care.* 2016;43:519-26. doi: 10.1016/j.pop.2016.04.012.
198. Land MH, Wang J. Complementary and Alternative Medicine Use Among Allergy Practices: Results of a Nationwide Survey of Allergists. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:95-98.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.017.
199. Sharma P, Singh G. A review of plant species used to treat conjunctivitis. *Phytotherapy Research.* 2002;16:1-22. doi: 10.1002/ptr.1076.
200. Thomet OAR, Simon H-U. Petasins in the treatment of allergic diseases: results of preclinical and clinical studies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129:108-12. doi: 10.1159/000065884.
201. Schapowal A. Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. *BMJ.* 2002;324:144-144. doi: 10.1136/bmj.324.7330.144.
202. Stoss M, Michels C, Peter E, Beutke R, Gorter RW. Prospective Cohort Trial of Euphrasia Single-Dose Eye Drops in Conjunctivitis. *J Altern Complement Med.* 2000;6:499-508. doi: 10.1089/acm.2000.6.499.
203. Rubio-Pina J, Vazquez-Flota F. Pharmaceutical applications of the benzyloisoquinoline alkaloids from *Argemone mexicana* L. *Curr Top Med Chem.* 2013;13:2200-7. doi: 10.2174/15680266113139990152.
204. Shin T, Kim S, Suk K, Ha J, Kim I, Lee M, et al. Anti-allergic effects of on mast cell-mediated allergy model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;209:255-62. doi: 10.1016/j.taap.2005.04.011.
205. Bielory L, Tabliago NRA. Flavonoid and cannabinoid impact on the ocular surface. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:482-92. doi: 10.1097/ACI.0000000000000673.
206. Kapoor S, Bielory L. Allergic rhinoconjunctivitis: Complementary treatments for the 21st century. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:121-7. doi: 10.1007/s11882-009-0018-1.
207. Dhiman K, Sharma G, Singh S. A clinical study to assess the efficacy of Triyushnadi Anjana in Kaphaja Abhishyanda with special reference to vernal keratoconjunctivitis. *Ayu.* 2010;31:466. doi: 10.4103/0974-8520.82044.
208. Xue CC, English R, Zhang JJ, da Costa C, Li CG. Effect of acupuncture in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled clinical trial. *Am J Chin Med.* 2002;30:1-11. doi: 10.1142/S0192415X0200020X.
209. Xue CC, Li CG, Hügel HM, Story DF. Does acupuncture or Chinese herbal medicine have a role in the treatment of allergic rhinitis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:175-9. doi: 10.1097/01.all.0000225156.29780.36.
210. Ng DK, Chow P, Ming S, Hong S, Lau S, Tse D, et al. A Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acupuncture for the treatment of childhood persistent allergic rhinitis. *Pediatrics.* 2004;114:1242-7. doi: 10.1542/peds.2004-0744.
211. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical Practice Guideline. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2015;152:S1-43. doi: 10.1177/0194599814561600.
212. Bielory L, Heimall J. Review of complementary and alternative medicine in treatment of ocular allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:395-9. doi: 10.1097/00130832-200310000-00013.
213. Bellavite P. Advances in homeopathy and immunology: a review of clinical research. *Frontiers in Bioscience.* 2011;S3:1363. doi: 10.2741/230.
214. Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Piasere V, Benato G, Conforti A. Immunology and Homeopathy. 4. Clinical Studies - Part 2. Evid Based Complement Alternat Med. 2006;3:397-409. doi: 10.1093/ecam/nel046.
215. Weiser M, Gegenheimer LH, Klein P. A randomized equivalence trial comparing the efficacy and safety of Luffa comp.-Heel nasal spray with cromolyn sodium spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Complement Med Res.* 1999;6:142-8. doi: 10.1159/000021239.
216. Goossens M, Laekeman G, Aertgeerts B, Buntinx F. Evaluation of the quality of life after individualized homeopathic treatment for seasonal allergic rhinitis. A prospective, open, non-comparative study. *Homeopathy.* 2009;98:11-6. doi: 10.1016/j.homp.2008.11.008.
217. Gründling C, Schimetta W, Frass M. Real-life effect of classical homeopathy in the treatment of allergies: A multicenter prospective observational study. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 2012;124:11-7. doi: 10.1007/s00508-011-0104-y.
218. Ullman D, Frass M. A review of homeopathic research in the treatment of respiratory allergies. *Altern Med Rev.* 2010;15:48-58.
219. Rossi E, Picchi M, Bartoli P, Panozzo M, Cervino C, Nurra L. Homeopathic therapy in pediatric atopic diseases: short- and long-term results. *Homeopathy* 2016;105:217-24. doi: 10.1016/j.homp.2016.03.001.
220. Kim LS, Riedlinger JE, Baldwin CM, Hilli L, Khalsa SV, Messer SA, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis using homeopathic preparation of common allergens in the southwest region of the US: A randomized, controlled clinical trial. *Annals of Pharmacotherapy.* 2005;39:617-24. doi: 10.1345/aph.1E387.
221. Hara Y, Shiraishi A, Sakane Y, Takezawa Y, Kamao T, Ohashi Y, et al. Effect of mandarin orange yogurt on allergic conjunctivitis induced by conjunctival allergen challenge. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:2922. doi: 10.1167/iov.16-21206.
222. Dennis-Wall JC, Culpepper T, Nieves C, Rowe CC, Burns AM, Rusch CT, et al. Probiotics (*Lactobacillus gasseri* KS-13, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, and *Bifidobacterium longum* MM-2) improve rhinoconjunctivitis-specific quality of life in individuals with seasonal allergies: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;105:758-67. doi: 10.3945/ajcn.116.140012.
223. Burrioni AG, Maio M. Ocular allergies: a psychodynamic approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:461-5. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830f1dad.
224. Sánchez-Hernández MC, Montero J, Rondon C, Benitez del Castillo JM, Velázquez E, Herreras JM, et al. Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:94-106.
225. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1991 Jan;21(1):77-83. doi: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb00807.x.
226. Schatz M, Meltzer EO, Nathan R, Derebery MJ, Mintz M, Stanford RH, et al. Psychometric validation of the Rhinitis Control Assessment Test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:118-24. doi: 10.1016/j.anai.2009.11.063.
227. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Méchin H, Daures J-P, et al. Original article: Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy.* 2007;62:367-72. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x.
228. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*. *Allergy.* 2008;63:8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.

229. Bielory L. Ocular symptom reduction in patients with seasonal allergic rhinitis treated with the intranasal corticosteroid mometasone furoate. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:272-9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60453-X.
230. Sacchetti M, Baiardini I, Lambiase A, Aronni S, Fassio O, Gramiccioni C, et al. Development and Testing of the Quality of Life in Children with Vernal Keratoconjunctivitis Questionnaire. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:557-563.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2007.06.028.
231. Sánchez-Hernández MC, Navarro AM, Colás C, del Cuvillo A, Sastre J, Mollol J, et al. Validation of the DECA criteria for allergic conjunctivitis severity and control. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:43. doi: 10.1186/s13601-020-00349-4.
232. Efron N, Morgan PB, Katsara SS. Validation of grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2001 Jan;21(1):17-29.
233. Rodrigues J, Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Patel N, Hom MM, Wallace D v. The spectrum of allergic ocular diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:240-54. doi: 10.1016/j.anai.2020.11.016.
234. Villegas BV, Benitez-Del-Castillo JM. Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis. *Turk J Ophthalmol.* 2021 Feb 25;51(1):45-54. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.11456.
235. Aguilar-Angeles D, Lima-Gómez V, Rojo-Gutiérrez MI, Bermejo-Guevara MA, González-Ibarra M, López-Valladares KE. [Ocular findings most frequently found in patients with allergic rhinoconjunctivitis]. *Cir Cir.* 2007 Jan-Feb;75(1):13-7.
236. Ben-Eli H, Erdinest N, Solomon A. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19:526-34. doi: 10.1097/ACI.0000000000000571.

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

Correspondência:
Herberto Jose Chong Neto
E-mail: h.chong@uol.com.br

Introdução dos alimentos no primeiro ano de vida e prevenção da alergia alimentar: quais as evidências?

Introduction of food in the first year of life and food allergy prevention: what is the evidence?

Jackeline Motta Franco¹, Lucila Camargo Lopes de-Oliveira¹,
Ana Paula Beltran Moschione Castro¹, Fabiane Pomiecinski¹, Ana Carolina Rozalem Reali¹,
Ariana Campos Yang¹, Bárbara Luiza de Britto Cançado¹, Germana Pimentel Stefani¹,
Ingrid Pimentel Cunha Magalhães Souza Lima¹, José Carlison Santos de-Oliveira¹,
José Luiz Magalhães Rios¹, Nathalia Barroso Acatauassú Ferreira¹, Renata Rodrigues Cocco¹,
Valéria Botan Gonçalves¹, Norma de Paula M. Rubini², Emanuel Sarinho³

RESUMO

Objetivo: A incidência das doenças alérgicas cresceu nas últimas décadas. Na tentativa de conter o aumento da alergia alimentar (AA) ao longo dos anos, estratégias de prevenção vêm sendo implementadas. Para promover um melhor entendimento dos dilemas que permeiam a introdução alimentar no primeiro ano de vida, esse artigo trata de uma revisão bibliográfica narrativa sobre a introdução dos alimentos complementares no primeiro ano de vida e possíveis associações com a prevenção primária da alergia alimentar. **Fonte dos dados:** Publicações relevantes foram pesquisadas nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, Guidelines International Network, National Guidelines Clearinghouse e revisadas recomendações do guia e do consenso nacional de alergia alimentar. **Resultados:** Estudos observacionais diversos e ensaios clínicos randomizados estão disponíveis, bem como recomendações publicadas por organizações científicas; no entanto, de qualidade variável. Foram consideradas as recomendações de diretrizes de prática clínica classificadas como de alta qualidade e publicações recentes ainda não categorizadas de forma sistemática em sua qualidade, mas internacionalmente reconhecidas como relevantes para a atenção primária. **Conclusão:** Até o momento, não há evidências consistentes de que a introdução precoce, antes dos 6 meses, dos alimentos alergênicos, contribua para a prevenção de alergia a alimentos na população geral.

Descritores: Prevenção primária, hipersensibilidade alimentar, alimentos infantis, desenvolvimento infantil, ingestão de alimentos.

ABSTRACT

Objective: The incidence of allergic diseases has increased in recent decades. In an attempt to contain the increase in food allergy (AA) over the years, prevention strategies have been implemented. To promote a better understanding of the dilemmas that permeate the introduction of food in the first year of life, this article deals with a narrative literature review on the introduction of complementary foods in the first year of life and possible associations with the primary prevention of food allergy. **Data source:** Relevant publications were searched in the Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, Guidelines International Network, National Guidelines Clearinghouse, and revised recommendations from the national food allergy guide and consensus. **Results:** Several observational studies and randomized controlled trials are available, as well as recommendations published by scientific organizations; however, of variable quality. Recommendations from clinical practice guidelines classified as high quality and recent publications not yet systematically categorized in their quality, but internationally recognized as relevant to primary care, were considered. **Conclusion:** To date, there is no consistent evidence that the early introduction, before 6 months, of allergenic foods contributes to the prevention of food allergy in the general population.

Keywords: Primary prevention, food hypersensitivity, infant food, child development, eating.

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Departamento Científico de Alergia Alimentar - São Paulo, SP, Brasil.

2. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Diretoria Científica - São Paulo, SP, Brasil.

3. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Presidência - São Paulo, SP, Brasil.

A incidência de doenças atópicas pediátricas cresceu nas últimas décadas¹. Fatores genéticos e ambientais, em constante interação desde o período intrauterino, constituem a base fisiopatológica dessas doenças². Na tentativa de conter o aumento da alergia alimentar (AA) ao longo dos anos, estratégias de prevenção vêm sendo implementadas, dentre elas, mudanças nos hábitos alimentares, notadamente na introdução alimentar no primeiro ano de vida³.

Nos anos 90, retardar a introdução dos alimentos mais alergênicos na dieta da criança foi a estratégia adotada⁴. Entretanto, essas recomendações não foram cientificamente sustentadas à medida que novos estudos foram surgindo e sugerindo se não seria o consumo precoce de alimentos alergênicos o melhor caminho para a indução da tolerância oral⁵.

Ensaio clínico foram elaborados para testar a “Hipótese da via de exposição do alérgeno”, segundo a qual o consumo precoce de alérgenos alimentares poderia induzir tolerância oral, enquanto a sensibilização alérgica a alérgenos alimentares poderia ocorrer por via transcutânea⁶⁻¹². No entanto, a diversidade metodológica desses ensaios trouxe resultados conflitantes e a incorporação das novas recomendações tornou-se um desafio em regiões com prevalências de AA, condições socioeconômicas e hábitos alimentares distintos¹³.

Para promover um melhor entendimento dos dilemas que permeiam a introdução alimentar no primeiro ano de vida, esse artigo trata de uma revisão bibliográfica narrativa sobre a introdução dos alimentos complementares no primeiro ano de vida e possíveis associações com a prevenção primária da alergia alimentar, através de perguntas e respostas sobre as principais controvérsias acerca do tema, adaptando as evidências científicas à prática clínica.

A definição de introdução precoce ou tardia da alimentação complementar é uniforme na literatura?

Os resultados dos estudos ainda mostram controvérsias sobre o momento ideal¹⁴ e poucas conclusões podem ser assumidas como definitivas.

Em 2001, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar as evidências científicas acerca do período ideal para a prática do aleitamento materno exclusivo. Os autores concluíram que o aleitamento materno exclusivo por seis meses deveria ser instituído, ao invés da orientação anterior, por quatro a seis meses, tendo

em vista as inúmeras evidências dos benefícios em curto e longo prazo para o binômio mãe-filho e para a sociedade¹⁵. Em acordo, o “Guia Alimentar para Crianças Brasileiras Menores de 2 anos” do Ministério da Saúde, publicado em 2019¹⁶, e o “Guia Prático de Alimentação da Criança de 0 a 5 anos – 2021”, elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria¹⁷, recomendam o aleitamento materno exclusivo até o 6º mês de vida.

A partir dos seis meses de idade, outros alimentos devem fazer parte da refeição da criança. A transição para as refeições familiares deve ocorrer em torno dos 12 meses^{16,17}. Com esses marcos, podemos definir, para a nossa população, introdução precoce como a oferta de alimentos complementares ao leite materno antes dos seis meses de idade. Por outro lado, à luz dos conhecimentos atuais, a oferta de alimentos potencialmente alergênicos após os 12 meses de idade seria considerada oferta tardia. No entanto, essas definições deixam de ser tão evidentes em situações em que o aleitamento materno não é possível, ou é insuficiente.

Recomendações de outros países e entidades podem diferir da preconizada pela OMS¹⁵ e pelo Brasil^{16,17}. A Sociedade Europeia de Gastrenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) recomenda o início da introdução dos alimentos complementares entre quatro e seis meses de idade (17ª e 26ª semanas de vida), não devendo introduzi-los antes dos quatro, nem atrasar para além dos seis meses¹⁸.

A introdução precoce da alimentação complementar pode ter um papel no desenvolvimento da alergia alimentar?

Há duas décadas, acreditava-se que a sensibilização alérgica a alimentos ocorria por meio da exposição oral e, portanto, prevenir AA traduzia-se em retardar a introdução dos alimentos potencialmente alergênicos¹⁹. Entretanto, a despeito do atraso nessa introdução, a prevalência da AA continuava aumentando, o que levou especialistas a reavaliar as recomendações e a elaborar novas estratégias de prevenção, uma delas com foco no momento ideal da introdução dos alimentos alergênicos na dieta das crianças²⁰.

Estudos observacionais e *in vitro*, em animais e humanos, demonstraram sensibilização transcutânea a alérgenos alimentares através da pele inflamada, com eczema²¹⁻²³. Dados publicados por Fox e cols. sugeriram que altos níveis de exposição ambiental

ao amendoim, durante a infância, poderiam promover sensibilização ao invés de tolerância²⁴. Um estudo ecológico que avaliou a prevalência de alergia ao amendoim em lactentes em Israel e no Reino Unido encontrou taxa significativamente maior no Reino Unido (1,85% vs. 0,17%). Uma explicação para essa diferença, favorecendo a tolerância, teria sido o consumo precoce e em maiores quantidades do amendoim em crianças israelenses²⁵.

Fundamentados nos dados previamente publicados, estudiosos elaboraram a “Hipótese da via de exposição ao alérgeno” como uma das novas estratégias de prevenção. Ela sugeria que o equilíbrio das exposições, durante o primeiro ano de vida, se através da pele ou do intestino, prepararia o sistema imunológico para alergia ou tolerância, respectivamente²⁶.

Ensaio clínico se faziam necessários para colocar em teste a nova hipótese. O estudo *Learning Early about Peanut Allergy* (LEAP) foi o primeiro ensaio clínico elaborado para demonstrar se a introdução do amendoim antes de um ano de vida poderia servir como estratégias de prevenção primária e secundária eficazes na alergia ao amendoim⁶. A introdução do amendoim, entre 4 e 11 meses de vida, diminuiu significativamente a frequência de alergia ao amendoim entre crianças, sensibilizadas ou não, classificadas como de alto risco, por apresentar alergia ao ovo e/ou dermatite atópica grave⁶. Os resultados demonstrados trouxeram questionamentos: seria o benefício da introdução precoce do amendoim também encontrado com outros alimentos e na população geral?

O estudo *Enquiring About Tolerance* (EAT), avaliou se a introdução de seis alimentos alergênicos comuns (amendoim, leite, ovo, trigo, peixe e gergelim) poderia prevenir a AA em 1.303 lactentes da população geral, amamentados exclusivamente até os três meses de idade⁷. De acordo com a análise por intenção de tratar, 5,6% dos lactentes com introdução precoce, entre três e seis meses de vida, desenvolveram AA a pelo menos um dos seis alimentos aos três anos de vida, ao passo que, no grupo padrão, alimentados com sólidos a partir dos 6 meses de idade, a taxa foi de 7,1%, diferença não estatisticamente significativa. Entretanto, na análise per protocolo, foi demonstrado uma redução significativa de alergia entre os diversos alimentos (2,4% vs. 6,4%), mais especificamente ao ovo e ao amendoim, no grupo de introdução precoce, entre 3-6 meses, sugerindo que a introdução do alimento numa “janela de tempo” poderia prevenir a alergia alimentar⁷.

Infelizmente, a taxa de abandono do estudo EAT foi muito alta, 69,1% dos lactentes recrutados, representando um importante viés na análise per protocolo. Analisando a taxa de adesão ao protocolo para cada alimento, o menor valor foi encontrado para o ovo (43,1%), sugerindo que o consumo do ovo cozido poderia ser o principal fator para o abandono²⁷.

Ensaio clínico randomizados controlados com placebo foram elaborados para avaliar o efeito preventivo da introdução precoce do ovo na AA7-12 (Tabela 1). Entre as evidências havia diversidades metodológicas relacionadas ao tipo do alimento escolhido, à forma de apresentação do alimento, à dose de proteína alergênica consumida, e ao desfecho procurado (Tabela 1). Essas diferenças geraram conclusões variadas, por vezes antagônicas, e nem sempre comparáveis².

Na atualidade, embora a força das evidências seja maior para a introdução de amendoim em população de alto consumo, a exemplo dos Estados Unidos, estudos com outros alimentos alergênicos, como ovo, também demonstraram benefício em não adiar a sua oferta durante a transição alimentar. Entretanto, mais estudos são necessários em populações maiores, com diferentes dietas e exposições ambientais para a generalização e avaliação da segurança dessa potencial estratégia preventiva.

Em quais populações a idade de introdução de alimentos potencialmente alergênicos merece considerações no cenário da alergia alimentar?

A genética tem forte influência na prevalência das alergias alimentares. Uma criança tem um aumento de sete vezes no risco de alergia a amendoim se tem um dos pais e/ou irmão acometidos²⁸. Gêmeos monozigóticos têm 64% de probabilidade de alergia a amendoim se seu irmão gêmeo for alérgico²⁹. Entretanto, pesquisas fundamentam que, por si só, alterações ou fatores genéticos não explicam a prevalência crescente de AA^{28,29}.

De acordo com as recomendações internacionais, uma criança de alto risco para desenvolver alergia alimentar é assim definida quando um ou mais membros da família (pais e/ou irmãos) apresentam eczema, alergia alimentar, asma ou rinite alérgica². O estudo LEAP, em 2015, considerou dois fatores como alto risco para sensibilização e alergia ao amendoim: eczema grave e/ou alergia a ovo⁶.

Nos grupos de risco para atopia, não retardar a introdução dos alimentos complementares alergêni-

cos mostrou proteção contra o desenvolvimento de alergia alimentar^{6,8-12}. Entretanto, uma preocupação é a possibilidade de prévia sensibilização ao alimento a ser introduzido, incluindo a chance de manifestações clínicas imediatas⁶. Embora tenha-se observado algumas reações alérgicas no estudo LEAP⁶, não existe recomendação de testes para pesquisa de IgE específica para alimentos, como rotina para a introdução alimentar. A excepcionalidade da alergia alimentar, nessa situação, não justificaria a recomendação dessa conduta, difícil de ser implantada em termos de saúde pública e que poderia, inclusive, trazer prejuízos pelo retardo na introdução alimentar³⁰.

Outros aspectos são as questões culturais, preferências familiares e riscos específicos, como o medo dos pais de introduzirem o alimento quando o outro filho tem esse tipo de alergia. É importante estabelecer um relação médico-família de confiança

e orientar a família que uma criança considerada de “alto risco” para desenvolvimento de alergia alimentar, não necessariamente, vai desenvolvê-la.

Fórmulas para aleitamento artificial apresentam impacto no desfecho da alergia alimentar?

Frente à impossibilidade do aleitamento materno exclusivo, fórmulas infantis poliméricas devem ser introduzidas em crianças sem sintomas de alergia, de acordo com recomendações internacionais e nacionais¹⁵⁻¹⁷. No entanto, recente diretriz atualizada pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) reforça a necessidade de se evitar complementação do leite materno com fórmulas infantis na primeira semana de vida, à qual se associou a maior chance de desenvolvimento de alergia^{31,32}, além de aumentar o risco de desmame precoce, segundo a OMS¹⁵.

Tabela 1

Ensaio clínico na introdução do ovo e prevenção de alergia

Nome do ensaio, país	População	Tipo de alimento	Proteínas	Período da intervenção meses (m)	Resultado na análise por ITT (valor de p)
EAT ⁷ , Reino Unido	Geral	Leite, amendoim, ovo, gergelim, peixe e trigo	4 g/semana	3 a 6 m	RR, 0,69 (IC95%, 0,40-1,18); p = 0,17
STAR ⁸ , Austrália	Alto risco (criança com eczema moderado)	Ovo cru pasteurizado	0,9 g/dia	0-8 m	RR, 0,65 (IC95%, 0,38-1,11); p = 0,11
HEAP ⁹ , Alemanha	Geral	Ovo cru pasteurizado	2,5 g 3 x /semana	4 a 12 m	RR, 2,2 (IC95%, 0,68-7,14); p = 0,24
STEP ¹⁰ , Austrália	Moderado risco (mães atópicas)	Ovo cru pasteurizado	0,4 g/dia	4-10 m	Ajustado RR, 0,75 (IC 95%, 0,48-1,17); p = 0,20
BEAT ¹¹ , Austrália	Moderado risco (parentes de primeiro grau com alergia)	Ovo cru pasteurizado	0,35 g/dia	4-8 m	OR, 0,46 (IC95%, 0,22-0,95); p = 0,3
PETIT ¹² , Japão	Alto risco	Ovo cozido liofilizado	0,175 mg/dia - 3 meses 0,875 mg/dia - 3 meses	4-12 m	RR, 0,222 (IC95%, 0,22-0,95); p = 0,001

EAT = *Enquiring About Tolerance*, STAR = *Solids Timing for Allergy Research*, HEAP = *Hen's Egg Allergy Prevention*, STEP = *Starting Time of Egg Protein*, PETIT = *Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake*, BEAT = *Beating Egg Allergy Trial*, ITT = análise por intenção de tratar, OR = *odds ratio*, RR = risco relativo, IC95% = intervalo de confiança de 95%.

As principais considerações a respeito de fórmulas infantis e prevenção de alergia alimentar são derivadas do estudo alemão GINI (*German Infant Nutricional Intervention Study*). Neste estudo, 2.252 crianças com risco para alergias (um parente de primeiro grau alérgico) foram randomizadas (com cegamento durante os três primeiros anos) para receber fórmula padrão de leite de vaca ou fórmulas hidrolisadas (parcialmente ou extensamente hidrolisada de proteínas do soro do leite ou fórmula extensamente hidrolisada de caseína) nos quatro meses iniciais de vida, quando o aleitamento materno exclusivo não era possível. Desfechos alérgicos desse estudo têm sido avaliados nos últimos 20 anos. Na última publicação, os autores concluíram que as fórmulas extensamente hidrolisadas de caseína e as fórmulas parcialmente hidrolisada de proteínas do soro reduziram a prevalência de eczema e asma³³. No entanto, revisão sistemática, em 2018, concluiu não haver evidências substanciais que comprovem que a utilização de fórmulas hidrolisadas previna doenças alérgicas³⁴.

Sendo assim, devemos incentivar o aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida, evitar o uso de fórmulas poliméricas na primeira semana de vida, mesmo que seja com o objetivo de complementação. Não há ainda comprovação de que fórmulas hidrolisadas previnam alergias, quando impossibilitada a manutenção do aleitamento materno. Também não há comprovação de que retardar a introdução da ingestão da proteína do leite de vaca previna alergia.

A introdução precoce para a prevenção de alergia deve ser instituída para todos os alimentos?

Ensaio clínico forneceram evidências de que a introdução precoce de amendoim e do ovo de galinha diminuiu a incidência de alergia ao amendoim e ao ovo em lactentes com alto risco de desenvolver AA. Estudos sobre prevenção a outros alérgenos alimentares têm sido menos robustos e mostraram evidências de segurança, mas não necessariamente de eficácia³⁵.

Em relação à introdução de leite de vaca (LV), seja sob a forma de fórmulas infantis, leite *in natura* ou iogurte, não existem evidências robustas de que a introdução precoce exerça qualquer papel protetor. A sua introdução nos primeiros dias de vida pode contribuir para o desenvolvimento de alergia alimentar³², porém, a introdução a partir dos 3-4 meses ou após os 6 meses não demonstraram diferença de efeito

em relação à alergia alimentar³⁶. Da mesma forma, não existem evidências que justifiquem o retardo na introdução das proteínas do LV após os 12 meses de vida³⁷. Com relação às fórmulas infantis especiais, hidrolisadas parcial ou extensamente, dados publicados em revisão sistemática não mais justificam o seu uso para a prevenção de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV)^{34,38}. Várias sociedades internacionais que recomendavam a introdução dessas fórmulas especiais hidrolisadas para a prevenção da APLV, em detrimento das fórmulas infantis convencionais, estão revisando estas recomendações^{30,37}. Entretanto, na última publicação do GINI, de 2021, os autores concluíram que as fórmulas extensamente hidrolisadas de caseína e a parcialmente hidrolisada de proteínas do soro reduziram a prevalência de eczema e asma³³.

Quanto à introdução do ovo, os estudos são muito variáveis em relação à dose recomendada, ao tipo de exposição (se ovo inteiro, ou clara pasteurizada crua ou cozida) e à população selecionada (presença de dermatite atópica ou risco aumentado de atopia)^{2,6,40}. Revisão sistemática e metanálise, publicada em 2016, envolvendo o agrupamento de cinco estudos, com 1.915 participantes, evidenciou que a introdução precoce de ovo (entre 4 a 6 meses) foi associada à redução significativa de alergia a ovo³⁹.

De acordo com o posicionamento da Autoridade Europeia em Segurança Alimentar, esta evidência é de confiança baixa a moderada, e, portanto, insuficiente para apoiar a introdução do ovo aos 3-4 meses de idade em todos os lactentes, para a prevenção da alergia. Nos estudos, nenhuma reação adversa grave foi observada com o ovo cozido, mas, quando a intervenção consistia em ovo cru pasteurizado em pó, algumas reações anafiláticas ocorreram. Portanto, deve-se evitar produtos que contenham ovos crus, mesmo que pasteurizados^{30,41}. O ovo cozido deve ser introduzido na dieta das crianças à semelhança dos outros alimentos complementares, por volta dos 6 meses de idade^{30,41}.

As diretrizes da Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia Clínica (BSACI) sugerem que ovo e amendoim podem ser introduzidos, como parte da dieta familiar, em lactentes de alto risco, entre 4-6 meses de idade. Porém, recomendam a introdução do ovo antes da introdução do amendoim, porque a sensibilização ao ovo parece ocorrer antes⁴².

Em relação à introdução de amendoim, metanálise demonstrou evidência moderada, a partir de dois estudos (1.550 participantes), de que a introdução de amendoim entre 4 e 11 meses esteve associa-

da à redução na alergia a amendoim⁴⁰. De acordo com o posicionamento da Autoridade Europeia em Segurança Alimentar, há evidências de que a introdução do amendoim, durante o primeiro ano de vida, em comparação com evitá-lo até os 5 anos de idade, reduziu o risco de desenvolver alergia ao amendoim. No entanto, as evidências são insuficientes para concluir se, ao comparar lactentes em que o amendoim foi introduzido com idade \leq 6 meses de idade com aqueles em que a introdução foi realizada em $>$ 6 meses, mas ainda dentro do primeiro ano de vida, ocorreria um efeito semelhante⁴¹. Em países com alto consumo de amendoim, diretrizes americanas recomendam a introdução do amendoim entre 4 a 6 meses⁴³.

O estudo HealthNuts relatou que a ingestão de castanha de caju para pacientes de alto risco (dermatite atópica grave e/ou alergia a ovo)²⁷ antes de 1 ano de idade ($n = 140$) foi associada a nenhum caso de alergia a esta castanha aos 6 anos⁴⁴. Não existem estudos disponíveis sobre a segurança ou eficácia da introdução precoce de outras nozes, soja ou marisco³⁵.

À luz do conhecimento atual, não há evidências consistentes de que a introdução precoce, antes dos 6 meses, dos alimentos alergênicos, contribua para a prevenção de alergia a esses alimentos na população geral^{30,40}.

As recomendações de introdução complementar dos estudos externos podem ser amplamente aplicadas no Brasil?

É sabido que a introdução de alimentos complementares junto ao leite materno diminui sua quantidade ingerida e, conseqüentemente, todos os seus benefícios imunológicos, como a prevenção de infecções e diminuição de mortalidade infantil, e não imunológicos, como a absorção otimizada de ferro e de zinco via leite materno pelo lactente, que serão reduzidos^{16,17}. A literatura não permite estabelecer se a amamentação exerce alguma proteção em relação à AA⁴⁵. Sugere-se que a introdução de alimentos alergênicos enquanto a criança é amamentada possa ter efeito protetor, porém não existem evidências suficientes a esse respeito⁴⁵. Apesar de os resultados do estudo EAT terem demonstrado que não houve redução nas taxas de aleitamento materno com a introdução de alimentos sólidos a partir de 3 meses de idade, não existem dados sobre a relação risco/benefício de possível redução no tempo de aleitamento materno exclusivo num país como o Brasil,

com elevado grau de pobreza, insegurança alimentar e de desnutrição, onde o leite materno garante maior segurança nutricional ao lactente⁴⁶.

As primeiras habilidades motoras grosseiras indicativas de prontidão de desenvolvimento para alimentação à colher podem ser observadas entre 3 e 4 meses de idade. Nessa idade, pode-se presumir que os reflexos de procura e extrusão também podem ter diminuído em alguns bebês. Em lactentes prematuros, os marcos de desenvolvimento necessários para a alimentação também são atingidos em torno da mesma faixa etária (pós-termo), dependendo da gravidade da doença vivenciada durante o período neonatal, do grau de prematuridade e de quaisquer sequelas⁴¹.

Nesse raciocínio, o EAT foi o único ensaio de introdução precoce (3 meses) com múltiplos alérgenos simultaneamente⁷. Os pais deveriam oferecer às crianças, a partir de 3 meses de vida, juntamente ao aleitamento materno, ovo cozido, manteiga de amendoim, iogurte de leite de vaca, peixe branco cozido, pasta de gergelim e cereal à base de trigo⁷. No entanto, a adesão do grupo intervenção foi muito inferior à do grupo controle (de 31,9% vs. 92,9%)⁷. Os prováveis motivos para a baixa aderência foram a dificuldade em cozinhar determinados alimentos e a palatabilidade⁷.

Não há evidências de que a ordem de introdução dos diversos alimentos sólidos contribua para maior ou menor risco de alergia alimentar⁴⁷. Assim, a introdução alimentar oportuna deve seguir os hábitos dietéticos das famílias, permitindo que a criança tenha contato com todos os grupos alimentares entre 6 e 12 meses de idade¹⁷. Não há razão para adiar a introdução de alimentos potencialmente alergênicos (ovos, cereais, proteínas do leite, carnes e peixes), para além de 1 ano de idade, nem para adiantar a exposição a alimentos potencialmente alergênicos, para antes dos 6 meses de idade⁴⁷. Castanhas, amendoim e frutos do mar também podem, e idealmente devem, ser apresentados à criança nesse período¹⁷.

Com relação às crianças com grande risco de desenvolver alergia alimentar, aquelas com eczema grave, alergia a ovo, ou ambos, a orientação do Instituto de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA, em relação ao amendoim, é de que a sua introdução entre 4 e 6 meses de idade, ocorra após realização do *prick test* ou dosagem sérica de IgE específica para o amendoim e, quando necessário, realização do Teste de provocação oral⁴⁸. No entanto, isso implicaria que todas as crianças de alto risco tivessem acesso a

serviço especializado de alergia para testagem dos principais alérgenos – nesse caso do amendoim, o que é inviável na maior parte dos países, inclusive no Brasil⁴⁶. Portanto, essa é mais uma questão que permanece em aberto, à espera de mais evidências.

Que outros fatores, além da alimentação complementar, podem interferir no desfecho da alergia alimentar?

Fatores genéticos, ambientais e dietéticos podem influenciar na ocorrência da alergia alimentar⁴⁹. Entre os fatores genéticos, os que predispõem a defeitos nas filagrinas e, conseqüentemente, na barreira cutânea, facilitam a sensibilização transcutânea⁵⁰. Neste racional, procurou-se avaliar se o uso de hidratantes foi passível de diminuir a sensibilização via transcutânea precoce, evitando assim o desenvolvimento de alergia alimentar¹². Até o momento, os resultados não confirmaram esta hipótese, como evidenciado em revisão sistemática. No entanto, argumenta-se que talvez hidratantes mais específicos possam trazer resultados mais promissores⁵⁰.

O convívio com animais e com outras pessoas podem ser considerados fatores ambientais protetores, ao passo que, uso de antibióticos, parto cesárea e inibidores da secreção ácida, fatores de risco⁵¹. Com relação à dieta, tem sido estudado como fatores protetores a amamentação, uso de probióticos e preferência por alimentos preparados em casa e com alto teor de fibras⁴⁹. Um estudo com 1.628 crianças mostrou que dieta materna na gravidez rica em produtos industrializados e açucarados, combinado com um período mais longo de amamentação, pode favorecer alergia alimentar, sugerindo um efeito nocivo das gorduras trans nas crianças⁵¹. Mais estudos com suplementação de ácidos graxos de cadeia curta e fibras são necessários^{52,53}, além de estudos para confirmar os efeitos imunomodulatórios da vitamina D e antioxidantes na prevenção de alergia alimentar^{54,55}.

Com relação ao efeito dos probióticos, sabe-se que podem ter um papel na indução de células T regulatórias na mucosa, reforçando a barreira epitelial e protegendo contra a sensibilização a alérgenos alimentares⁵⁶. Não está claro qual seria o momento ideal de intervenção, mas, segundo um estudo multicêntrico, talvez a idade de 3 a 6 meses seja uma janela durante a qual a microbiota intestinal possa influenciar a alergia alimentar⁵³. Definições mais claras de microbiomas saudáveis e alergênicos são necessárias levando em consideração que variam em diferentes idades, regiões, grupos de risco e classes

sociais. Apesar dos probióticos serem promissores na prevenção de alergia alimentar, uma revisão sistemática recente da Academia Europeia de Alergia⁵⁷ e da Organização Mundial de Alergia concluem que os dados são insuficientes para que se recomende suplementação com probiótico, prebiótico, simbiótico ou transplante fecal na alergia alimentar, devido ao limitado e baixo nível de qualidade de evidências, seja na criança ou na gestante⁵⁸.

Roduit e cols. avaliaram que, em uma coorte de 301 crianças, o consumo de iogurte, peixes, vegetais e frutas no primeiro ano de vida foi associado ao aumento do butirato, um metabólito da microbiota saudável, nas fezes das crianças na idade de 1 ano e reduziu a sensibilização a alérgenos alimentares até os 6 anos⁵⁹, reforçando o conceito de que uma alimentação variada e saudável seja importante para o desenvolvimento de tolerância oral⁶⁰.

Conclusões

Embora não haja na literatura uma padronização mais evidente ao que consideramos introdução alimentar precoce, já dispomos de dados suficientes para demonstrar que o atraso na introdução alimentar tem forte associação com um risco maior de alergias alimentares e, considerando os diversos benefícios do aleitamento materno, sugere-se que a introdução oportuna da alimentação complementar não seja feita antes dos seis meses de vida, e que, a partir dessa idade, mesmo os alimentos potencialmente alergênicos possam ser introduzidos na dieta, idealmente dentro do primeiro ano de vida, preferencialmente em vigência do aleitamento materno e mantendo-se um consumo rotineiro, respeitando o hábito alimentar da família.

Referências

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:41-58.
2. Baker MG, Nowak-Wegrzyn A. Food allergy prevention: current evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23(3):196-202.
3. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1187-97.
4. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S; Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):10-20.
5. Du Toit G, Foong R-XM, Lack G. Prevention of food allergy- Early dietary interventions. *Allergology International*. 2016;65(4):370-7.

6. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372:803-13.
7. Perkin MR, Logan K, Marris T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1477-86.
8. Tan JWL, Valerio C, Barnes EH, Van Asperen PP, Kakakios AM, Campbell DE. Early introduction of dietary egg reduces egg sensitization at 12 months of age in infants at risk of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1621-8.
9. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Keil T, Niggemann B, et al. Early introduction of hen's egg during weaning results in frequent allergic reactions: first results from a randomized placebo-controlled trial on hen's egg allergy prevention. *Allergy*. 2015;70(101):111.
10. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:387-92.
11. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1600-7.
12. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):276-86.
13. Heine RG. Food Allergy Prevention and Treatment by Targeted Nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2018;72:27-39.
14. Tran MM, Lefebvre DL, Dai D, Dharma C, Subbarao P, Lou W, et al. Timing of food introduction and development of food sensitization in a prospective birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(5):471-7.
15. World Health Organization. Report of the expert consultation on the optimal duration of exclusive breastfeeding. Geneva: World Health Organization; 2001.
16. BRASIL, Ministério da Saúde. Guia alimentar para crianças menores de 2 anos. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2019. p. 265.
17. Sociedade Brasileira de Pediatria - Departamento de Nutrologia. Guia Prático de Alimentação da Criança de 0 a 5 anos. São Paulo: SBP - Departamentos Científicos de Nutrologia e Pediatria Ambulatorial; 2021. p. 74.
18. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):99-110.
19. Sansotta N, Piacentini GL, Mazzei F, Minniti F, Boner AL, Peroni DG. Timing of introduction of solid food and risk of allergic disease development: Understanding the evidence. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(5):337-45.
20. Ferraro V, Zanconato S, Carraro S. Timing of Food Introduction, and the Risk of Food Allergy. *Nutrients* 2019;11:1131.
21. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348:977-85.
22. Brough HA, Santos AF, Makinson K, Penagos M, Stephens AC, Douiri A, et al. Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biologically active. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:630-8.
23. Brough HA, Simpson A, Makinson K, Hankinson J, Brown S, Douiri A, et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:867-75.
24. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:417-23.
25. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:984-91.
26. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks W, Akdis CA, Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:30-40.
27. Caffarelli C, Di Mauro, D, Mastroianni C, Bottau P, Cipriani F, Ricci G. Solid Food Introduction and the Development of Food Allergies. *Nutrients*. 2018;10(11),1790.
28. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ*. 1996;313(7064):1046.
29. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348:977-85.
30. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):22-43.
31. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:843-58.
32. Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, et al. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2019;173:1137-45.
33. Gappa M, Filipiak-Pittroff B, Libuda L, von Berg A, Koletzko S, Bauer CP, et al. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy*. 2021;76(6):1903-7.
34. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 15;3(3):CD003664.
35. Schroer B, Groetch M, Mack DP, Venter C. Practical Challenges and Considerations for Early Introduction of Potential Food Allergens for Prevention of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):44-56.e1.
36. Royal C, Gray C. Allergy Prevention: An Overview of Current Evidence. *Yale J Biol Med*. 2020 Dec 29;93(5):689-98.
37. D'Auria E, Peroni GP, Sartorio MUA, Verduci E, Zuccotti GV, Venter C. The role of diet diversity and diet indices on allergy outcomes. *Front Pediatr*. 2020;8:545.
38. Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World allergy Organ J*. 2017;10(1):27.
39. Roberts G. Another step towards prevention of food allergy. *Lancet*. 2017;389(10066):230-1.
40. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(11):1181-92.
41. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, Knutson HK, Maciuk A, et al. Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA J*. 2019 Sep 12;17(9):e05780. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5780.
42. Turner PJ, Feeney M, Meyer R, Perkin MR, Fox AT. Implementing primary prevention of food allergy in infants: New BSACI guidance published. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(8):912-5.
43. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:4-58.

44. Peters RL, Barret DY, Soriano VX, McWilliam V, Lowe AJ, Ponsonby AL, et al. No cashew allergy in infants introduced to cashew by age 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):383-4.
45. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; Committee on Nutrition; Section on Allergy and Immunology. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*. 2019 Apr;143(4):e20190281.
46. Fisher HR, Du Toit G, Bahnson HT, Lack G. The challenges of preventing food allergy: Lessons learned from LEAP and EAT. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):313-9.
47. D'Auria E, Peroni GP, Sartorio MUA, Verduci E, Zuccotti GV, Venter C. The role of diet diversity and diet indices on allergy outcomes. *Front Pediatr*. 2020; 8:545. doi.org/10.3389/fped.2020.00545.
48. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongratic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):29-36.
49. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, Della Gatta G, Maddalena Y, et al. Gut Microbiome as Target for Innovative Strategies Against Food Allergy. *Front Immunol*. 2019;15(10):191.
50. Kelleher MM, Cro S, Van Vogt E, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Ove Skjerven H, et al. Skincare interventions in infants for preventing eczema and food allergy: A cochrane systematic review and individual participant data meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(3):402-18.
51. Kim YH, Kim KW, Lee SY, Koo KO, Kwon SO, Seo JH, et al. Maternal Perinatal Dietary Patterns Affect Food Allergy Development in Susceptible Infants. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2337-47.
52. Schindler T, Sinn JK, Osborn DA. Polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy for the prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;28:10.
53. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1122-1130.
54. Shu SA, Yuen AWT, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, et al. Microbiota and Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Aug;57(1):83-97.
55. Venter C, Agostoni C, Arshad SH, Ben-Abdallah M, Du Toit G, Fleischer DM, et al. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(8):889-912.
56. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):11-9.
57. de Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(7):813-26.
58. Fox A, Bird JA, Fiocchi A, Knol J, Meyer R, Salminen S, et al. The potential for pre-, pro- and synbiotics in the management of infants at risk of cow's milk allergy or with cow's milk allergy: An exploration of the rationale, available evidence and remaining questions. *World Allergy Organ J*. 2019;12(5):100034.
59. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2018;74(4):799-809.
60. Bunyavanich S, Berin MC. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1468-77.

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

Correspondência:
Jackeline Motta Franco
E-mail: jmottafranco@hotmail.com



Posicionamento da ASBAI sobre a vacinação de crianças de 5 a 11 anos contra a COVID-19 com a vacina Comirnaty/ Pfizer/BioNTech – 27/12/2021

ASBAI's position on vaccination of children aged 5 to 11 years against COVID-19 with the Comirnaty/Pfizer/BioNTech vaccine – 12/27/2021

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho¹, Lorena de Castro Diniz¹, Bianca Noleto Ayres Guimarães¹, Clarissa Moraes Busatto Gerhardt¹, Cláudia França Cavalcante Valente¹, Claudia Leiko Yonekura Anagusko¹, Fátima Rodrigues Fernandes¹, Gisele Feitosa Zuvanov Casado¹, Mônica de Araújo Álvares da Silva¹, Newton Bellesi¹, Ronney Correa Mendes¹, Dewton de Moraes Vasconcelos², Ekaterini Simões Goudouris², Pedro Giavina-Bianchi², Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho³

RESUMO

A Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) se manifesta totalmente favorável à imunização contra a COVID-19 em indivíduos entre 5 e 11 anos, para a proteção não somente deste grupo, mas também de seus conviventes. A vacinação de crianças, demonstrada sua eficácia e segurança, é fundamental para o controle da circulação do vírus e proteção de indivíduos cuja resposta vacinal pode não ocorrer de modo eficiente, como os imunocomprometidos e idosos. A imunização de pessoas entre 5 e 11 anos deve ser uma estratégia de saúde pública fundamental para o controle da pandemia que nos assola desde março de 2020 com todas as suas graves consequências para a saúde pública e a economia.

Descritores: Vacinas contra COVID-19, imunização, criança.

Em agosto de 2020, o Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), apontou questões relevantes para o enfrentamento das consequências da pandemia de COVID-19 sobre a saúde de crianças e adolescentes no Brasil. Desde o início da pandemia, evidenciamos menos infecções sintomáticas e casos

ABSTRACT

The Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) is totally in favor of immunization against COVID-19 in individuals between 5 and 11 years old, for the protection not only of this group, but also of their cohabitants. The vaccination of children, once its efficacy and safety has been demonstrated, is essential for controlling the circulation of the virus and protecting individuals whose vaccine response may not occur efficiently, such as the immunocompromised and the elderly. The immunization of people between the ages of 5 and 11 must be a fundamental public health strategy to control the pandemic that has been plaguing us since March 2020 with all its serious consequences for public health and the economy.

Keywords: COVID-19 vaccines, immunization, child.

de doença grave e mortes por COVID-19 em crianças e adolescentes, em comparação com as demais faixas etárias¹.

Os casos por idade notificados à OMS, de 30 de dezembro de 2019 a 25 de outubro de 2021, mostraram que as crianças menores de 5 anos representam 2% (1.890.756) dos casos globais notificados,

1. Departamento Científico de Imunizações da ASBAI.

2. Grupo de Trabalho ASBAI COVID-19.

3. Presidente da ASBAI.

Submetido em: 18/01/2021, aceito em: 25/01/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):58-62.

e 0,1% (1.797) das mortes globais notificadas. As crianças mais velhas e os adolescentes mais jovens (faixa etária de 5 a 14 anos) são responsáveis por 7% (7.058.748) dos casos globais relatados, e 0,1% (1.328) das mortes globais relatadas. Os óbitos em todas as faixas etárias inferiores a 25 anos representaram menos de 0,5% das mortes globais relatadas. No Brasil, quase metade das crianças e adolescentes brasileiros mortos por COVID-19 em 2020 tinham até 2 anos de idade; um terço dos óbitos até 18 anos ocorreram entre os menores de 1 ano e 9% entre bebês com menos de 28 dias de vida².

Desde abril de 2020, em diversos países da Europa, América do Norte e, inclusive, no Brasil, foram identificados casos de crianças e adolescentes com uma nova apresentação clínica associada à COVID-19, caracterizada por um quadro inflamatório tardio e grave, denominada como *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS) ou *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C), adaptada para o português como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). Os principais achados dessa síndrome incluem: febre persistente, sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos), conjuntivite bilateral não purulenta, sinais de inflamação dermatológica/mucocutânea, além de envolvimento cardiovascular frequente. Os casos mais graves apresentam choque com necessidade de suporte hemodinâmico e, algumas vezes, podem evoluir para a morte. No Brasil foi implantada oficialmente a vigilância dos casos de SIM-P associada à COVID-19 em 24 de julho de 2020, subsidiada pelos critérios de definição de caso padronizados pela Organização

Mundial da Saúde (OMS) e, desde então, 1.377 casos foram notificados em todas as unidades federativas, com um total de 84 óbitos, correspondendo a 6,1% dos casos³.

Ressalta-se que o diagnóstico da COVID-19, além do risco de doença grave e SIM-P, também está associado a maior risco de ocorrência de diferentes outros acometimentos, tais como miocardite, pericardite, arritmias cardíacas, doenças desmielinizantes, encefalites, síndrome de Guillain-Barré, paralisia facial, miastenia gravis, hemorragias cerebrais, insuficiência renal aguda, trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar. As crianças e os adolescentes também podem apresentar manifestações clínicas prolongadas conhecidas como “COVID-19 longa”, ou síndrome pós-COVID-19⁹, ou sequelas pós-agudas de infecção por SARS-CoV-2, mas a frequência e as características dessas doenças ainda estão sob investigação^{4,5}.

Portanto, embora a doença seja mais branda em crianças quando comparada a adultos e idosos, é importante ressaltar que doença grave e óbitos ocorrem e que a presença de doenças de base e comorbidades podem contribuir para o risco de diferentes manifestações graves relacionadas à COVID-19.

Abaixo mostramos que, apesar de proporcionalmente o número de casos ser bem menor, esses números são significativos e de forma nenhuma estariam dentro de um patamar “aceitável”⁶. A Tabela 1 mostra o número de óbitos (1.207) em menores de 18 anos no exercício de 2020, com os números relativos às diversas faixas etárias⁷.

Tabela 1

Número de casos e óbitos por COVID-19 no Brasil

COVID-19 de acordo com a faixa etária	Óbitos notificados no Brasil em 2020 (< 18a)	Taxa de letalidade no Brasil em 2020 (%) (< 18a)
> 5 e < 18 anos	525	44,3%
< 5 anos	71	5,9%
< 2 anos	156	12,9%
< 1 anos	335	27,8%
< 1 mês	150	9,1%
Total	1.207	

Na Tabela 2 podemos comparar os dados disponíveis do Brasil e do mundo, comparando a letalidade da doença em jovens e em adolescentes, além dos dados disponíveis de reações adversas “graves” à vacina Comirnaty (liberada pela ANVISA para os menores entre 5 e 11 anos de idade recentemente). Torna-se evidente que o risco de morrer de COVID nessa faixa etária é entre 10.000 e 20.000 vezes maior que o risco de ter alguma reação adversa à vacina⁸⁻¹⁰.

Eficácia e imunogenicidade

Dados consistentes de eficácia, imunogenicidade, segurança e tolerabilidade da vacina Comirnaty em pacientes de 5 a 11 anos derivam de um estudo de fases 2 e 3, envolvendo aproximadamente 2.268 participantes, realizado nos EUA, Finlândia, Polônia e Espanha, utilizando duas doses (de 10 µg) de um produto com concentração de 50 µg/mL, com um intervalo de três semanas¹¹.

A eficácia foi avaliada por meio de proteção contra infecção sintomática e produção de anticorpos neutralizantes. Identificou-se que a vacina teve eficácia de 90,9% contra infecções sintomáticas, e que a resposta de produção de anticorpos neutralizantes foi tão satisfatória quanto aquela observada em indivíduos de 16 a 25 anos de idade¹¹.

Ressaltamos que a eficácia de duas doses da vacina para crianças abaixo dos cinco anos ainda não foi demonstrada em estudos realizados pela Pfizer¹².

Segurança

Dentre as 1.518 crianças vacinadas e as 750 que receberam o placebo, não foi observado nenhum evento adverso grave atribuível à vacinação. Ainda,

dados do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos descrevendo as notificações de eventos adversos em 5.126.642 crianças vacinadas (incluindo 2.014.786 com a segunda dose) identificaram uma incidência de 1,58 eventos adversos graves a cada 100 mil crianças vacinadas, sendo os eventos graves mais frequentes febre, vômito, dor torácica e elevação de proteína C-reativa. Foram notificados 14 casos com menção a miocardite, sendo que oito casos preencheram a definição de caso padronizada (6 com a segunda dose e 2 com a primeira dose), representando uma incidência de 0,04 casos de miocardite a cada 100 mil primeiras doses, e 0,29 casos de miocardite a cada 100 mil segundas doses¹².

Reações alérgicas graves, como anafilaxia, podem ocorrer após qualquer vacina, incluindo as vacinas contra COVID-19. A taxa estimada de anafilaxias para todas as vacinas é de 1 para 1.000.000 de doses aplicadas, sendo considerado um evento raro¹³. Em relação às vacinas contra COVID-19, a observação de quadros de anafilaxia nos primeiros dias de vacinação em massa com a vacina da Pfizer nos EUA e no Reino Unido, levaram a uma estimativa de ocorrência de 0,5 casos:100.000 doses (ou 0.0005%). No entanto, com o avanço da imunização, o CDC estimou a prevalência de anafilaxia em 0,37 casos: 100.000 doses¹⁴.

Até o presente momento, não identificamos relatos de casos de anafilaxia em pacientes de 5 a 11 anos que receberam a vacina da Pfizer nos países que já iniciaram a imunização desta faixa etária.

Benefício da vacinação em crianças

Embora a porcentagem de doença grave entre os casos pediátricos seja pequena, se o número de infecções nesta faixa etária aumentar, aumentará pro-

Tabela 2

Taxa de letalidade por COVID-19 no Brasil e no mundo e reações adversas graves pela vacina Comirnaty

COVID-19 de acordo com a faixa etária	Taxa de letalidade no Brasil em 2020 (%)	Taxa de letalidade no mundo (%)	Reações graves pela vacina Comirnaty (%)
Quadros graves pela doença			
< 29 anos	1,5%	0,50%	
> 6 e < 19 anos	0,3%		
Total	2,90%	1,15%	0,000158%

porcionalmente o número de crianças que ficarão gravemente doentes. Dados de estudos em adolescentes sugerem que a vacinação com BNT162b2 (Comirnaty/ Pfizer) para crianças de 5 a 11 anos de idade provavelmente evitará a maioria das hospitalizações e mortes. Embora os estudos pediátricos não tenham avaliado se as vacinas reduzirão a transmissão de SARS-CoV-2, dados de estudos em adultos vacinados sugerem que as crianças vacinadas têm probabilidade de transmitir quantidades menores do vírus por menos tempo. Assim, vacinar crianças 5 a 11 anos de idade tem o potencial de reduzir a transmissão do vírus entre famílias, escolas e comunidades^{15,16}.

Experiência internacional

O debate sobre a necessidade e adequação de instituir programa de imunização contra a COVID-19 em crianças aconteceu ao redor do mundo^{17,18}.

A estratégia para adotar a vacinação de crianças deve considerar o cenário epidemiológico de cada país e os benefícios individuais e coletivos da imunização. Existem questões importantes a serem consideradas para vacinar crianças e adolescentes que vão além dos benefícios diretos à saúde de quem recebeu a vacina. A proposta é que a elevada cobertura vacinal possa contribuir para a redução da transmissão do SARS-CoV-2 neste grupo etário e, por conseguinte, redução da transmissão para adultos, idosos e imunocomprometidos. Além disso, atenuar as interrupções nas atividades educativas e esportivas das crianças, mantendo a segurança e bem-estar são benefícios indiscutíveis a ser considerados.

Considerando todos estes dados, os seguintes países já aprovaram a imunização de crianças de 5 a 11 anos contra a COVID-19 com a vacina da PFIZER:

- Estados Unidos (FDA), aprovação em 29 de outubro de 2021¹⁹;
- Canadá (HC), aprovação em 19 de novembro de 2021²⁰;
- Comunidade Europeia (EMA), aprovação em 25 de novembro de 2021²¹;
- Austrália (TGA), aprovação em 5 de dezembro de 2021²²;
- Singapura (HSA), aprovação em 10 de dezembro de 2021²³;
- Suíça (Swissmedic), 10 de dezembro de 2021²⁴;
- Reino Unido (MHRA), aprovada em 22 de dezembro de 2021²⁵.

Aprovação pela ANVISA

Após avaliação de benefícios e riscos, seguindo protocolos de análise utilizados por diversas agências internacionais com função semelhante, a ANVISA concedeu à vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 autorização de emergência para uso em crianças de 5 a 11 anos de idade no dia 16 de dezembro de 2021²⁶.

Conclusão

Diante de todos os dados apresentados, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) se manifesta totalmente favorável à imunização contra a COVID-19 dos indivíduos entre 5 e 11 anos, para a proteção não somente deste grupo, mas também de seus conviventes. A vacinação de crianças, demonstrada sua eficácia e segurança, é fundamental para o controle da circulação do vírus e proteção de indivíduos cuja resposta vacinal pode não ocorrer de modo eficiente, como os imunocomprometidos.

Portanto, a ASBAI considera que uma consulta pública não cabe, uma vez que a indicação de imunização de pessoas entre 5 e 11 anos não deve ser uma questão de opinião, mas sim uma estratégia de saúde pública fundamental para o controle da pandemia que nos assola desde março de 2020 com todas as suas graves consequências econômicas, sociais, emocionais e efeitos na saúde individual e coletiva.

Referências

1. FIOCRUZ. COVID-19 e Saúde da Criança e do Adolescente [site na Internet]. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/09/Covid_edu_v2.pdf. Acessado em: 22/12/2021.
2. FIOCRUZ. Fiocruz analisa dados sobre mortes de crianças por Covid-19 [site na Internet]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-analisa-dados-sobre-mortes-de-criancas-por-covid-19>. Acessado em: 23/12/2021.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial – Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19. Semana epidemiológica 45: 7/11 a 13/11/2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_89_23nov21_fig37nv.pdf. Acessado em: 23/12/2021.
4. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition [site na Internet]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).
5. Hageman JR. Long COVID-19 or Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children, Adolescents, and Young Adults. *Pediatr Ann.* 2021 Jun;50(6):e232-e233.

6. Yahoo!Notícias. Queiroga diz que mortes de crianças por covid “estão dentro de patamar aceitável” [site na Internet]. Disponível em: <https://br.yahoo.com/noticias/queiroga-diz-que-mortes-de-criancas-por-covid-estao-dentro-de-patamar-aceitavel-171221199.html>. Acessado em: 23/12/2021.
7. World Health Organization - WHO [site na Internet]. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-human-infection-with-covid-19-virus-interim-guidance>. Acessado em: 23/12/2021.
8. United States Food and Drug Administration - FDA. Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers) [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/144413/download>.
9. United States Food and Drug Administration - FDA. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>.
10. Interim Report – Children 5 to <12 Years of Age: A Phase 1, Open-Label Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Immunogenicity and Phase 2/3 Placebo-Controlled, Observer-Blinded Safety, Tolerability, and Immunogenicity Study of a SARS-CoV-2 RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 In Healthy Children and Young Adults Número de Protocolo: C4591007.
11. Su JR; Vaccine Safety Team; CDC COVID-19 Vaccine Task Force. Adverse events among children ages 5-11 years after COVID-19 vaccination: updates from v-safe and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – Dec 13, 2021 [Internet].
12. Pfizer.com [site na Internet]. Pfizer and Biontech provide update on ongoing studies of Covid-19 Vaccine. Disponível em: www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-ongoing-studies-covid-19. Acessado em: 23/12/2021.
13. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:868-78.
14. Woodworth KR, Moulia D, Collins JP, Hadler SC, Jones JM, Reddy SC, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Aged 5-11 Years - United States, November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Nov 12;70(45):1579-83. doi: 10.15585/mmwr.mm7045e1.
15. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, et al.; Overcoming COVID-19 Investigators. Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA Vaccination Against COVID-19 Hospitalization Among Persons Aged 12-18 Years - United States, June-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Oct 22;70(42):1483-8. doi: 10.15585/mmwr.mm7042e1.
16. Moss WJ, Gostin LO, Nuzzo JB. Pediatric COVID-19 Vaccines: What Parents, Practitioners, and Policy Makers Need to Know. *JAMA*. 2021 Dec 14;326(22):2257-8. doi: 10.1001/jama.2021.20734.
17. Zou X, Cao B. COVID-19 vaccines for children younger than 12 years: are we ready? *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec;21(12):1614-5. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00384-4.
18. Saxena S, Skirrow H, Wighton K. Should the UK vaccinate children and adolescents against covid-19? *BMJ*. 2021;374:n1866. doi: 10.1136/bmj.n1866.
19. United States Food and Drug Administration - FDA. FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine for emergency use in children 5 through 11 years of age [site na Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>. Acessado em: 18/12/2021.
20. Government of Canada - Health Canada. Vaccines for children: COVID-19 [site na Internet]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/vaccination-children/covid-19.html>. Acessado em: 18/12/2021.
21. European Medicines Agency - EMA. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11 [site na Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>. Acessado em: 22/12/2021.
22. Australian Government - Department of Health. TGA provisionally approves Pfizer COVID-19 vaccine for 5 to 11 years-olds [site na Internet]. Disponível em: <https://www.health.gov.au/news/tga-provisionally-approves-pfizer-covid-19-vaccine-for-5-to-11-year-olds>. Acessado em: 22/12/2021.
23. Government of Singapore - Health Sciences Authority - HSA. HSA extends the use of comirnaty COVID-19 vaccine by Pfizer-BioNTech to children of ages 5 to 11 [site na Internet]. Disponível em: https://www.hsa.gov.sg/announcements/press-release/pfizercomirnaty_children. Acessado em: 22/12/2021.
24. Swissmedic - Swiss Agency for Therapeutic Products. Swissmedic approves COVID-19 vaccine from Pfizer/BioNTech for children aged 5 to 11 years [site na Internet]. Disponível em: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-impfstoff-pfizer-biontec-kinder-5-11-jahren-genehmigt.html>. Acessado em 23/12/2021.
25. GOV.UK. UK regulator approves use of Pfizer/BioNTech vaccine in 5- to 11-year-olds [site na Internet]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/uk-regulator-approves-use-of-pfizerbiontech-vaccine-in-5-to-11-year-olds#:~:text=A%20new%20age%2Dappropriate%20formulation,it%20is%20safe%20and%20effective>. Acessado em: 23/12/2021.
26. ANVISA – GGMed. Parecer Público de Avaliação do Medicamento – Aprovação [site na Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/copy_of_PPAM511anosPfizer2.pdf. Acessado em: 23/12/2021.

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

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

Atualização em reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais

Update on local anesthetics hypersensitivity reactions

Fernanda Casares Marcelino¹, Mara Morelo Rocha Felix^{2,3}, Maria Inês Perelló Lopes Ferreira⁴, Maria Fernanda Malaman⁵, Marcelo Vivolo Aun^{6,7}, Gladys Queiroz⁸, Inês Cristina Camelo-Nunes⁹, Ullissis Pádua Menezes¹⁰, Adriana Teixeira Rodrigues¹¹, Denise Neiva de Aquino⁹, Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha⁸, Ana Carolina D'Onofrio e Silva⁶, Tânia Maria Gonçalves Gomes¹², Diogo Costa Lacerda⁶

RESUMO

Os anestésicos locais são essenciais em diversos procedimentos médicos e odontológicos. Funcionam estabilizando as membranas neuronais e inibindo a transmissão de impulsos neurais, o que permite a realização desses procedimentos com mais segurança e sem dor. As reações adversas a drogas são definidas pela Organização Mundial da Saúde como todos os efeitos nocivos, não intencionais e indesejáveis de uma medicação, que ocorrem em doses usadas para prevenção, diagnóstico e tratamento. As reações de hipersensibilidade são reações adversas do tipo B, imprevisíveis, que clinicamente se assemelham a reações alérgicas e podem ou não envolver um mecanismo imune. As reações de hipersensibilidade verdadeiras aos anestésicos locais são raras, apesar de superestimadas. Nesta revisão destacamos a necessidade de uma avaliação completa dos pacientes com suspeita de reação alérgica aos anestésicos locais, incluindo a investigação de outros possíveis alérgenos que tenham sido utilizados no procedimento, como analgésicos, antibióticos e látex. A estratégia de investigação e seleção de pacientes para testes deve se basear na história clínica. Dessa forma, poderemos fornecer orientações mais assertivas e seguras aos pacientes.

Descritores: Anestésicos locais, ésteres, amidas, hipersensibilidade a drogas, lidocaína.

ABSTRACT

Local anesthetics are essential in many medical and dental procedures. They work by stabilizing neuronal membranes and inhibiting the transmission of neural impulses, which allows these procedures to be performed more safely and without pain. Adverse drug reactions are defined by the World Health Organization as all harmful, unintended and undesirable effects of a medication, which occur at doses used for prevention, diagnosis and treatment. Hypersensitivity reactions are unpredictable type B adverse reactions that clinically resemble allergic reactions and may or may not involve an immune mechanism. True hypersensitivity reactions to local anesthetics are rare, although overestimated. In this review, we highlight the need for a thorough evaluation of patients with suspected allergic reaction to local anesthetics, including investigation of other possible allergens that may have been used in the procedure, such as analgesics, antibiotics and latex. The investigation strategy and patient selection for testing should be based on clinical history. In this way, we will be able to provide more assertive and safe guidelines to patients.

Keywords: Local anesthetics, esters, amides, drug hypersensitivity, lidocaine.

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

Submetido em: 05/09/2021, aceito em: 04/12/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):63-70.

Introdução

O alívio, controle e bloqueio da dor foi um dos avanços mais importantes da Medicina e enorme salto para humanidade. Hoje são inúmeros os procedimentos que se beneficiam do uso de anestésicos locais (AL), substâncias que geram bloqueio das funções sensitivas, motoras e autonômicas sem causar inconsciência¹.

A utilização dos anestésicos locais nos remonta às civilizações mais antigas, quando os Incas mascavam as folhas de coca para obter a sensação de bem-estar. A cocaína propriamente dita foi isolada em 1860 pelos trabalhos do estudante de Medicina Albert Niemann e o Professor Frederick Woller, mas sua utilização prática como anestésico de forma isolada só aconteceu anos depois, com os estudos de Carl Koller, sobre os efeitos dela no olho, e de Sigmund Freud a respeito dos efeitos estimulantes dessa substância sobre o cérebro. A partir de então, diversos AL seguros vêm sendo sintetizados, sendo que alguns deixaram de ser utilizados por apresentarem graves efeitos tóxicos nos sistemas cardiovascular e nervoso².

Estima-se que as reações adversas aos AL ocorram entre 2,5 a 10% dos pacientes expostos a essa classe de medicamentos, mas reações de hipersensibilidade são raras e descritas em menos de 1% dos casos de reações adversas³.

As reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais podem ser inicialmente divididas em *locais* ou *sistêmicas*, e essa distinção é importante na investigação. De acordo com o tempo de início dos sinais e sintomas, mas considerando também as manifestações clínicas, podemos classificar as reações em imediatas (instalação dos sinais e sintomas até uma hora, podendo ocorrer até 6 horas) e tardias (depois de uma hora, até dias ou semanas)⁴.

Levando-se em consideração a raridade das reações de hipersensibilidade alérgica aos AL, a dificuldade em esclarecer o real mecanismo causador da reação e o receio dos profissionais de saúde e do próprio paciente para realização de um novo procedimento diante da ocorrência de um evento adverso com uso de AL, é necessária a realização do protocolo de investigação através dos testes cutâneos e de provocação. Tais testes ajudam na identificação e confirmação dos possíveis agentes suspeitos, de modo a conhecermos a real prevalência da alergia aos AL, e ainda a descartar o diagnóstico ou fornecer outros AL alternativos para uso⁵.

Portanto, nessa revisão, feita a partir de 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: *local anaesthetics hypersensitivity*, *local anaesthetics adverse effects*, *pharmacology*, *diagnostic tests*, atualizamos a prevalência das reações aos AL, discorreremos sobre a farmacologia dessas medicações, descreveremos as características de cada tipo de reação e finalizamos com as indicações e protocolo de investigação, e consequentemente os desfechos de seus resultados.

Farmacologia dos anestésicos locais

Os AL são a única classe de medicamentos capaz de bloquear completamente a chegada dos impulsos nociceptivos ao córtex cerebral, prevenindo assim a percepção desses estímulos pelo paciente⁶.

A lidocaína foi sintetizada em 1948 para uso tópico ou infusão intravenosa, e desde então novas drogas foram criadas, variando suas características quanto ao tempo de início, duração de ação e potencial toxicidade⁶.

A molécula do AL é composta de três partes: um anel aromático lipofílico, um ligante éster ou amida e um terminal amina (Figura 1)^{7,8}.

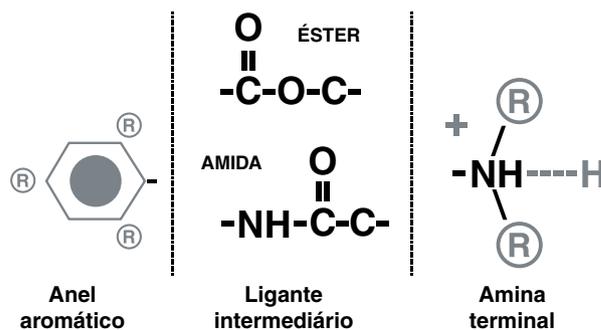


Figura 1

Estrutura química dos anestésicos locais

O grupo funcional amina e suas ramificações são ligadas ao anel aromático por uma cadeia intermediária de éster ou amida, que determinará o mecanismo metabólico de cada AL. Isto é importante, pois os anestésicos locais do tipo amida são mais estáveis quimicamente, têm menor risco de reações alérgicas

e apresentam maior meia-vida devido a sua degradação hepática, em comparação ao grupo éster, que é metabolizado primariamente pela colinesterase plasmática⁷.

A reatividade cruzada entre as drogas do grupo éster é frequente devido ao metabólito comum deste grupo, o ácido para-aminobenzoico (PABA). Os AL do grupo amida geralmente não apresentam reação cruzada entre eles, mas existem alguns relatos de caso dessas reações. Entre os grupos éster e amida não há reatividade cruzada^{9,10}. A Tabela 1 apresenta os AL comumente utilizados.

Tabela 1
Anestésicos locais

Grupo 1 (Ésteres)	Grupo 2 (Amidas)
Benzocaína	Lidocaína
Cocaína	Mepivacaína
Procaína	Prilocaína
Proparacaína	Articaína
Cloroprocaína	Bupivacaína
Tetracaína	Levobupivacaína
	Ropivacaína

Quatro propriedades físico-químicas determinam a atividade dos anestésicos locais: pKa (constante de dissociação em uma solução, isto é, define o pH no qual as formas da droga estarão em equilíbrio: 50% ionizada e 50% não ionizada), peso molecular, solubilidade lipídica e grau de ligação proteica^{6,11}.

Em geral, os anestésicos locais com baixo pKa terão um início de ação mais rápido, pois apresentam menor grau de ionização em pH fisiológico, ou seja, é através da forma não ionizada que a droga se difunde pela membrana neural e então, dentro da célula, estabelece sua forma ionizada ou ativa, ligando-se ao canal de sódio intracelular para exercer sua função. O peso molecular é inversamente relacionado à capacidade de difusão tecidual do AL⁶.

A estrutura molecular, com a presença do anel aromático e suas ramificações, é o principal determinante da solubilidade dessa classe de medicamentos. AL com maior lipossolubilidade apresentam maior difusão através da membrana neural, e, com isso, maior será a potência desses fármacos. Entretanto, AL com maiores solubilidades lipídicas são absorvidos mais

lentamente, pois essa propriedade físico-química pode influenciar na dispersão desses fármacos através dos fluidos dos tecidos, bem como nas concentrações comerciais em que são formulados⁶.

Já o grau de ligação proteica determina a fração livre da droga disponível para se ligar aos receptores alvo, assim a duração de ação da droga está diretamente relacionada à capacidade de ligação proteica do anestésico local¹².

O mecanismo de ação dos AL se baseia no bloqueio da transmissão dos potenciais de ação dentro dos neurônios através da inibição dos canais de sódio voltagem-dependentes. Quando em repouso, os canais estão fechados, abrindo-se quando despolarizados e logo após entrando em estado inativo, a fim de facilitar a repolarização da membrana celular nervosa. Assim, quando o AL se liga aos canais de sódio, o estado inativo dele inibe o potencial de ação nas fibras nervosas, gerando condições favoráveis para ligação da droga; portanto, o estímulo das fibras nervosas facilita o início dos seus efeitos^{6,11}.

O bloqueio das fibras nervosas ocorre gradualmente com o início da perda de sensibilidade à dor, à temperatura, ao toque, à propriocepção e, por fim, do tônus músculo esquelético. Assim, os indivíduos podem ainda sentir o toque quando a dor já está ausente¹².

Em termos farmacocinéticos, observa-se que os AL têm sua absorção de acordo com o local da administração, determinada por sua lipossolubilidade, vascularização do sítio de atuação e pela presença ou não de vasoconstritor incorporado à solução⁶.

Com relação ao uso de vasoconstritores na solução, sua presença diminui a absorção sistêmica do anestésico, que conseqüentemente permanece por maior tempo no local de administração. Outros fatores que podem influenciar a concentração plasmática máxima são a quantidade da droga, o débito cardíaco do paciente, e a vasodilatação no sítio do bloqueio neural⁶.

Em relação à distribuição dos AL, os do tipo amido são melhores distribuídos devido a sua metabolização mais lenta do que os amino ésteres, e ambos apresentam excreção renal⁶.

Reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais

As reações de hipersensibilidade são reações adversas tipo B, imprevisíveis, independentes da dose,

que se relacionam à predisposição individual e que se assemelham clinicamente a reações alérgicas. Podem ter mecanismo imunológico ou não envolvido em sua patogênese, sendo classificadas em alérgicas e não alérgicas, respectivamente¹³.

A grande maioria das reações aos AL não são reações de hipersensibilidade alérgica e envolvem outros mecanismos, como os relacionados a seguir¹⁴.

- Tóxico: ocorre pela administração intravascular acidental ou em altas doses do AL e tem sintomas como tremores, agitação, arritmia, hipotensão, torpor, náuseas, vômitos, apneia, excitação, convulsão e disfunção miocárdica.
- Psicossomático: relacionados a ansiedade ou medo, incluem sintomas como hiperventilação (taquipneia e dispneia), parestesias, palpitação, taquicardia, náuseas, tonturas e sudorese.
- Vasovagal: bradicardia e palidez.
- Efeito farmacológico dos vasopressores: palpitação, taquicardia, tremores, cefaleia e aumento dos níveis pressóricos.
- Idiosincrasias: meta-hemoglobinemia relacionada à administração de doses mais elevadas de AL, em especial da prilocaína.

Os AL são utilizados tanto na forma injetável como em preparações tópicas, podendo levar à grande variedade de manifestações. Diferenciar o processo alérgico do não alérgico nem sempre é fácil, pois em geral a história é imprecisa, a droga envolvida é desconhecida, os sinais e sintomas são muito variados, transitórios e na maioria das vezes não requerem tratamento^{9,15}. A presença de sintomas cutâneos generalizados e hipotensão relacionados ao uso de AL foi descrita como fator preditor de testes cutâneos ou de provocação positivos⁵.

Os AL do grupo éster são os mais associados a reações de hipersensibilidade alérgica, sendo seu metabólito ativo e potencial epítipo alergênico, o ácido paraminobenzoico (PABA)⁹. A reatividade cruzada entre os AL do grupo éster é atribuída a esse metabólito em comum. O PABA tem em sua estrutura componentes semelhantes aos parabenos (metilparabenos, propilparabenos), encontrados em maquiagens, protetores solares e cremes. Em relação aos AL do grupo amida, o componente metaxileno é o possível epítipo alergênico e pode estar presente em outros fármacos como antirretrovirais, antiarrítmicos e antidiarreicos^{16,17}. Portanto, os dois grupos de AL

podem levar à reação de hipersensibilidade alérgica já na primeira exposição ao fármaco devido à sensibilização primária por reatividade cruzada¹⁷.

Dois tipos de reações alérgicas aos AL são reconhecidos: as reações *imediatas* mediadas pela IgE (tipo I), caracterizadas pela liberação de histamina e outros mediadores, e as reações *tardias*, mediadas pela célula T (tipo IV).

As reações imediatas correspondem a menos de 1% das reações de hipersensibilidade, ocorrem tipicamente até 1 hora após a administração do AL e se apresentam como urticária, angioedema, prurido, broncoespasmo e anafilaxia^{5,18}. A gravidade da reação depende da dose do alérgeno, via de administração e a quantidade de IgE específica. Em caso de suspeita de anafilaxia, a dosagem de triptase pode ser útil no diagnóstico¹⁸.

As reações tardias são mais frequentes, observadas em 2,4 a 4,1% dos pacientes¹⁹. Podem ser locais ou sistêmicas. As reações locais ocorrem dentro de horas ou mesmo dias após a aplicação tópica ou injeções subcutâneas/submucosas do AL, podendo persistir por vários dias. São caracterizadas por dermatite de contato alérgica ou edema e eritema local, semelhante à celulite. A dermatite de contato tipicamente se apresenta com eczema, vesiculação, bolhas e exsudação. O edema de início tardio no local da injeção do AL pode ou não acompanhar a dermatite de contato, e quando acomete mucosas leva à formação de bolhas e descamação²⁰. Além do AL do grupo éster benzocaína, a cinchocaína é frequentemente identificada como alérgeno de contato. As reações tardias sistêmicas podem se apresentar com erupções cutâneas generalizadas, como o exantema maculopapular²⁰.

Diagnóstico diferencial das reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais

Reações adversas mais comumente confundidas com as reações de hipersensibilidade incluem síncope, ataques de pânico e efeitos tóxicos devido à administração inadvertida intravascular da droga^{20,21}.

Os possíveis diagnósticos diferenciais e seus sintomas são relacionados a seguir.

Alergia a outros agentes

Reações alérgicas envolvendo preparações anestésicas locais podem ser decorrentes de outros constituintes da solução de injeção ao invés da própria droga. Excipientes, tais como conservantes (por

exemplo, benzoatos – usados em frascos multidose) e antioxidantes (por exemplo metabissulfitos - usados em anestésicos locais em solução contendo adrenalina), podem causar reações de hipersensibilidade²¹. Historicamente, os componentes mais sensibilizantes em soluções anestésicas locais eram conservantes como os metilparabenos, utilizados em tubetes plásticos de anestésicos para evitar perdas devido a contaminantes microbiológicos. Entretanto, os AL empregados em odontologia são itens de uso único, os quais não necessitam da inclusão de parabenos. Existem concentrações variáveis de metilparabeno em tubetes plásticos, embora os mesmos não tragam indicação na sua bula. Considerando a presença do metilparabeno, os tubetes de vidro são mais seguros. Uma vez que a quantidade de metilparabeno não é especificada nas embalagens, e não é regulada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, é importante alertar aos profissionais sobre sua presença.

Alergia ao látex

O látex contido em tampões de borracha, luvas de borracha natural e outros materiais odontológicos também deve ser considerado²².

Reações psicogênicas

Reações psicogênicas são uma das mais comuns reações adversas associadas ao uso de anestésicos locais em odontologia. Elas podem se manifestar de muitas maneiras, sendo a síncope a mais comum, mas outros sintomas incluem ataques de pânico, hiperventilação, náusea, vômitos e alterações na frequência cardíaca ou pressão arterial, o que pode causar palidez. Essas reações podem ser diagnosticadas erroneamente como reações alérgicas e também podem imitá-las com sinais como vermelhidão da pele, erupção cutânea com manchas vermelhas, edema e broncoespasmo. Todos os pacientes têm algum grau de resposta autonômica a injeções, variando de leve taquicardia e suor até a síncope²².

Reações tóxicas

Reações tóxicas podem ocorrer se altos níveis de anestésico entram na corrente sanguínea. Os anestésicos locais podem atingir a circulação como resultado de injeções repetidas, administração intravascular inadvertida, ou superdosagem em pacientes que têm problemas de eliminação ou metabolização desses fármacos. Efeitos colaterais tóxicos são predominantemente neurológicos e incluem excitabilidade ou agitação, sedação, tontura, fala arrastada, altera-

ção do humor, diplopia, desorientação e espasmos musculares. Níveis sanguíneos mais elevados podem resultar em tremores, depressão respiratória e convulsões²².

Agentes vasoconstritores, como adrenalina, também podem causar efeitos adversos. A toxicidade da adrenalina pode resultar em sintomas tais como ansiedade, inquietação, tremores, dor de cabeça latejante, palpitações, suor, palidez, fraqueza, tontura e taquipneia²². As reações tóxicas podem ser minimizadas quando se utilizam doses corretas do anestésico, e técnicas de injeção segura²².

Prevenção de efeitos adversos

Quando o paciente experimenta sinais e sintomas que são sugestivos de reação alérgica, possíveis causas alternativas devem ser consideradas, como o contato com outros alérgenos comuns, dose tóxica ou reação psicogênica. As possíveis causas dos sintomas experimentados devem ser discutidas com o paciente. O uso dos termos “alérgico” e “alergia” devem ser evitados ao discutir qualquer evento adverso²².

Reações adversas causadas por toxicidade ou ansiedade podem ser minimizadas por:²²

- administrar injeções com uma seringa de aspiração para evitar injeção intravascular;
- em pacientes nervosos, utilizar relaxantes para aliviar a ansiedade. Para pacientes extremamente ansiosos, pode ser necessária sedação;
- tratar pacientes em posição supina para evitar desmaios;
- dar injeções lentamente para reduzir desconforto e melhorar a localização de solução;
- restringir a dose total do anestésico dada ao paciente para prevenir a ocorrência de efeitos tóxicos por *overdose*. A dose máxima para o paciente pode ser calculada usando a informação de dosagem contida em bula e dados da literatura, levando sempre em consideração a idade e o peso do paciente, qualquer terapia medicamentosa concomitante e condições médicas subjacentes.

Métodos diagnósticos e fluxograma

Todos os pacientes com história clínica sugestiva de reação de hipersensibilidade alérgica aos AL devem ser avaliados e submetidos a preenchimento do questionário da *European Network for Drug Allergy*

(ENDA). A partir dessas informações, é feita a análise de indicação de testes para investigação^{23,24}.

Ao se suspeitar de uma reação alérgica a medicamentos, a estratégia inicial é a suspensão imediata da droga e após 4 a 6 semanas a investigação pode ser realizada através de testes cutâneos, como: teste de contato, *prick test* ou punção seguido ou não pelo teste intradérmico (ID) e testes de provocação, sempre baseado na história clínica e estratificação de risco²⁵. Nesse intervalo é possível excluir o AL utilizado e liberar alguma alternativa com base na reatividade cruzada aos anestésicos locais.

Diversos trabalhos avaliaram a aplicação de protocolos de investigação para os AL. Um estudo retrospectivo dinamarquês avaliou 189 testes de provocação realizados em pacientes com suspeita de reação alérgica imediata aos AL, sendo que nenhum obteve resultado positivo¹⁹. Outra avaliação retrospectiva na Alemanha excluiu alergia aos AL em pacientes com história sugestiva de anafilaxia. Foram realizadas 771 provocações subcutâneas com resultado positivo em apenas dois casos, evidenciando o valor preditivo do teste ID negativo nas investigações desses fármacos¹⁴. Kallan e cols. evidenciaram uma frequência de apenas 3,52% de testes positivos para anestésicos locais em uma amostra de 398 pacientes, totalizando 452 provocações realizadas⁵.

No Brasil, Aun e cols. realizaram estudo retrospectivo no Ambulatório de Alergia a Medicamentos da Universidade de São Paulo avaliando 93 testes de provocação com AL em pacientes com história de hipersensibilidade imediata a essas drogas e obtiveram três resultados positivos, sendo um deles no teste de punção²⁶. Tanno e cols. estudaram 33 pacientes com história de reação durante ou após (até 24 horas) procedimento em que se utilizou AL. Todos os testes de provocação tiveram resultados negativos, e dois pacientes apresentaram teste de punção positivo para látex, que foram confirmados também com dosagem de IgE específica⁸. Em pesquisa realizada num centro de referência brasileiro (UNIFESP), cinco pacientes apresentavam história de reações cutâneas (urticária e angioedema) ou anafilaxia após uso de anestésicos locais em procedimentos odontológicos. Na investigação, nenhum paciente apresentou positividade aos testes cutâneos e provocação com as drogas suspeitas ou opção terapêutica (AL da classe amida, sem vasoconstritor)²⁷.

Portanto, de acordo com os relatos da literatura, as reações alérgicas aos AL são raras, devendo-se

sempre investigar concomitantemente outro agente suspeito, como por exemplo, antimicrobianos e látex^{9,24}.

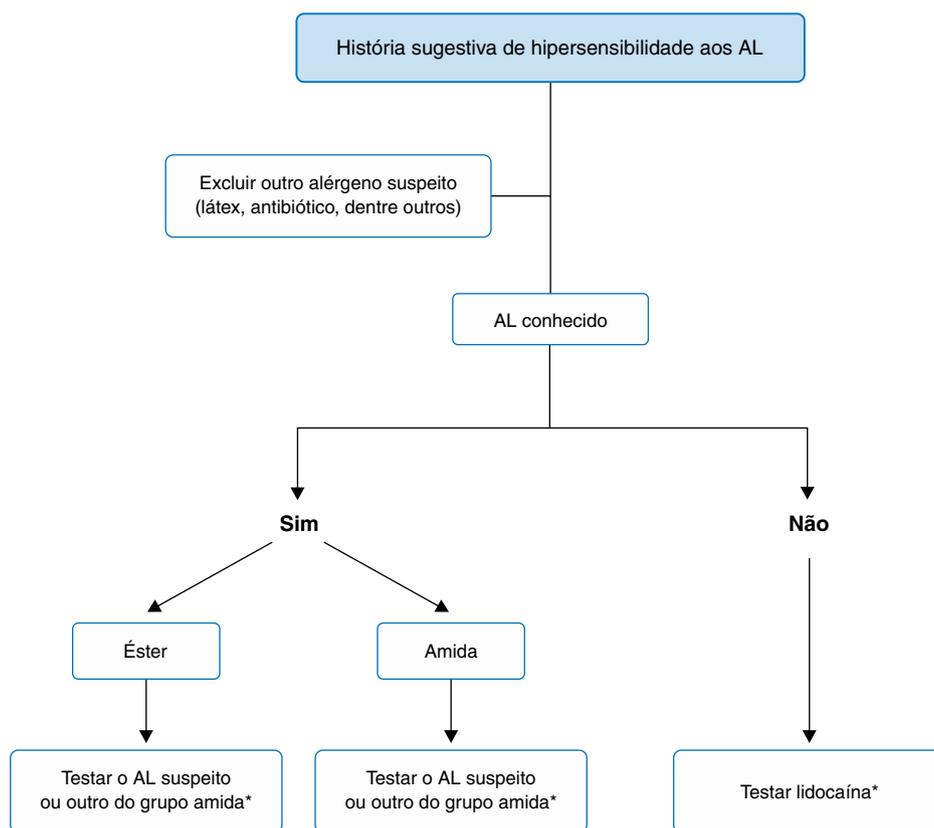
As reações alérgicas ao látex podem se apresentar com sintomas imediatos (urticária, angioedema, espirros, sibilância e anafilaxia) ou tardios (eczema). A investigação deve ser realizada especialmente nos grupos de risco como atópicos, profissionais da saúde e outros trabalhadores expostos ao látex, pacientes submetidos a múltiplas cirurgias, crianças com má formação urogenital ou espinha bífida, e naqueles com história de anafilaxia perioperatória. Inicialmente deve ser feita a história clínica minuciosa, seguindo questionário especializado para alergia ao látex. O diagnóstico se baseia nos testes cutâneos com extrato padronizado (sensibilidade 93% e especificidade de 100%), dosagem de IgE específica para látex (sensibilidade de 80% e especificidade > 95%) e, em caso de história sugestiva e testes negativos, podem ser realizados os testes de provocação. Apesar de eficazes, os testes de provocação são de alto risco para o desencadeamento de anafilaxia, sendo reservados para casos inconclusivos²⁸.

Em relação às reações aos AL, estas geralmente são reações imediatas, e em sua maioria causadas pela toxicidade do medicamento ou do vasoconstritor associado. Sendo assim, muitas vezes o medicamento acaba sendo suspenso sem uma real necessidade, limitando as opções terapêuticas dos pacientes¹⁴.

Antes de iniciar a investigação, alguns dados sobre a reação devem ser considerados: tipo de procedimento realizado no momento da reação, administração do anestésico local em relação ao aparecimento de sinais e sintomas, revisão completa do mecanismo da reação, a classificação, a quantidade e a concentração do anestésico local usado, se o AL continha vasoconstritor e a história patológica pregressa do paciente, particularmente história renal, hepática, cardíaca e psiquiátrica⁹.

O AL a ser testado não deverá conter vasoconstritor, pois há possibilidade deste agente inibir a formação de pápulas durante o procedimento, levando a resultados falso-negativos ou ainda a eventos adversos associados com seu uso^{29,30} (Figura 2).

A escolha do tipo de teste deverá ser realizada baseada nos mecanismos de reação de Gell e Coombs, sendo os testes cutâneos de leitura imediata e o teste de provocação indicados para investigação de reações do tipo I e o teste de contato para reações do tipo IV³¹. É fundamental obter o Termo de



AL = Anestésico local.

* Todos os testes cutâneos devem ser realizados com AL sem vasoconstritor. No caso da impossibilidade da realização de testes cutâneos e provocação, devido ao baixo risco de reatividade cruzada, os anestésicos da classe éster devem ser substituídos pela classe amida, e os da classe amida, substituídos por outro anestésico local da classe amida.

Figura 2

Fluxograma para investigação de alergia aos anestésicos locais

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da realização dos testes.

As concentrações das medicações para realização de testes cutâneos são: teste de punção com AL puro, ID 1/10³² e teste de contato com a medicação pura^{4,33}. Caso o teste cutâneo seja negativo, prossegue-se a investigação fazendo o teste de provocação com 2 mL do anestésico local puro e sem vasoconstritor, por via subcutânea, mantendo o paciente em observação clínica por pelo menos uma hora após a aplicação⁸.

O teste de provocação com droga é considerado o padrão ouro na investigação de alergia a medicamentos, devendo ser realizado em ambiente controlado

e com equipe capacitada³⁴. Através da resolução do CFM de nº 2153/2016, os serviços que realizam testes de punção, imunoterapia, teste intradérmico, dessensibilização e teste de provocação com antígenos foram categorizados como grupo 3, sendo exigidos os insumos e equipamentos (desfibrilador externo automático-DEA, fonte de oxigênio, cânulas orofaríngeas, ventilador manual) para o tratamento de emergências como anafilaxia e parada cardiorrespiratória.

Conclusão

As reações de hipersensibilidade verdadeiras aos AL são raras, mas são queixas bastante frequentes nos consultórios de Alergologia. O diagnóstico di-

ferencial com as reações tóxicas, psicogênicas ou por outros agentes como o látex é fundamental. A investigação através de uma anamnese detalhada poderá ser muito útil. Deve-se caracterizar o tipo de manifestação clínica, cronologia dos eventos e necessidade de tratamento medicamentoso para reversão da reação. Caso a reação seja sugestiva de hipersensibilidade alérgica, os testes cutâneos de leitura imediata e tardia poderão ser utilizados. O teste de provocação SC é a última etapa da investigação diagnóstica, e deve ser realizado por profissionais treinados, em ambiente com suporte para reversão de uma eventual reação anafilática. Assim, após todo o procedimento, o paciente poderá ser aconselhado sobre o tipo de reação apresentada e quais são os AL seguros para utilização futura.

Referências

- Cordeiro LP, Pettersen VA. Toxicidade dos anestésicos locais: avanços na terapêutica. Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis. 2019;3(2):69-79.
- Ormonde L. Anestésicos locais. 1ª ed. Lisboa: Permanyer Portugal; 2006.
- Milgrom P, Fiset L. Local anaesthetic adverse effects and other emergency problems in general dental practice. Int Dent J. 1986;36(2):71-6.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. 2013;68(6):702-12.
- Koca Kalkan I, Koycu Buhari G, Ates H, Basa Akdogan B, Erdem Ozdedeoglu O, Aksu K, et al. Identification of Risk Factors and Cross-Reactivity of Local Anesthetics Hypersensitivity: Analysis of 14-Years' Experience. J Asthma Allergy. 2021;14:47-58.
- Barletta M, Reed R. Local Anesthetics Pharmacology and Special Preparations. Vet Clin Small Anim. 2019; 49:1109-25.
- Shah J, Votta-Velis EG, Borgeat A. New Local Anesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2018;32(2):179-85.
- Tanno LK, Ensina LFC, Kalil J, Motta AB. Teste de provocação em indivíduos com suspeita de hipersensibilidade a anestésicos locais – Proposta de uma abordagem prática. Rev bras alerg imunopatol. 2008;31(3):113-8.
- Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34(3):525-46.
- De Pasquale TMA, Buonono A, Pucci S. Delayed-type allergy to articaine with cross-reactivity to other local anesthetics from the amide group. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):305-6.
- Cherobin ACFP, Tavares GT. Safety of local anesthetics. An Bras Dermatol. 2020;95:82-90.
- Becker DE, Reed KL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. Anesth Prog. 2012;59:90-102.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69(4):420-37.
- Trautmann A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty Years' Experience with Anaphylaxis-Like Reactions to Local Anesthetics: Genuine Allergy is Rare. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6:2051-8.
- Ruzicka T, Gerstmeier M, Przybilla B, Ring J. Allergy to local anesthetics: Comparison of patch test with prick and intradermal test results. J Am Acad Dermatol. 1987;16:1202-8.
- Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, et al.; French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18(7):595-601.
- Chagoya RC, Pantoja RAC, Romero JH, Oviedo CL. Alergia a anestésicos locais: serie de casos y revisión literatura. Rev Mex Anestesiología. 2019;42(4):296-301.
- Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. Br J Anaesth. 2012;108(6):903-11.
- Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of Immediate-Type Allergy to Local Anesthetics Is Overestimated-Results from 5 Years of Provocation Testing in a Danish Allergy Clinic. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1217-23.
- Trautmann A, Stoevesandt J. Differential diagnosis of late-type reactions to injected local anaesthetics: Inflammation at the injection site is the only indicator of allergic hypersensitivity. Contact Dermatitis. 2019;80:118-24.
- Bahar E, Yoon H. Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management. Medicina (Kaunas). 2021;57(8):782.
- Henderson S. Allergy to Local Anaesthetic Agents used in Dentistry – What are the Signs, Symptoms, Alternative Diagnoses and Management Options? Dent Update. 2011;38(6): 410-2.
- Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis workup. Allergy. 2002;57:37-40.
- Herper DL, Castells MC. Latex allergy: an update. Anesth Analg. 2003;96:1219-29.
- Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):60.
- Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, Rodrigues AT, Tanno LK, Ensina LF, et al. Outcomes and safety of drug provocation tests. Allergy Asthma Proc. 2011;32(4):301-6.
- Aquino DNS. Tradução e Validação do Questionário de Qualidade de Vida em Hipersensibilidade a Drogas (DRHy-Q) para a língua portuguesa (cultura brasileira). [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria; 2020.
- Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, Bilò MB, Cardona V, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. World Allergy Organ J. 2021;14(8):100569.
- Baluga JC, Casamayou R, Carozzi E, Lopez N, Anale R, Borges R. Allergy to local anesthetics in dentistry. Myth or reality? Allergol Immunopathol. 2002;30:14-9.
- Gall H, Kaufmann R, Kalveran CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases; J Allergy and Clin Immunol. 1996;97:933-7.
- Bernd LAG. Alergia a medicamentos. Rev bras alerg imunopatol. 2005;28:125-32.
- Solé D, Spindola MAC, Aun MV, Azi LA, Bernd LAG, Bianchi D, et al. Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: Documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - Parte II: etiologia e diagnóstico. Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):35-60.
- Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, Menezes UP, Queiroz GRS, Rodrigues AT, et al. Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(4):390-8.
- Garvey LH, Ebo DG, Krøigaard M, Savic S, Clarke R, Cooke P, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. Br J Anaesth. 2019;123(1):e126-e134.

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

Correspondência:
Fernanda Casares Marcelino
E-mail: fcmalergia@hotmail.com



Alergia a frutos do mar: principais desafios na alimentação e soluções desenvolvidas por alunos do curso de nutrição e gastronomia

Seafood allergy: main challenges in their diet and solutions developed by students of the nutrition and gastronomy course

Maria Jaqueline Nenevê¹, Breno Matheus Barbosa², Felipe Davanço Messias¹, Carine Varela dos-Reis¹, João Victor Bini¹, Bruna Oliveira Linke³, Carolina Quadros Camargo³

RESUMO

A alergia alimentar caracteriza-se por uma reação adversa a um determinado alimento, envolvendo um mecanismo imunológico. Uma das alergias mais comuns encontradas atualmente é a alergia a frutos do mar, a qual se baseia em uma hipersensibilidade a animais desse grupo. O objetivo desta pesquisa é identificar os desafios expostos na alimentação de alérgicos a frutos do mar e formular soluções para essa população baseadas em alimentos nutricionalmente substitutos. Sendo realizado em três etapas: investigação inicial, construção de conceitos e planejamento de uma ação com orientações nutricionais. De acordo com as dificuldades encontradas na alimentação dessa parcela populacional, realizaram-se diferentes preparações, com nutrientes como ômega-3, proteínas, vitaminas do complexo B, zinco, ferro, potássio, magnésio, iodo e selênio, os quais também são encontrados nos frutos do mar, a fim de evitar possíveis contaminações cruzadas e garantir seu aporte nutricional em alimentos substitutos. Foi possível concluir que os alérgicos aos frutos do mar não apresentam uma interferência significativa em sua qualidade de vida, tendo um impacto nutricional pequeno, visto que por meio da alimentação existem outras fontes, necessitando somente de alguns cuidados no dia a dia em virtude das consequências de uma possível contaminação.

Descritores: Hipersensibilidade alimentar, frutos do mar, alérgenos, nutrientes substitutos.

ABSTRACT

Food allergy is characterized by an adverse reaction to a given food, involving an immunological mechanism. One of the most common allergies currently found is seafood allergy, which is based on hypersensitivity to animals in this group. The objective of this research is to identify the challenges exposed in the feeding of seafood allergies and formulate solutions for this population based on nutritionally substitute foods. Being carried out in 3 stages, initial investigation, construction of concepts and planning of an action with nutritional guidance. According to the difficulties encountered in feeding this portion of the population, different preparations were carried out, with nutrients such as: omega-3, proteins, B vitamins, zinc, iron, potassium, magnesium, iodine and selenium. Which are also found in seafood. In order to avoid possible cross-contamination and ensure their nutritional intake in substitute foods. It was possible to conclude that seafood allergies do not present a significant interference in their quality of life, having a small nutritional impact, since through food there are other sources, requiring only some care on a daily basis due to the consequences of possible contamination.

Keywords: Food hypersensitivity, seafood, allergens, substitute nutrients.

1. Universidade Positivo, Acadêmica de Nutrição - Curitiba, PR, Brasil.
2. Universidade Positivo, Acadêmico de Gastronomia - Curitiba, PR, Brasil.
3. Universidade Positivo, Docente em Nutrição - Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 17/10/2021, aceito em: 11/12/2021.
Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):71-83.

Introdução

As alergias alimentares são uma resposta atípica do corpo, envolvendo o sistema imunológico, que identifica alimentos inócuos como se fossem agressores, que causariam mal ao organismo. A gravidade das reações alérgicas varia para cada indivíduo, podendo ir de uma reação leve até uma anafilática grave, a qual pode ser fatal, desenvolvendo-se em alguns minutos ou até duas horas após sua ingestão¹⁻².

A alergia alimentar (AA) pode ser mediada por imunoglobulinas E (IgE), que é a mais comum, os sintomas são imediatos com a possibilidade de ocorrer reação anafilática; pode ser também não mediada por IgE, isto é, mediada por células, ou por ambas, IgE e células³.

As manifestações clínicas podem ocorrer de diferentes formas, dependendo do tecido afetado. Elas vão desde manifestações cutâneas como urticária, eczema, sensação de formigamento na cavidade oral, coceira, edema, problemas respiratórios, cardiovasculares como diminuição da pressão arterial, perda de consciência, gastrointestinais como vômitos, diarreia, dores abdominais, até a reações anafiláticas. As manifestações clínicas da anafilaxia podem ser de intensidade leve, moderada ou grave, com potencialidade de ser fatal⁴.

Os alérgenos causadores de alergia alimentar são normalmente glicoproteínas relativamente resistentes à digestão e ao processo de cocção. Os alimentos mais comuns são: leite, ovos, trigo, castanhas, amendoins, peixes, frutos do mar e sementes¹⁻⁵.

Para apresentar uma reação alérgica, o indivíduo deverá ter tido algum contato com o alimento previamente, o que leva à sensibilização (formação de anticorpos sem reação clínica). Em determinadas situações esse contato não acontece por meio da ingestão. Essa sensibilização pode ocorrer por meio do contato com a pele (exemplos: produtos que contenham proteínas de alimentos em sua composição) ou até mesmo por meio do leite materno. No caso dos frutos do mar, eles podem ser ingeridos várias vezes antes desencadear respostas alérgicas, já os demais alimentos como o leite e ovo, geralmente não necessitam de um tempo prolongado de exposição para apresentar reações adversas⁶.

Os frutos do mar estão caracterizados dentre os alimentos que mais causam alergia alimentar⁷. Entre eles, pode-se citar os mariscos que são divididos entre crustáceos como lagosta, siris, caranguejos e camarões, e moluscos, como ostras, mexilhões, ca-

ramujos, polvos e lulas². A tropomiosina é a proteína reativa dos frutos do mar que causa aversão a esses alimentos, tendo 75% de risco de reatividade clínica, isto é, reações que ocorrem mesmo que certas proteínas não pertençam a uma mesma classificação taxonômica, podendo haver sequência de aminoácidos similares⁸.

Estudos recentes apontam que 15% dos indivíduos com alergia a frutos do mar podem reagir a vapores e fumaças produzidos durante o processo culinário. Isto ocorre porque durante o cozimento os frutos do mar liberam proteínas denominadas aminas, as quais podem causar reações alérgicas nas vias respiratórias⁸.

O aumento da prevalência das doenças alérgicas está em ascensão e afeta tanto crianças como adultos, e relatam que 25% da população mundial sofre com o problema, 1 a 2% dos adultos e 5 a 7% das crianças⁹.

Referente ao diagnóstico, o paciente é submetido a uma avaliação criteriosa, sendo esta avaliação caracterizada pela história clínica associada a dados de exame físico e podendo ser complementada a testes alérgicos. Estes testes podem ser *in vitro* ou *in vivo*. Nos testes *in vivo*, os métodos utilizados são o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (ou *prick test*), e os de provocação oral, os quais são o padrão ouro para o diagnóstico. Já os testes *in vitro* medem a IgE sérica específica⁸.

Atualmente, evitar o alérgeno se torna o único tratamento disponível e eficaz, dado que ainda não existe cura. Consequentemente, dietas de exclusão devem ser realizadas, e tratamentos de emergência para o caso de ingesta acidental. Com isso, é de extrema importância a garantia de que a ingestão de nutrientes não seja comprometida, assegurando o consumo de alimentos nutricionalmente equivalentes²⁻¹⁰.

Em decorrência a esses pressupostos, o objetivo desta pesquisa, por meio do projeto de extensão, é identificar os desafios expostos na alimentação de alérgicos a frutos do mar e formular soluções para essa população baseadas em alimentos nutricionalmente substitutos.

Materiais e métodos

A partir da disciplina de Saúde Única e Alimentação, realizou-se um projeto de extensão por alunos do curso de Nutrição e Gastronomia da Universidade Positivo, juntamente com o auxílio e supervisão das docentes.

As alergias, intolerâncias e restrições alimentares foram apresentadas pelas docentes como tema geral de início para o desenvolvimento dos estudos, cada grupo deveria optar por um deles e se aprofundar no assunto.

Diante disso, o presente estudo será desenvolvido de acordo com a alergia a frutos do mar, sendo expostos desafios e soluções para os portadores dessa hipersensibilidade.

As pesquisas realizadas para uma maior compreensão sobre o tema foram divididas em etapas, sendo: investigação inicial, construção de conceitos e planejamento de uma ação.

Na primeira etapa, investigação inicial, buscou-se de início uma análise de banco de dados com os seguintes descritores: *hipersensibilidade, frutos do mar, alergia alimentar, alérgenos, alimentação e crustáceos*. Com um conhecimento mais aprofundado sobre o assunto, os alunos desenvolveram uma entrevista estruturada com roteiro com a doutora e coordenadora do Departamento Científico de Alergia Alimentar da ASBAI – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (Anexo 1).

A segunda etapa, construção de conceitos, se baseou em um agrupamento das informações obtidas pelo banco de dados e pela entrevista. Com isso, obtiveram-se definições mais detalhadas sobre a doença e respostas às dificuldades encontradas no dia a dia pelos alérgicos a frutos do mar. Por fim, a terceira etapa, planejamento de uma ação, resultou na elaboração de receitas (Figuras 1 a 5) que possam contribuir principalmente na área nutricional, focando em nutrientes (ômega-3, proteínas, vitaminas do complexo B, zinco, ferro, potássio, magnésio, iodo e selênio) que compõem os frutos do mar, porém em outras preparações que possam ser ingeridas sem risco algum. Também foram elaboradas orientações nutricionais para os indivíduos que possuem essa alergia, com base nos resultados de todas as etapas descritas.

Resultados e discussão

Segundo a especialista entrevistada, após ser diagnosticado é fundamental que o alérgico seja orientado a respeito dos alimentos que deverá consumir para garantir o aporte nutricional adequado, especialmente quando peixes e frutos do mar são a base da alimentação, como ocorre em regiões litorâneas. A leitura de rótulos também deve ser considerada, se

tornando imprescindível pelos alérgicos, dado que segundo a RDC Nº 26/2015 é obrigatória a apresentação de alérgenos nos rótulos dos alimentos¹¹.

De acordo com a especialista, a contaminação cruzada ocorre quando alérgenos alimentares são transferidos acidentalmente de um alimento para outro, isso pode ocorrer em alguma das etapas de produção do alimento: preparo, embalagem, armazenamento e distribuição, tanto em ambiente domiciliar, como em lanchonetes e restaurantes. Assim, para alguns pacientes alérgicos, uma pequena quantidade do alimento pode ser suficiente para causar reações. Em ambiente doméstico, para evitar contatos indesejáveis, quem manipula os alimentos deve sempre lavar as mãos entre as preparações, higienizar as superfícies e os utensílios domésticos². Relata a entrevistada que para cozinhar deve-se sempre utilizar água limpa e óleo novo, evitando as reutilizações do mesmo. Também é recomendável que a secagem dos utensílios seja feita ao ar livre, evitando a utilização de panos. E, caso o alérgico não saiba como o alimento foi preparado, o ideal seria evitar o consumo, para assim não ter uma possível crise alérgica. Dessa forma, o tratamento consiste na eliminação do contato, inalação ou consumo do alimento envolvido¹².

Os frutos do mar têm como principal fonte o ômega-3. Com isso, opções de substituição para obtenção de ômega-3 incluem as sementes de linhaça, algas marinhas e as oleaginosas. Outros nutrientes, também presentes nos frutos do mar, como proteínas, vitaminas do complexo B, zinco, ferro, potássio, magnésio, iodo e selênio podem ser encontrados em carnes, ovos, frutas, oleaginosas e vegetais de cor verde escuro¹³.

Para indivíduos que necessitam de suplementação de EPA - ácido eicosapentaenoico e DHA - ácido docosahexaenoico (tipos de ômega-3 provenientes de óleo de peixes), a opção de substituição de suplementos são os provenientes de algas marinhas, expõe a entrevistada. Estudos indicam que o DHA pode, por exemplo, ser obtido a partir do consumo de produtos do mar, sendo peixes, crustáceos e, para alérgicos, algas, uma vez que esses alimentos constituem a principal fonte de ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) ômega-3¹⁴, os quais têm diversos benefícios, como o cuidado da saúde cardiovascular, mais especificamente com o ácido eicosapentaenoico¹⁵.

Fazer refeições fora de casa pode ser algo arriscado, devido à possível contaminação cruzada e a existência do alérgeno na preparação, os quais podem acarretar em uma reação alérgica inesperada¹⁰. Com

isso, um dos desafios e dificuldades existentes entre aqueles que são alérgicos a frutos do mar é o fato de que o alérgico pode vir a sentir receio em se alimentar em determinados lugares. Com isso, buscou-se por meio de outras preparações nutrientes substitutos aos frutos do mar.

Realizou-se cinco preparações ao todo, com as seguintes fontes nutricionais: ômega-3, proteínas, vitaminas do complexo B, zinco, ferro, potássio, magnésio, iodo e selênio, sendo dispostas em preparações que podem ser atribuídas ao café da manhã, lanche da manhã, almoço, café da tarde e jantar.

A primeira preparação (omelete com ovos, banana com castanha de caju ralada e leite integral) serviu como opção de café da manhã e foi desenvolvida com foco nos seguintes nutrientes: selênio, iodo, e magnésio. Nela, observou-se praticidade na preparação, além de ser de fácil alcance pelo valor acessível (Figura 1).

Os nutrientes escolhidos nessa preparação se basearam no relato da entrevistada, no qual a mesma expõe que os nutrientes mais comprometidos com a dieta de exclusão a frutos do mar incluem o iodo, que por sua vez, auxilia na proteção contra os efeitos tóxicos dos materiais radioativos, previne o bócio, estimula a produção de hormônios da glândula tireoide, queima gorduras em excesso e protege pele, cabelo e unhas¹⁶. A fonte de iodo desta preparação é destacada pelo o leite integral, tendo como recomendação diária 130 µg para adultos. Gestantes, no entanto, precisam consumir 220 µg/dia. A quantidade ideal de iodo para lactentes é de 90-135 µg diariamente¹⁷. Contudo, os frutos do mar também possuem em sua composição selênio, o qual destaca-se pela participação na síntese de hormônios tireoidianos, a ação antioxidante e o auxílio a enzimas que dependem dele para terem um bom funcionamento¹⁶. Sua principal fonte é a castanha de caju, e seu aporte alimentar diário para adultos no Brasil é de 34 µg/dia¹⁷. Por fim, o magnésio é necessário para a atividade hormonal do organismo e para a contração e o relaxamento dos músculos, incluindo o coração¹⁶. A indicação de consumo diário de magnésio para homens e mulheres adultos é de 260 mg, 220 mg/dia para gestantes, e 36 a 53 mg/dia para lactentes. Sua fonte é ofertada nesta preparação através do leite¹⁷.

Como lanche da manhã, a opção dada foi um creme de abacate com linhaça e banana, rico em ômega-3 e potássio (Figura 2).

Segundo estudo, os pescados têm a vantagem de fornecer ácidos graxos polissaturados e ômega-3 e 6, essenciais à saúde¹⁸. Diante dessa afirmação, optou-se por realizar uma preparação rica deste nutriente (ômega-3), que apresenta benefícios cardiovasculares para a saúde humana¹³. A recomendação mínima de ingestão adequada diária desse nutriente é de 250 mg/dia de EPA + DHA nos adultos¹⁹, além de potássio, importante contribuinte para o metabolismo e síntese das proteínas e do glicogênio que pode ser encontrado em frutos do mar e em frutas como a banana, utilizada nessa preparação¹⁶. Sua ingestão adequada para adultos é de 3.500 mg/dia¹⁷.

Para o almoço preparou-se um prato à base de lombo de porco assado com creme de espinafre e batatas e cenouras assadas (Figura 3). Este prato é rico principalmente em proteína, ferro e vitaminas do complexo B, em especial vitamina B2 (riboflavina), a qual atua na formação das hemácias, e a B12 (cobalamina), que garante o metabolismo celular, especialmente as células do trato gastrointestinal, da medula óssea e do tecido nervoso²⁰. Dado que, é exposto que carnes e pescados constituem boas fontes de vitamina B12²¹. A recomendação diária de Cobalamina é de 1,5-2,4 µg para adultos e 0,7-1,2 µg para crianças²². Já no caso da Riboflavina, é recomendado o consumo de 1,1-1,6 mg/dia para adultos e 0,4-0,6 mg/dia para crianças¹⁷.

Para o café da tarde, executou-se uma preparação com foco em zinco. Para a sua realização foram utilizados os seguintes insumos: pão integral, queijo minas, gema de ovo e chá-preto. O zinco, por sua vez, possui diversos benefícios, entre eles se destacam a defesa antioxidante, crescimento, desenvolvimento, essencial para estruturas proteicas e aumento, complemento e estimulante à resistência do sistema imunológico. Mariscos, ostras, carnes vermelhas, fígado, miúdos, ovos, nozes e leguminosas são considerados as melhores fontes de zinco²⁰. Seu aporte diário para adultos é de 7 mg/dia, o consumo diário para lactentes deve ser de 2,8-4,1 mg/dia, e para gestantes 11 mg/dia¹⁷ (Figura 4).

Para o jantar, realizou-se uma receita com alimentos práticos e acessíveis: filé de fígado, manteiga, brócolis, cenoura e arroz integral, tendo como principal foco a proteína de origem animal e ferro, se tornando uma refeição bastante nutritiva, rica em nutrientes necessários para o bom funcionamento do organismo²³ (Figura 5). O ferro é reconhecido pelo transporte de oxigênio para todas as células¹⁶, sua

fonte nessa receita é identificada através do fígado, e seu requerimento diário para adultos é de 14 mg, para lactentes o valor diário é de 0,27-9 mg, já as gestantes devem ter seu aporte de 27 mg/dia¹⁷. No caso da proteína, sua ingestão recomendada diária é de 10 a 15 por cento no valor total da dieta²⁴. Ela por sua vez, desempenha funções de transporte de substâncias pelo sangue, formação de tecidos, enzimas, hormônios, neurotransmissores e anticorpos, participam do equilíbrio ácido-base, mantêm o equilíbrio ideal de líquido nos tecidos corporais, atuam como fonte de energia no ciclo de Krebs e são responsáveis pela contração muscular²⁵. As fontes proteicas que melhor atendem a estas características são aquelas de origem animal: carnes, ovos, leite e derivados²⁶⁻²⁷. Diante disso, vem a escolha de substituir os frutos do mar por outra carne, no caso desta preparação, o fígado.

Ante o exposto, as orientações nutricionais levantadas de acordo com a entrevista e os bancos de dados revelam que para que o alérgico possa conviver melhor com essa hipersensibilidade, deverá evitar a ingestão dos frutos do mar, além do cuidado a ser tomado ao se alimentar fora de casa, devido à contaminação cruzada que pode ocorrer em frituras, utensílios e superfícies durante a preparação.

As fontes substitutas citadas acima caracterizam a facilidade em se alimentar corretamente com nutrientes presentes nos frutos do mar, porém em outras preparações, resultando na obtenção das recomendações diárias de cada nutriente.

Considerações finais

De acordo com o estudo apresentado por meio do projeto de extensão, conclui-se que as alergias alimentares, em especial a dos frutos do mar, possuem alguns desafios relacionados à alimentação. Com o histórico de pesquisas e a entrevista realizada, foi possível concretizar e identificar maneiras para o auxílio a este público, apresentando preparações nutricionalmente balanceadas, saborosas, com micro e macronutrientes substitutos aos frutos do mar, e também acessíveis às mais diversas classes econômicas.

Dessa forma, torna-se evidente o fato de que alérgicos a frutos do mar não apresentam uma interferência nutricional significativa em sua qualidade de vida, visto que por meio da alimentação existem outras fontes dos principais nutrientes desse grupo. Porém, essa é uma alergia que não tem cura, devendo ser tratada, evitando a ingestão do alérgeno e todas as possíveis situações de contaminação cruzada.

Anexo 1

Entrevista estruturada com roteiro com a doutora e coordenadora do Departamento Científico de Alergia Alimentar da ASBAI – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

- 1. Um dos impasses encontrados pelos alérgicos a frutos do mar seria a dificuldade em achar um local em que não ocorra a contaminação cruzada, visto que muitos deles utilizam, por exemplo, o mesmo óleo nas frituras. Diante disso, a pessoa pode se sentir insegura em se alimentar fora de casa e optando por fazer sua própria comida. No seu ponto de vista, qual seria a solução para estes casos?**

Dra.: O contato cruzado ocorre quando alérgenos alimentares são transferidos acidentalmente de um alimento para outro. Isso pode ocorrer em alguma das etapas de produção do alimento: preparo, embalagem, armazenamento e distribuição, tanto em ambiente domiciliar, como em lanchonetes e restaurantes.

Para alguns pacientes alérgicos, uma pequena quantidade do alimento pode ser suficiente para causar reações. Em ambiente doméstico, para evitar contatos indesejáveis, quem manipula a comida deve sempre lavar as mãos entre a preparação de diferentes alimentos e higienizar as superfícies e os utensílios domésticos. Para cozinhar deve sempre utilizar água limpa e óleo novo. Também é recomendável que a secagem dos utensílios seja feita ao ar livre, evitando a utilização de panos.

Quando não souber como o alimento foi elaborado, evitar o consumo. Embora existam estudos que tentam definir para cada alérgeno qual seria a dose mínima capaz de induzir uma reação alérgica, isso varia de indivíduo para indivíduo e, até mesmo, num mesmo indivíduo a depender da condição clínica.

Anexo 1 (continuação)

Entrevista estruturada com roteiro com a doutora e coordenadora do Departamento Científico de Alergia Alimentar da ASBAI – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

2. Os frutos do mar são ótimas fontes de vitaminas do complexo B e de minerais. Porém, os alérgicos aos alimentos em questão acabam não podendo ingerir certos suplementos dos compostos existentes nos frutos do mar, como o ômega-3. Com isso, qual seria a solução para que eles não tenham nenhum tipo de carência nutricional?

Dra.: Os nutrientes mais comprometidos com a dieta de exclusão a frutos do mar são o ômega-3 e o iodo. Opções de substitutos para a obtenção de ômega-3 incluem as sementes de linhaça e as oleaginosas. Algas marinhas também são boas fontes de ômega-3.

O iodo é adicionado ao sal de cozinha iodado. Algas, leite e ovos são outras fontes de iodo.

Outros nutrientes, também presentes nos frutos do mar, como proteínas e vitamina B12, podem ser facilmente obtidos por outros alimentos de origem animal, como carnes e ovos.

Para indivíduos que necessitam de suplementação de EPA e DHA (tipos de ômega-3, provenientes de óleo de peixes), a opção de substituição de suplementos são os provenientes de algas marinhas (suplemento vegano).

3. Ao ser diagnosticado com alergia a frutos do mar, além da pessoa não poder mais ingerir esses alimentos, quais as demais precauções a serem tomadas?

Dra.: É fundamental que o paciente seja orientado a respeito dos alimentos que deverá consumir para garantir aporte nutricional adequado, especialmente quando peixes e frutos do mar são a base da alimentação, como ocorre em regiões litorâneas. Na dieta de restrição de peixes, a suplementação de ácidos graxos ômega-3 de origem vegetal deve ser considerada.

A leitura cuidadosa dos rótulos também deve ser realizada. Por exemplo, molho inglês pode conter anchova, não devendo ser consumido por pacientes que têm alergia a peixes.

4. No caso de reações alérgicas mais graves, que incluam anafilaxia. Quais os cuidados no tratamento? E em quais situações são prescritas a caneta de adrenalina?

Dra.: A anafilaxia é uma reação grave, potencialmente fatal, que requer tratamento emergencial. Planos de tratamentos de emergência para anafilaxia, com descrição de sinais e sintomas de reações alérgicas e indicações para o uso de medicamentos de emergência, devem ser fornecidos ao paciente. Prescrições para adrenalina autoinjatora e treinamento sobre como os dispositivos devem ser utilizados deverão ser disponibilizados a todos os pacientes anafiláticos. Revisões constantes das orientações e treinamentos deverão ser realizadas.

No caso das alergias a mariscos, a adrenalina autoinjatora deve sempre ser prescrita pelo potencial de gravidade das reações. É a droga mais importante no tratamento da anafilaxia, devendo ser administrada prontamente todas as vezes que se fizer necessária.

5. Para uma pessoa que ama frutos do mar mas acabou se tornando alérgico com o tempo, as dificuldades encontradas são as mais diversas, como a falta do sabor e textura, que são característicos. Em sua opinião, existem alimentos que possam substituir essas propriedades sensoriais que os frutos do mar trazem?

Dra.: O sabor e textura característicos dos frutos do mar não são encontrados em alimentos *in natura* de outros grupos alimentares, infelizmente.

Indivíduos com alergia a frutos do mar raramente são alérgicos a todos os frutos do mar. Por exemplo, pessoas com alergia a peixe podem ser tolerantes a mariscos e, igualmente, aqueles que são alérgicos a crustáceos podem tolerar peixe. Orientação profissional é necessária para determinar quais alimentos são seguros para cada indivíduo.

6. Como muitos pacientes gostariam de poder voltar a consumir os frutos do mar, existe alguma forma específica deles adquirirem a tolerância novamente?

Dra.: Até o momento, evitar o alérgeno do marisco é o único tratamento disponível. A pesquisa em imunoterapia com crustáceos tem se concentrado no desenvolvimento de variantes hipoalergênicas da tropomiosina. Nenhum ensaio clínico de imunoterapia com crustáceos foi descrito até agora.

Ficha técnica									
<p>Nome da receita: Omelete de dois ovos com fio de azeite. Copo de leite integral. Banana cortada com castanha de caju ralada em cima.</p>									
<p>Utensílios e equipamentos: frigideira, faca, copo, xícara, garfo, espátula, balança e prato.</p>			<p>Tempo: 10 min</p>						
Ingredientes	Quantidade em medida caseira	Quantidade em gramas ou mililitros	Custo R\$						
Ovos médios	2 unidades	65 g	0,80						
Banana média	2 unidades	75 g	0,89						
Castanha de caju	4 unidades	2,5 g	0,90						
Copo de leite	1 copo	250 mL	0,82						
Sal	2 pitadas	1 g	0,10						
<p>Modo de preparo:</p> <ol style="list-style-type: none"> Bata os ovos e o sal até ficar homogêneo. Em seguida, despeje na frigideira quente. Corte as bananas e rale ou pique as castanhas por cima delas. Sirva um copo médio (250 mL) de leite. 									
<p>Rendimento total gramas: 538 g</p>					<p>Rendimento porção gramas: 538 g</p>				
Informação nutricional									
CHO (g)	PTN (g)	LIP (g)	Fibra (g)	Ca (mg)	Fe (mg)	Na (mg)	Selênio (µg)	Iodo (µg)	Magnésio (mg)
1,28	14,35	27,64	0	57,72	1,37	0	42,24	72	11,58
34,26	1,64	0,5	3,9	7,5	0,39	0	1,5	3	40,5
2,62	1,22	3,71	0,24	3,6	0,48	0	1,87	9	20,8
11,31	8,05	8,13	0	282,62	0,08	0	9,26	40	20,8
0	0	0	0	0	0	461,2	0	0	0
Total g	Total g	Total g	Total g	Total mg	Total mg	Total mg	Total g	Total g	Total
49,46	25,26	39,97	4,14	351,44	2,31	461,2	12,45	11,8	1.083,6
Kcal	Kcal	Kcal							
197,84	101,04	359,73							
<p>Valor calórico total: 644 Kcal</p>					<p>Valor calórico porção: 644 Kcal</p>				
<p>Custo total: R\$ 3,51</p>					<p>Custo da porção: R\$ 3,51</p>				

Figura 1
Primeira preparação

Ficha técnica									
<p>Nome da receita: Creme de abacate com linhaça.</p>									
<p>Utensílios e equipamentos: liquidificador, faca, colher, espremedor, copo medidor, tigela e balança.</p>			<p>Tempo: 10 min</p>						
Ingredientes	Quantidade em medida caseira	Quantidade em gramas ou mililitros		Custo R\$					
Abacate médio	1 unidade	400 g		5,98					
Banana média ou grande	1 unidade	150 g		0,50					
Suco de limão	½ unidade	15 mL		0,30					
Copo de água	½ copo	100 mL		0,40					
Linhaça	2 colheres de sopa	18 g		0,50					
Torrada integral	3 unidades	20 g		0,78					
<p>Modo de preparo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bata no liquidificador o abacate, a banana e o suco de limão. 2. Despeje a água aos poucos, sem parar de bater, até que fique homogêneo. 3. Despeje em uma tigela e salpique a linhaça. 4. Sirva gelado em torradas. 									
<p>Rendimento total: 500 g (creme)</p>					<p>Rendimento porção: 25 g (do creme com a torrada)</p>				
Informação nutricional									
CHO (g)	PTN (g)	LIP (g)	Fibra (g)	Ca (mg)	Fe (mg)	Na (mg)	Gordura monoinsaturada (g)	Gordura poli-insaturada (g)	Potássio (mg)
30,15	6,20	41,98	31,57	39,58	1,03	0	21,5	7	1.031,28
30,30	1,29	0,22	1,37	3,74	0,26	0	0	0	295,23
0,84	0,04	0,01	0,04	1,4	0,01	0,2	0	0	11,7
7,80	2,54	5,81	6,03	38,07	0,85	1,56	1,28	0,76	156,47
14,67	2,67	0,67	1,33	0	6,07	83,33	0	0	0
Total g	Total g	Total g	Total g	Total mg	Total mg	Total g	Total g	Total g	Total mg
83,76	12,74	48,69	40,34	82,79	8,22	84,89	22,78	7,76	1.494,68
Kcal	Kcal	Kcal							
335,04	50,96	438,21							
<p>Valor calórico total: 760 Kcal</p>					<p>Valor calórico porção: 28 Kcal</p>				
<p>Custo total: R\$ 8,46</p>					<p>Custo da porção: R\$ 0,31</p>				
<p>Observações: para que fique mais saboroso, o abacate deve estar bem maduro. Se preferir, adicione uma pequena quantidade de açúcar mascavo.</p>									

Figura 2
Segunda preparação

Ficha técnica

Nome da receita:

Lombo de porco assado com batatas e cenoura com creme de espinafre.

**Utensílios e equipamentos:**

liquidificador, faca, colher, espremedor, copo medidor, tigela, assadeira, panela, espátula de silicone, ralador, peneira, balança, concha, papel alumínio e balança.

Tempo: 2h40min

Rendimento:
10 porções

Ingredientes	Quantidade em medida caseira	Quantidade em gramas ou mililitros	Custo R\$
Lombo de porco	1 peça	1,5 kg	40,30
Batatas grandes	5 unidades	1,1 kg	2,98
Cenouras grandes	3 unidades	795 g	1,58
Água	2 ½ xícaras	500 mL	0,00
Suco de laranja	1 xícara	200 mL	2,00
Azeite de oliva	½ xícara	100 mL	5,50
Cebola média	1 unidade	100 g	0,40
Cabeça de alho	1 unidade	50 g	1,00
Sal (a gosto)	2 ½ colheres de sopa rasas	50 g	0,09
Alecrim (a gosto)	2 pitadas	2 g	0,78
Pimenta do reino (a gosto)	2 pitadas	5 g	0,65
Espinafre	1 maço	100 g	3,00
Parmesão	1 xícara	200 g	19,00
Farinha	½ colher de sopa	50 g	0,18
Manteiga	½ colher de sopa	50 g	2,60
Leite	5 xícaras	1 L	3,10

Modo de preparo:*Lombo de porco assado*

1. Misturar o suco de laranja, azeite de oliva, cebola, alho, pimenta, sal e a água no liquidificador.
2. Com o auxílio de uma faca, fazer furos no lombo para que o tempero possa penetrar na peça.
3. Colocar a peça de lombo dentro de um saco plástico e adicionar o molho.
4. Deixar marinando durante 24h.
5. Depois de marinar, corte as batatas e as cenouras em pedaços grandes e tempere com um fio de azeite, sal e alecrim.
6. Passe o lombo já marinado para uma assadeira, adicione as batatas e 5 conchas de molho da marinada.
7. Cubra a peça com papel alumínio (lado brilhante para baixo), e coloque para assar durante 2 horas a 200 °C.
8. Depois de 2 horas, retire o papel alumínio do lombo e deixe no forno até dourar o lombo e os legumes.
9. Enquanto o lombo e os legumes douram, regue o lombo para que ele fique suculento.
10. Depois de retirar do forno, deixe reservado enquanto prepara o creme de espinafre.

Creme de espinafre

1. Comece separando as folhas de espinafre e ralando o queijo parmesão.
2. Em uma panela, adicione manteiga e as folhas de espinafre até a borda da panela, retire e reserve quando as folhas estiverem murchas.
3. Em uma outra panela, adicione 50 g de manteiga e peneire 50 g de farinha, misture até sentir cheiro de pipoca, depois acrescente o leite e misture até virar um creme.
4. Em seguida desligue o fogo e adicione pimenta, sal e o queijo, misture até que tudo fique homogêneo e adicione o espinafre.
5. Por fim, sirva junto com lombo e os legumes.

Rendimento total gramas: 3.900 g

Rendimento porção gramas: 390 g

Figura 3

Terceira preparação

Informação nutricional							
CHO (g)	PTN (g)	LIP (g)	Fibra (g)	Ca (mg)	Fe (mg)	Na (mg)	Vitaminas do complexo B: Vitamina B2 (mg)
0	536	96	1,7	296,7	6,9	583,8	1,05
131,3	12,8	0	14,7	38,7	2,1	25,2	0
60,9	10,5	1,4	25,7	179,2	1,4	26,5	0
15,1	1,5	0,1	0	14,7	0	0	0
0	0	12	0	1	0,6	2	0
9	1,1	0,1	1,7	23	0,2	4	0
12	3,5	0,1	2,4	6,8	0,4	2,7	0
0	0	0	0	12	0,1	19,37	0
2,6	2,86	0,2	2,2	97,5	0,4	17,1	16,1
3,3	71,1	67,1	0,5	1.983,9	1,1	3.688,2	0
37,6	4,9	0,7	1,2	8,9	0,5	0,4	0
0,05	0,45	81	0	24	0	11	0
50	30	20	0	1.150	0	690	2,4
Total g	Total g	Total g	Total g	Total mg	Total mg	Total mg	Total mg
321,65	674,71	278,6	50,1	3.836,4	13,2	5.070,27	19,55
Kcal	Kcal	Kcal					
1.286,6	2.698,84	2.507,4					
Valor calórico total: 7.221,1 Kcal				Valor calórico porção: 722,11 Kcal			
Custo total: R\$ 83,16				Custo da porção: R\$ 8,24			

Figura 3 (continuação)
Terceira preparação

Ficha técnica							
<p>Nome da receita: Pão integral com queijo branco e gema e chá preto.</p>							
<p>Utensílios e equipamentos: frigideira, faca, colher, xícara, prato e balança.</p>	<p>Tempo: 15 min</p>	<p>Rendimento: 1 porção</p>					
Ingredientes	Quantidade em medida caseira	Quantidade em gramas ou mililitros	Custo R\$				
Pão de forma integral	2 fatias	44 g	0,88				
Queijo minas frescal	2 fatias	40 g	1,71				
Gema do ovo de galinha	2 unidades	42 g	0,80				
Chá preto	1 copo	165 mL	0,33				
<p>Modo de preparo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fritar a gema do ovo em frigideira antiaderente. 2. Colocar a água quente na xícara e adicionar o chá. 3. Adicionar as fatias de queijo no pão integral e logo após a gema. 4. Servir. 							
Rendimento total gramas: 291 g		Rendimento porção gramas: 291 g					
Informação nutricional							
CHO (g)	PTN (g)	LIP (g)	Fibra (g)	Ca (mg)	Fe (mg)	Na (mg)	Zinco (mg)
20,63	4,13	0	2,75	105,88	0,92	233,75	0
1,16	5,68	7,24	0	579	0	0	0
0,75	7,06	12,98	0	57,54	1,48	18,06	1,31
0	0	0	0	0	0	0	0
Total g	Total g	Total g	Total g	Total mg	Total mg	Total mg	Total mg
22,54	16,87	20,22	2,75	742,42	18,98	251,81	1,31
Kcal	Kcal	Kcal					
90,16	67,48	181,98					
Valor calórico total: 339,62 Kcal				Valor calórico porção: 339,62 Kcal			
Custo total: R\$ 3,72				Custo da porção: R\$ 3,72			

Figura 4
Quarta preparação

Ficha técnica

Nome da receita:

Fígado com cenoura e brócolis na manteiga e arroz.

Utensílios e equipamentos:

faca, balança, prato, colher, panelas, fogão e frigideira.

Tempo: 30 min**Rendimento:**
1 porção

Ingredientes	Quantidade em medida caseira	Quantidade em gramas ou mililitros	Custo R\$
Fígado de boi	1 fatia	120 g	1,91
Cenoura refogada	4 colheres sopa	60 g	0,45
Brócolis refogado	1 xícara chá	80 g	0,44
Arroz cozido	3 colheres sopa	100 g	0,58
Manteiga sem sal	1 colher chá	8 g	0,41

Modo de preparo:

1. Cozinhe o arroz.
2. Grelhar o filé de fígado.
3. Refogue a cenoura e o brócolis na manteiga.
4. Coloque no prato e sirva.

Rendimento total gramas: 360 g**Rendimento porção gramas:** 360 g

Informação nutricional

CHO (g)	PTN (g)	LIP (g)	Fibra (g)	Ca (mg)	Fe (mg)	Na (mg)	Gordura monoinsaturada (g)	Gordura poli-insaturada (g)	Vitamina A (µg)
5,04	35,83	10,81	0	6,67	6,95	98,63	2,64	1,32	17.488,8
4,78	0,44	1,90	1,75	17,46	0,2	33,76	0,42	1,09	0
5,74	1,90	2,66	2,64	32	0,54	32,8	0,58	1,49	0
25,47	2,32	1,18	0,49	12,43	1,37	275,87	0,29	0,62	0
0	0,07	6,49	0	1,88	0,01	0,88	1,95	0,24	60,32
Total g	Total g	Total g	Total g	Total mg	Total mg	Total mg	Total g	Total g	Total µg
41,03	40,56	23,04	4,88	70,44	9,07	441,94	5,88	4,76	17.549,12
Kcal	Kcal	Kcal							
164,12	162,24	207,36							
Valor calórico total: 533,72 Kcal						Valor calórico porção: 533,72 Kcal			
Custo total: R\$ 3,79						Custo da porção: R\$ 3,79			

Figura 5

Quinta preparação

Referências

- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Food Allergy and Anaphylaxis Public Declaration [Internet]. EAACI; 2012. Disponível em: <https://dgaki.de/wp-content/uploads/2014/04/FoodAllergyAnaphylaxisPublicDeclarationCombined.pdf>
- Nunes M, Barros R, Moreira P, Moreira A, Almeida MM. Alergia Alimentar. Portugal: Ministério da Educação e Ciência, Ministério da Saúde; 2012. p. 22.
- Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011 Mar;121(3):827-35.
- Ventura AKRM. Identificação de proteínas IgE-reativas do camarão sete-barbas (*Xiphopenaeus kroyeri*) [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.
- Hodge L, Swain A, Faulkner-Hogg K. Food allergy and intolerance. *Aust Fam Physician*. 2009;38(9):705-7.
- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Alergia Alimentar em 6 perguntas e respostas [site na Internet]. Disponível em: <https://asbai.org.br/alerxia-alimentar-em-6-perguntas-e-respostas-2/>. Acessado em: 15/10/2021.
- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Frutos do mar estão entre os alimentos que mais causam alergias [site na Internet]. Disponível em: <http://sbai.org.br/seciao.asp?s=105&id=1046>. Acessado em: 15/10/2021.
- Ramos REM, Lyra NRS, de Oliveira CM. Alergia alimentar: reações e métodos diagnósticos. *J Manag Prim Health Care* [Internet]. 2013;4(2):54-63.
- Giangrieco I, Rafaiani C, Liso M, Palazzo P, Pomponi D, Tuppo L, et al. Allergens in allergy diagnosis: a glimpse at emerging new concepts and methodologies. *Transl Med UniSa*. 2012;4:27-33.
- Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy*. 2010 Aug;65(8):933-45.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 26, jul. 2015. Brasília. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0026_26_06_2015.pdf.
- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Alergia Alimentar – perguntas e respostas [site na Internet]. Disponível em: <https://asbai.org.br/alerxia-alimentar-perguntas-e-respostas/>. Acessado em: 15/10/2021.
- Vaz DSS, Guerra FMRM, Gomes CF, Simão ANC, Martins Junior J. A importância do ômega-3 para a saúde humana: um estudo de revisão. *Uningá Review Journal*. 2014;20(2):48-54.
- Valenzuela B Alfonso, Nieto K Susana. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Rev chil pediatr*. [Internet]. 2003;74(2):149-57. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062003000200002>.
- Mancini Filho J. Ácidos graxos ômega-3: propriedades funcionais. *Rev do Farmacêutico* [Internet]. 2015;121. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/revista/474-revista-121/6588-revista-do-farmacutico-121-acidos-graxos-omega-3.html>. Acessado em: 15/10/2021.
- Fani M. A importância dos minerais na alimentação. *Rev Aditivos Ingredientes*. 2015;117:30-41. Disponível em: https://funcionaisnutraceuticos.com.br/upload_arquivos/201612/2016120406819001481553160.pdf.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 269, regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada de proteína, vitaminas e minerais. Set. 2005. Brasília. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/rdc0269_22_09_2005.html. Acessado em: 15/10/2021.
- Costa CITS. Alergia a peixe [dissertação]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2018. Disponível em: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/82151/1/Alergia%20a%20Peixe%2C%20In%C3%AAs%20Costa.pdf>. Acessado em: 15/10/2021.
- Magalhães DMO. Avaliação da ingestão de ácidos gordos polissaturados ômega-3 numa amostra de grávidas [dissertação]. Porto: Universidade do Porto, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação; 2017. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/302971567.pdf>. Acessado em: 15/10/2021.
- Sociedade de Pediatria de São Paulo, Departamentos Científicos de Nutrição e de Suporte Nutricional. Nutrição adequada e proteção do sistema imunológico na época da COVID-19 [Internet]. São Paulo; 2020. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/2020/05/08/nutricao-adequada-e-protexao-do-sistema-imunologico-na-epoca-da-covid-19/>. Acessado em: 15/10/2021.
- Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. 9ª ed. Vol. 1. Barueri, SP: Manole; 2002. p. 2122.
- Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMA. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr Campinas*. 2006;19(6):741-60.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira. 2ª ed., 2014. Brasília. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf. Acessado em: 15/10/2021.
- Organização Mundial da Saúde [internet]. FAO/WHO iniciam um relatório pericial sobre dieta alimentar, nutrição e prevenção de doenças crônicas [Comunicado de imprensa] Abril, 2003. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/pressrelease32_pt.pdf. Acessado em: 15/10/2021.
- Prim A, Voltolini C, Moretti CJ, Chiarelli G, Liberali R, Coutinho VF. Consumo de alimentos (proteína animal) de homens e mulheres no Vale do Itajaí, SC. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. 2020;14(2):33-42.
- Haraguchi FK, Abreu wc, de Paula H. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. *Rev de Nutr*. 2006;19(4):479-88.
- Alemán O, del Carmen E, Romero C, Jim A, Argueta O, Lastenia I, et al. Efectos de la ingesta de maíz de alta calidad de proteína (QPM) versus maíz convencional em el crecimiento y la morbilidad de niños nicaragüenses desnutridos de 1 a 5 de edad. *Arq Lat Am de Nut*. 2008;58(4):377-85.

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

Correspondência:
 Maria Jaqueline Nenevê
 E-mail: jaquelineneve@hotmail.com



Infecções graves por SARS-CoV-2 com uso de tocilizumabe

Severe infections by SARS-CoV-2 with the use of tocilizumab

Albervania Reis Paulino¹, Anne Caroline Matos dos Santos², Rubenrhaone Alberto Paulino², João Salviano Rosa Neto², Matheus Alves Jordão², Pedro Stefano França², Cecília Guimarães Barcelos³, Renan Almeida e Silva⁴, Webert Fernando Reis⁵

RESUMO

O SARS-CoV-2 é causador da doença infecciosa COVID-19. A infecção estimula o sistema imunológico a produzir citocinas pró-inflamatórias. A principal citocina envolvida é a IL-6, e está ligada à gravidade da doença. Devido à associação dos altos níveis de IL-6 com a mortalidade na COVID-19, investiga-se sobre o uso de tocilizumabe (TCZ), um anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6 humana. O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia do uso do TCZ em pacientes com COVID-19 grave. As buscas foram feitas através das bases de dados Science Direct e PubMed em setembro de 2021. Foram incluídos os ensaios clínicos randomizados com pacientes em um único estágio de COVID-19, casos graves e sem restrição de idade, os quais receberam o TCZ como medicação de intervenção combinado a tratamentos protocolados por cada hospital e associado a corticosteroides. A análise desses estudos demonstrou resultados significativos sobre o uso de TCZ em casos severos de COVID-19. O uso de TCZ associado a glicocorticoides levou a uma redução no índice de mortalidade e de submissão a ventilações mecânicas e a uma melhora expressiva em relação à escala "WHO-endorsed 7-point ordinal scale". Entretanto, não houve melhora relevante quanto ao uso do TCZ de maneira isolada.

Descritores: COVID-19, anticorpos monoclonais, Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 causes the COVID-19 infectious disease that affects the respiratory tract. From the beginning of the infection, the immune system starts to produce pro-inflammatory cytokines and chemokines. The main cytokine involved is IL-6 and is linked to the severity and prognosis of the disease, as it provokes a storm of cytokines and severe inflammatory responses. Due to the association of high levels of IL-6 with severity and mortality in COVID-19, the use of Tocilizumab (TCZ), a humanized anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody, which binds to IL receptors, is being investigated. -6 and blocks intracellular signaling reducing cytokine storm and hyperinflammatory state. The aim of this review is to assess the effectiveness of using TCZ in the treatment of patients with severe COVID-19. Searches were performed using the Science Direct and PubMed databases in May 2021. Randomized clinical trials with patients in a single stage of COVID-19, severe cases and without age restriction, who received TCZ as medication for treatment, were included. Intervention was combined with treatments protocolled by each hospital and associated with corticosteroids. The analysis of these studies showed significant results regarding the use of TCZ in severe cases of COVID-19. The use of TCZ associated with glucocorticoids led to a reduction in the rate of mortality and compliance with mechanical ventilation and a significant improvement in relation to the "WHO-endorsed 7-point ordinal scale". However, there was no evidence of relevant improvement when using TCZ alone.

Keywords: COVID-19, monoclonal antibodies, Systemic Inflammatory Response Syndrome.

1. Instituto de Pesquisa e Ensino Médico, Pós-Graduação em Alergia e Imunologia - Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Centro Universitário Atenas, Medicina - Paracatu, MG, Brasil.
3. Universidade Estadual de Goiás, Medicina - Itumbiara, GO, Brasil.
4. Universidade Federal dos Vales Jequitinhonha e Mucuri, Medicina - Diamantina, MG, Brasil.
5. Maranata Serviços Médicos, Pesquisa em Saúde - São Bernardo do Campo, SP, Brasil.

Submetido em: 28/08/2021, aceito em: 18/12/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):84-90.

Introdução

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) é causador da doença infecciosa COVID-19, que se iniciou na cidade de Wuhan, China, em novembro de 2019 e se espalhou por todo o mundo¹.

Até o momento há o registro de sete tipos de coronavírus, dos quais quatro estão relacionados a resfriados comuns, que infectam somente o trato respiratório superior. Já os outros três (SARS-CoV, MARS-CoV e SARS-CoV-2) são responsáveis por infecções mais agressivas, afetando o trato respiratório inferior e podendo evoluir para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), extremamente grave¹.

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA pertencente ao grupo β -coronavírus, que age diretamente nos receptores de ACE-2 dos humanos. Para que isso ocorra, uma proteína pico (proteína S) se projeta como um envelope viral que se liga ao receptor ACE-2, fazendo com que o genoma viral entre na célula e inicie, dessa forma, a infecção COVID-19. O fato de os receptores ACE-2 estarem presentes principalmente nas células epiteliais alveolares explica a ação mais agressiva do vírus no trato respiratório inferior. No entanto, tais receptores também são expressos na superfície de células do coração, endotélio vascular, trato gastrointestinal e rins¹.

A partir do início da infecção, o sistema imunológico inato é ativado e começa a produzir e liberar citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α e outras quimiocinas, que aumentam as respostas inflamatórias. No caso da COVID-19, as respostas inflamatórias são exacerbadas, causando o que se chama de tempestade de citocinas. Essa resposta inflamatória excessiva provoca diversas anormalidades no organismo humano, como anormalidades de coagulação, desenvolvimento de oxidação excessiva, transição de permeabilidade mitocondrial e falha do sistema imunológico. Essa condição causa distúrbios do sistema nervoso central, insuficiência renal, insuficiência hepática e, finalmente, insuficiência de múltiplos órgãos¹.

Estudos do perfil imunológico de pacientes com COVID-19 grave demonstram que há um número elevado de linfócitos T e monócitos ativados. Essas células de defesa são responsáveis por sintetizar citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-12 (IL-12). As pesquisas evidenciam que, nessa patogênese, a principal citocina envolvida é a IL-6, a qual

está diretamente ligada à gravidade e ao prognóstico da doença, pois provoca uma tempestade de citocinas e respostas inflamatórias graves nos pulmões e em outros órgãos e tecidos².

O receptor de IL-6 possui duas apresentações: receptor de IL-6 ligado à membrana (mIL-6R), e receptor de IL-6 solúvel (sIL-6R). Há ligação da IL-6 com sIL-6R para formação de um complexo, o qual se acopla à proteína transmembrana gp130 para que ocorra a transdução de sinal e a função pró-inflamatória seja realizada². A IL-6 ligada ao seu receptor, ao gerar essa tempestade de citocinas, pode agravar o distúrbio imunológico e, assim, impedir o processo de hematose, o que possibilita a ocorrência de uma vasta gama de disfunções, desde uma insuficiência respiratória a uma falha cardiovascular e à disfunção de vários órgãos, contribuindo, então, para a mortalidade de pacientes graves com COVID-19³.

Essa tempestade pode ser controlada através de anticorpos monoclonais que agem sobre a via da IL-6, já que conseguem se ligar ao sIL-6R e ao mIL-6R, impedindo, assim, essa transdução de sinal². Devido a essa associação dos altos níveis de IL-6 com a gravidade e mortalidade na COVID-19, investiga-se sobre o uso de tocilizumabe (TCZ), que é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG1, usado no tratamento de artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e arterite de células gigantes⁴. Esse medicamento se liga aos receptores da IL-6 e bloqueia a sinalização intracelular permeada pelos complexos sIL-6R e mIL-6R², havendo, assim, a possibilidade de redução da tempestade de citocinas e, conseqüentemente, do estado hiperinflamatório.

O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia do uso do tocilizumabe no tratamento de pacientes com COVID-19 grave.

Método

Foram realizadas estratégias de busca para estudos publicados do tipo ensaios clínicos randomizados para tal revisão narrativa. Os mesmos investigavam a eficácia do uso do anticorpo monoclonal tocilizumabe como terapia para casos graves de COVID-19, ou seja, uso como terapia adicional à terapia convencional de centros médicos. As buscas foram feitas através de pesquisas nas seguintes bases de dados: Science Direct e PubMed em setembro de 2021, sem haver nenhuma restrição de datas ou de idio-

mas. A estratégia de busca usada foi: (“Coronavirus Infections” OR “COVID-19”) AND (Tocilizumab) AND (“Randomized Controlled Trial” OR “Ensaio Clínico Controlado Randomizado”).

Foram considerados como uso de tocilizumabe nesta revisão aqueles trabalhos que usaram o medicamento sem associação a nenhum outro tratamento, a não ser o preconizado pelo próprio centro médico, ou com associação a corticosteroides, em pacientes em casos graves de infecção por Coronavírus.

Foram incluídos neste trabalho publicações de ensaios clínicos randomizados de casos graves de pacientes em um único estágio de COVID-19 e sem restrição de idade, os quais receberam o tocilizumabe como medicação de intervenção, combinado a tratamentos protocolados por cada hospital e também associado a corticosteroides, em alguns trabalhos.

Os desfechos de interesse foram a escala *WHO-endorsed 7-point ordinal scale* e Razão de Pao_2/Fio_2 .

Seleção dos estudos

A priori, as buscas através da estratégia de busca encontraram 413 trabalhos, no dia 7 de maio de 2021. Foi feita a leitura dos títulos e resumos por revisores independentes (RAP e ACM) e, desses,

foram retiradas as duplicatas. Então a partir da leitura dos títulos e resumos restaram 90 artigos. Após a leitura dos artigos completos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, entraram nesta revisão narrativa 2 artigos, ambos ensaios clínicos randomizados (ECR). Os critérios de inclusão estão relacionados a pessoas com infecção ativa pelo Coronavírus em estado grave, com uso de tocilizumabe, associado ou não a corticoides e medicamentos instituídos pela instituição hospitalar, contanto que não haja antivirais no tratamento. Outro critério de inclusão foram ECR's. Foram considerados como critérios de exclusão: uso de antivirais, relatos de caso, revisões bibliográficas, opiniões de *experts* e estudos retrospectivos, prospectivos que não ECR's. A avaliação dos artigos segundo a Escala PEDro está descrita na Tabela 1.

Resultados

Na estratégia de busca foram identificadas 413 referências. Após a remoção das duplicatas, análise dos títulos e resumos, aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 11 artigos em potencial para o estudo. Dos 11 em potencial, 9 foram excluídos. Os principais critérios de exclusão desses

Tabela 1

Avaliação dos estudos de Ramiro e cols. e Salvarani e cols. segundo a Escala de PEDro

Critérios de PEDro	Ramiro e cols. ⁵	Salvarani e cols. ⁶
Elegibilidade	Sim	Sim
Alocação aleatória	Não	Sim
Alocação oculta	Não	Sim
Grupos semelhantes na linha de base	Sim	Sim
Participantes cegos	Não	Não
Terapeuta cego	Não	Não
Pesquisador cego	Não	Não
< 15% de desistências	Sim	Sim
Análise de intenção de tratar	Sim	Sim
Diferença entre grupos relatada	Sim	Sim
Estimativa pontual e variabilidade relatada	Sim	Sim
Total (0 a 10)	6	8

estudos em potencial foram não ser ECR e o uso de antivirais. Todos os resultados dos estudos foram

obtidos através do uso do tocilizumabe. Os desfechos encontrados estão descritos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2

Desfechos do estudo de Ramiro e cols.⁵

Ramiro e cols. ⁵		
	Taxa de Risco ou Coeficiente do Efeito do Tratamento <i>versus</i> Controle*	Intervalo
Desfecho primário		
Melhora clínica (2 pontos) escala da OMS	2,31	1,45-3,68
Principais desfechos secundários		
Mortalidade hospitalar	0,26	0,13-0,52
Ventilação mecânica	0,22	0,10-0,52
Outros desfechos secundários		
Melhora clínica (1 ponto) escala da OMS	2,26	1,44-3,54
Independência do suporte de oxigênio	2,36	1,45-3,83
Duração da ventilação mecânica nos sobreviventes	-6,83	-21,45-7,79
Duração da hospitalização nos sobreviventes	-6,65	-10,93-2,37

* Ajustado para idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e arritmia.

Tabela 3

Desfechos do estudo de Salvarani e cols.⁶

Salvarani e cols. ⁶			
	Razão da Taxa dos Resultados Clínicos na População com intenção de tratamento (TCZ <i>versus</i> Cuidado padrão)	Intervalo	Valor p
Desfecho primário (no 14º dia)			
Melhora clínica	1,05	0,59 - 1,86	0,87
Desfechos gerais no 14º dia			
Admissão em UTI	1,26	0,41-3,91	
Mortes	1,05	0,07-16,4	
Alta hospitalar	0,99	0,73-1,35	
Desfechos gerais no 30º dia			
Admissão em UTI	1,26	0,41-3,91	
Mortes	2,10	0,20-22,6	
Alta hospitalar	0,98	0,87-1,09	

TCZ = tocilizumabe, UTI = unidade de tratamento intensivo.

Todos os estudos retratados foram publicados entre julho de 2020 e janeiro de 2021. Incluiu-se nesta revisão pessoas de ambos os sexos, sem restrição de idade e todos com diagnóstico de COVID-19 por testes PCR ou pela tomografia computadorizada de área pulmonar. Vale ressaltar que todos os indivíduos dos estudos estavam em estado grave.

Foram selecionados dois ECR's. O primeiro foi realizado por Ramiro e cols.⁵, que selecionou uma amostra de 172 pacientes e a separou em um grupo intervenção e um grupo controle, ambos com 86 pessoas com idade média de 67 anos. Ambos os grupos receberam algum tipo de tratamento. O grupo de controle recebeu tratamento imediato com metilprednisolona (MP) 250 mg por via intravenosa no dia 1, seguido por MP 80 mg por via intravenosa nos dias 2-5, com opção para uma extensão de 2 dias se considerado necessário e seguro, além de receber Ceftriaxona 2 g por dia, durante sete dias e cloroquina 300 mg a cada 12 horas, após uma dose de ataque de 600 mg. Já o grupo intervenção recebeu tocilizumabe (TCZ) entre o dia 2 e o dia 5 (TCZ em dose única, 8 mg/kg de peso corporal por via intravenosa, máx. 800 mg).

Por sua vez, no outro ECR, segundo Salvarani e cols.⁶, foi selecionada uma amostra de 126 pacientes, 60 destinados para o grupo que receberia o anticorpo monoclonal e outros 60 que seriam o grupo controle. A média da idade destes pacientes era de 60 anos, e tanto o grupo controle como o grupo intervenção receberam tratamento. O grupo intervenção recebeu tocilizumabe intravenoso dentro de 8 horas da randomização (8 mg/kg até um máximo de 800 mg), seguido por uma segunda dose após 12 horas. O grupo controle por sua vez recebeu cuidados de suporte, que foram guiados pelos protocolos de cada centro hospitalar. Vale ressaltar que todos os pacientes foram acompanhados por 14 dias de acordo com o protocolo de estudo e mais 30 dias para análise de desfechos secundários.

Ramiro e cols.⁵ objetivaram avaliar um curso intensivo de glicocorticoides com ou sem tocilizumabe para analisar se há aceleração de melhora clínica em pacientes com síndrome de tempestade de citocinas (CSS) associada à COVID-19, tendo usado como desfecho a escala *WHO-endorsed 7-point ordinal scale*. Tal estudo de Ramiro e cols.⁵ também buscou avaliar o índice de mortalidade e de necessidade de ventilação.

O estudo de Salvarani e cols.⁶ objetivou avaliar o efeito da administração precoce de tocilizumabe

versus terapia padrão na prevenção da piora clínica em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19, através da razão de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, e através dos desfechos secundários que são mortalidade e alta hospitalar.

Ao final da avaliação dos trabalhos selecionados, foram obtidos resultados relevantes sobre o uso do tocilizumabe em relação à COVID-19 em casos severos. Percebeu-se que no estudo de Ramiro e cols.⁵ houve melhora significativa com o uso de glicocorticoides e tocilizumabe associados, diminuindo o índice de mortalidade, submissões a ventilações mecânicas e, com isso, apresentando uma melhora significativa em relação ao desfecho primário.

No entanto, o trabalho realizado por Salvarani⁶, não evidenciou melhora significativa. Não houve diferenças significativas nos desfechos se comparados os grupos controle e o submetido ao tratamento com tocilizumabe.

Discussão

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) age nos receptores de ACE-2, os quais estão presentes majoritariamente nas células epiteliais alveolares. Tal fato aumenta a ação do vírus no trato respiratório inferior, porém é possível encontrar esses receptores na superfície de células do coração, endotélio vascular, trato gastrointestinal e rins¹. O fenótipo dessa infecção decorre desde a ausência de sintoma até uma pneumonia grave, levando à síndrome do desconforto respiratório (SDRA)⁷.

A tempestade de citocinas acontece com frequência nos casos mais graves de COVID-19. Tal fato está atrelado à gênese de imunofenótipos de células T aberrantes associadas a um perfil secretor desregulado de pró-inflamatórios, citocinas e quimiocinas. O SARS-CoV-2 pode influenciar os linfócitos T CD4+ em direção a uma linhagem TH1 patogênica, o que leva à hiperprodução de IL-6 e GM-CSF. Essas citocinas contribuem na ativação de CD14+ monócitos CD16, que secretam interleucina-6 (IL-6) e podem se deslocar para o pulmão, onde eventualmente há a diferenciação em macrófagos alveolares ou células dendríticas⁷.

A IL-6, ao ligar-se ao seu receptor (IL-6R) faz a sinalização cis clássica, ação que afeta as funções das células T e B, macrófagos, células natural killer e neutrófilos. A interleucina também contribui para a patogênese da tempestade de citocinas. Já quando

há a interação com sIL-6R ocorre a transsinalização, que tem um efetivo papel na tempestade de citocinas, pois estimula a produção da própria IL-6, IL-8, MCP-1 e fator de crescimento endotelial (VEGF). Também regula a favor da expressão da molécula de adesão E-caderina, a qual, junto com VEGF, intervém no aumento acentuado da vascularização, permeabilidade e vazamento, fato de relevância para gerar danificações aos pulmões. Quando a sinalização da IL-6 é mediada por células dendríticas que expressam IL-6R, há a transapresentação, que compromete as células T, levando-as a um imunofenótipo apto a destruir tecidos⁷.

Partindo desse pressuposto, uma estratégia terapêutica interessante para amenizar os efeitos perigosos da tempestade de citocinas associadas à COVID-19 é a inibição de IL-6. No mercado farmacêutico existe um anticorpo monoclonal humanizado aprovado para o tratamento da artrite reumatoide, o tocilizumabe. Seu efeito farmacológico interage com o epítipo de ligação da IL-6, impedindo assim a fixação da IL-6, fato que impede a cis-sinalização, transsinalização e transapresentação. Portanto, o tocilizumabe tem propriedades anti-inflamatórias. Wang e cols.¹¹ concluíram que o tocilizumabe pode melhorar a oxigenação, os sintomas e reduzir o agravamento da doença com um perfil de efeitos colaterais aceitáveis. Tleyjeh e cols.⁸ concluíram que evidências cumulativas de alta certeza mostraram que o tocilizumabe reduziu o risco de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave.

Ramiro e cols.⁵ mostraram efeito benéfico em relação ao uso de tocilizumabe associado a glicocorticoides, pois tal uso em conjunto geraria diminuição de fatores pró-inflamatórios gerais e específicos, ocasionando assim diminuição da CSS e gerando, como consequência, diminuição da mortalidade e diminuição de submissões a intervenções mecânicas. Nesse sentido, o uso do tocilizumabe associado à metilprednisolona gera efeito benéfico.

Contudo, segundo Salvarani e cols.⁶, não houve melhora significativa do desfecho, que é a razão de Pao_2/Fio_2 , mostrando assim que o uso isolado de tocilizumabe não gera melhoras significativas, pelo fato de inibir de forma isolada específica. Isto é, pela ação do medicamento percebe-se a necessidade do uso associado a outros medicamentos, pois, de fato, o SARS-CoV-2 atua sobre a IL-6, mas também afeta outras citocinas pró-inflamatórias. Por esse fato o tocilizumabe isolado não gera a melhora esperada.

Através da análise dos desfechos e dos resultados obtidos, constata-se que o tocilizumabe pode fornecer certa melhora, mas tal resultado não é obtido se usado de forma isolada. Outrossim, compreendeu-se que o uso de um medicamento de efeito inibitório generalizado intenso de resposta inflamatória, associado a um fármaco de efeito inibitório específico ao IL-6, neste caso o tocilizumabe, gera efeitos de melhora significativos, como diminuição de mortalidade, diminuição de intervenções para uso de ventilação mecânica e mudança da *WHO-endorsed 7-point ordinal scale* favorável à melhora.

Conclusão

O uso do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 resulta em uma melhora do quadro inflamatório devido ao seu efeito inibitório sobre a via IL-6, reduzindo assim a tempestade de citocinas, que é uma das principais causas de agravamento da COVID-19. Entretanto, por atuar apenas na via IL-6, o uso do tocilizumabe de forma isolada não ofereceu melhoras significativas nos quadros clínicos graves dos pacientes com COVID-19. Aqueles que receberam uma associação de tocilizumabe e medicamentos que possuem efeitos inibitórios generalizados sobre a resposta inflamatória tiveram uma diminuição da mortalidade e da necessidade de uma intervenção mecânica. Assim, conclui-se que o uso do tocilizumabe associado a outros fármacos que também interferem na resposta inflamatória pode contribuir para uma melhora do quadro clínico de pacientes com COVID-19 grave.

Agradecimentos

Agradecemos de maneira especial à preceptora Albergânia Reis Paulino, pela ajuda e disposição ao produzir tal trabalho com intuito de gerar evidência científica em um assunto recente e que demanda pesquisas para que sejam findadas as dúvidas remanescentes quanto ao mesmo.

Referências

1. Yokota S, Miyamae T, Kuroiwa Y, Nishioka K. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cytokine Storms for More Effective Treatments from an Inflammatory Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021;10(4):801.
2. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970-5.

3. Gokhale Y, Mehta R, Karnik N, Kulkarni U, Gokhale S. Tocilizumab improves survival in patients with persistent hypoxia in severe COVID-19 pneumonia. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100467.
4. Cardona-Pascual I, Berlana D, Martinez-Valle F, Company-Herrero D, Montoro-Ronsano JB. Effect of tocilizumab versus standard of care in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2021 May 6:S0025-7753(21)00210-4.
5. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1143-51.
6. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al.; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):24-31.
7. Pelaia C, Calabrese C, Garofalo E, Bruni A, Vatrella A, Pelaia G. Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 17;22(6):3059.
8. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):215-27.
9. Uzunian A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. *J Bras Patol Med Lab*. 2020;56:1-4.
10. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105955.
11. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021 Jun;15(3):486-94.
12. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):511-21.
13. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-502.
14. Almaghlouth NK, Anyiam FE, Shah S, Haq S, Attia MJ, Guevara R, et al. the use of single therapy with tocilizumab versus combination therapy with remdesivir and tocilizumab in SARS-CoV-2 patients in El Paso, Texas. *Cureus*. 2021 Jul 13;13(7):e16351.
15. Atal S, Fatima Z. IL-6 Inhibitors in the Treatment of Serious COVID-19: A Promising Therapy? *Pharmaceut Med*. 2020 Aug;34(4):223-31.

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

Correspondência:
Rubenrhaone Alberto Paulino
E-mail: rhaonepaulino@gmail.com



Poluição do ar e saúde respiratória

Air pollution and respiratory health

Faradiba Sarquis Serpa¹, Valderio Anselmo Reisen², Eliana Zandonade³,
Higor Cotta Aranda³, Dirceu Solé⁴

RESUMO

O aumento da prevalência de doenças respiratórias crônicas coincide com o da exposição aos poluentes atmosféricos pelo crescente processo de industrialização, aumento do tráfego veicular e migração da população para áreas urbanas. A poluição do ar é uma mistura complexa de poluentes e outros compostos químicos tóxicos e não tóxicos, e o efeito na saúde pode derivar dessa mistura e da interação com parâmetros meteorológicos. Apesar disso, busca-se estabelecer o papel de um poluente específico em separado e consideram-se os parâmetros meteorológicos como fatores de confusão. Há evidências de que a exposição aos poluentes contribui para maior morbidade e mortalidade por doenças respiratórias, especialmente nas crianças, mesmo em concentrações dentro dos padrões estabelecidos pela legislação. Identificar os efeitos dos poluentes no sistema respiratório, isoladamente e em associação, é um desafio, e os estudos têm limitações devido à variabilidade de resposta individual, a presença de doenças pré-existentes, aos fatores socioeconômicos, às exposições a poluentes intradomiciliares, ocupacionais e ao tabaco. A maioria das evidências sobre o efeito dos poluentes no sistema respiratório de crianças deriva de estudos que incluem desfechos de função pulmonar. Entretanto, esses estudos têm diferenças quanto ao desenho, ao método de avaliação de exposição aos poluentes, às medidas de função pulmonar, às covariáveis consideradas como capazes de alterar a resposta aos poluentes e aos tipos de modelos utilizados na análise dos dados. Considerar todas essas diferenças é fundamental na interpretação e comparação dos resultados dessas pesquisas com os dados já existentes na literatura.

Descritores: Poluição do ar, doenças respiratórias, material particulado, poluentes atmosféricos, criança.

ABSTRACT

The increase in the prevalence of chronic respiratory diseases coincides with that of exposure to air pollutants due to the growing industrialization process, increased vehicular traffic and population migration to urban areas. Air pollution is a complex mixture of pollutants and other toxic and non-toxic chemical compounds and its effect on health can derive from this mixture and the interaction with meteorological parameters. Despite this, it seeks to establish the role of a specific pollutant separately and considers the meteorological parameters as confounding factors. There is evidence that exposure to pollutants contributes to greater morbidity and mortality from respiratory diseases, especially in children, even at concentrations within the standards established by legislation. Identifying the effects of pollutants on the respiratory system, alone and in association, is a challenge and studies have limitations due to the variability of individual response, the presence of pre-existing diseases, socioeconomic factors, exposure to indoor, occupational and environmental pollutants as well tobacco. Most of the evidence on the effect of pollutants on the respiratory system of children comes from studies that include lung function outcomes. However, these studies differ in terms of design, method of assessing exposure to pollutants, measures of lung function, covariates considered capable of altering the response to pollutants, and types of models used in data analysis. Considering all these differences is fundamental in interpreting and comparing the results of these researches with data already existing in the literature.

Keywords: Air pollution, respiratory tract diseases, particulate matter, environmental pollutants, child.

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, ASBAI, Diretora de Políticas de Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Programa de Pós-graduação em Engenharia Ambiental - Vitória, ES, Brasil.
3. Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva - Vitória, ES, Brasil.
4. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil. ASBAI, Diretor de Pesquisa - São Paulo, SP, Brasil. Sociedade Brasileira de Pediatria, SBP, Diretor Científico - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 12/10/2021, aceito em: 18/12/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):91-9.

Introdução

O crescimento econômico e industrial ocorrido nas últimas décadas ocasionou aumento expressivo nas emissões de poluentes atmosféricos, e a qualidade do ar tornou-se um problema de saúde pública. A tendência de migração da população para o ambiente urbano aumentou a exposição aos poluentes atmosféricos, o que contribuiu para maior morbidade e mortalidade por causas relacionadas a essa exposição como, por exemplo, as doenças respiratórias¹⁻⁵. Esses desfechos são descritos principalmente em crianças, idosos e portadores de doenças crônicas. As crianças são mais vulneráveis aos efeitos da poluição atmosférica devido a características anatômicas das vias respiratórias, a imaturidade do sistema imunológico e a maior exposição por permanecer muito tempo ao ar livre^{4,6}.

Nas últimas décadas houve aumento expressivo na prevalência de doenças respiratórias crônicas como asma e rinite alérgica, o que coincide com o crescente processo de industrialização, o aumento do tráfego veicular e a migração para as áreas urbanas, principalmente nos países ocidentais^{3-5,7,8}. Paralelo a isso, e, frente à problemática do aquecimento global, surgiram evidências sobre a influência da temperatura em desfechos relacionados à saúde como, por exemplo, hospitalizações e visitas à emergência por doenças respiratórias, incluindo asma^{9,10}.

Nesse contexto, diversos estudos têm relacionado não só a poluição do ar, mas também outros fatores ambientais como, por exemplo, a exposição a aeroalérgenos e ao aumento da temperatura, à maior morbidade e mortalidade por doenças respiratórias^{1,3-5}. Estudos realizados em diferentes regiões têm observado que a elevação da temperatura pode reduzir a função pulmonar, e, também, que existe associação entre elevação da temperatura e concentração dos poluentes, na redução de parâmetros da função pulmonar de crianças¹¹⁻¹⁶.

No Brasil, estudos que relacionem poluição atmosférica e doenças respiratórias são escassos. Em revisão sistemática, Froes Asmus e cols.¹⁷ analisaram 17 estudos de séries temporais realizados em áreas urbanas do Brasil, todos da região Sudeste. Os autores observaram risco aumentado para sibilância, asma e pneumonia em crianças e adolescentes que residiam em áreas com altas concentrações de dióxido de nitrogênio (NO₂) e ozônio (O₃), e redução na medida de pico de fluxo expiratório (PFE) em crianças expostas a material particulado (MP) com diâmetro

aerodinâmico menor que 10 µm (MP10), material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 2,5 µm (MP2,5) e *black carbon* (fuligem). Os estudos realizados no Rio de Janeiro e em São Paulo evidenciaram diminuição da função pulmonar relacionada ao MP10 e NO₂, embora os mesmos estivessem dentro dos padrões aceitáveis pela legislação vigente na maior parte do tempo¹⁷.

Estudo realizado na Grande Vitória avaliou a relação entre o número de hospitalizações por doenças respiratórias, no período de 2005 a 2010, e observou, por meio de Modelo Aditivo Generalizado (MAG), que o aumento de 10,49 µg/mm³ nos níveis de MP10 foi associado a aumento de 3% do valor do risco relativo para esse desfecho, mesmo com concentrações do poluente dentro dos limites recomendados pelo Conselho Nacional de Meio Ambiente (CONAMA) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁸.

No Espírito Santo, os estudos realizados revelaram, ao longo das últimas décadas, a coexistência de alta prevalência de doenças respiratórias em crianças¹⁹ e relação com condições ambientais desfavoráveis em Vitória, provavelmente devido ao aumento do tráfego veicular e à existência de indústrias com potencial poluidor dentro da malha urbana²⁰⁻²³. A maioria desses estudos utilizou dados secundários de saúde, isto é, hospitalizações e atendimentos em urgência, provenientes de Sistemas de Informação em Saúde (SIS). Esses dados apresentam como vantagens a ampla cobertura populacional, o baixo custo para a coleta das informações e a facilidade para o seguimento longitudinal. Entretanto, as limitações desses dados estão relacionadas à falta da padronização na coleta que afeta a qualidade dos registros, a cobertura que pode variar no tempo e no espaço, e a falta de informações que podem ser importantes para as análises de interesse, que incluem variáveis de desfecho, explicativas, mediadoras, de confusão ou modificadoras de efeito²⁴. Essas limitações motivam estudos que forneçam subsídios para análise de dados primários de saúde com o objetivo de avaliar o efeito da poluição no sistema respiratório de crianças e adolescentes residentes em áreas urbanas do Brasil.

Poluição do ar

A poluição do ar pode afetar o ser humano em todos os estágios da vida, da concepção até a velhice. Desde os primeiros relatos sobre efeitos da poluição na saúde ocorridos em 1930 (Vale do Meuse, Bélgica)

e em 1952 (Londres, Inglaterra), muitos estudos foram realizados na tentativa de elucidar o real impacto da poluição do ar sobre a saúde humana²⁵⁻²⁷.

As emissões geradas por indústrias e veículos automotores são as principais fontes de poluentes atmosféricos nas áreas urbanas e estão claramente envolvidas na gênese de sintomas clínicos, assim como no maior número de hospitalizações e óbitos por doenças respiratórias²⁸⁻³⁰.

Está bem estabelecido que o ozônio (O_3), o dióxido de nitrogênio (NO_2), o dióxido de enxofre (SO_2), o monóxido de carbono (CO) e o MP são os principais poluentes atmosféricos e que, mesmo em concentrações dentro dos limites estabelecidos pelas agências regulatórias e pela OMS, oferecem risco à saúde humana^{22,27}. Todavia, recentemente a OMS ao revisar estudos sobre a influência dos níveis de exposição a poluentes do ar, sobretudo MP10, MP2,5, O_3 e NO_2 , e o desenvolvimento e/ou agravamento de doenças dos aparelhos cardiovascular e respiratório, revisou esses limites e os reduziu conforme demonstrado na Tabela 1³¹.

O MP é uma mistura heterogênea e complexa de partículas que variam no seu tamanho, peso, forma, composição química, solubilidade e origem³¹. As partículas são classificadas quanto ao seu diâmetro aerodinâmico em: ultrafinas (partículas com diâmetro menor que 0,1 μm - MP0,1), finas (partículas com diâmetro entre 0,1 e 2,5 μm – MP2,5) e grossas (partículas com diâmetro entre 2,5 e 10 μm – MP10)³².

O MP10 não alcança as vias aéreas inferiores, entretanto, é o que apresenta relação mais frequente e consistente com as doenças do aparelho respiratório. O MP2,5 e as partículas ultrafinas alcançam as vias aéreas inferiores, e têm potencial maior para desencadear ou agravar doenças respiratórias. As partículas ultrafinas chegam aos alvéolos, alcançam a circulação sanguínea e geram efeitos biológicos (estresse oxidativo e inflamação sistêmica) que podem ser desprezíveis ou intensos, dependendo de características do indivíduo, do grau de exposição e da composição química do MP^{27,33}.

Os poluentes gasosos SO_2 , O_3 , NO_2 e CO, quando inalados, desencadeiam uma série de eventos biológicos. O SO_2 , quando penetra nas vias respiratórias e é exposto à água, forma os ácidos sulfúrico (H_2SO_4) e sulfuroso (H_2SO_3), que induzem a broncoconstrição e o broncoespasmo³⁴. O O_3 , quando inalado causa morte de células ciliadas do epitélio respiratório, comprometendo a função protetora do epitélio³⁵. O

NO_2 provoca inflamação, estresse oxidativo e hiperreatividade nas vias respiratórias³⁶. O CO fixa-se nos locais de ligação de oxigênio na hemoglobina causando hipóxia e estresse oxidativo³⁷.

Na prática, a poluição do ar é uma mistura desses principais poluentes e outros compostos químicos tóxicos e não tóxicos, e o efeito à saúde humana pode derivar dessa mistura⁶. Entretanto, a maioria dos estudos busca estabelecer o papel de um poluente específico ou de diversos poluentes em separado sobre a saúde humana. Identificar os possíveis efeitos dos poluentes no sistema respiratório, isoladamente e em associação, é um desafio, e os estudos têm limitações devido à variabilidade de resposta individual, à presença de doenças pré-existentes, aos fatores socioeconômicos, à exposição a poluentes intradomiciliares, ocupacionais e ao tabaco^{27,38-39}. Nesse contexto, alguns autores têm descrito efeitos deletérios quando modelos de análise multivariada são incorporados na análise dos dados²¹.

Os parâmetros meteorológicos, temperatura, vento, umidade e precipitação atuam no transporte e dispersão dos poluentes e exercem papel importante na dispersão e deposição de poluentes no meio ambiente, e também na saúde humana, influenciando os eventos biológicos relacionados ao contato com os poluentes⁴⁰. Por isso, esses parâmetros são usualmente considerados como fatores de confusão nos estudos de poluição. Embora o impacto negativo dos poluentes e da elevação da temperatura na saúde estejam bem estabelecidos, poucos estudos investigaram o efeito interativo entre temperatura e poluição atmosférica nos desfechos de saúde¹¹. Alguns estudos têm observado ao longo do tempo que a exposição aos poluentes atmosféricos e parâmetros meteorológicos estão relacionados à ocorrência de infecções respiratórias agudas e maior gravidade da asma^{41,42}.

Os mais susceptíveis aos efeitos dos poluentes e das variações da temperatura são as crianças, os idosos e os com doenças crônicas, especialmente cardiovasculares e respiratórias¹². As mais fortes evidências dos efeitos da poluição atmosférica na saúde das crianças, por exemplo, derivam de estudos de função pulmonar. O estresse oxidativo gerado pelos poluentes causa inflamação nos pulmões, o que pode contribuir para a queda da função pulmonar em curto e longo prazos^{43,44}. Estudos recentes observaram relação entre elevação da temperatura, concentração de poluentes e redução nos parâmetros de função pulmonar, tanto em crianças com doença pulmonar

preexistente¹², quanto em adultos jovens saudáveis¹⁴, o que reforça a necessidade de melhor compreensão dessa interação.

Qualidade do ar

A interação entre as fontes de poluição e a atmosfera determina a qualidade do ar de determinada região. O monitoramento da qualidade do ar permite estimar a exposição na população por meio da medida da concentração dos poluentes. De acordo com dados da OMS, mais de 90% da população mundial reside em locais nos quais os níveis dos poluentes não estão de acordo com os limites previamente estabelecidos⁴⁵. A medição sistemática da qualidade do ar é restrita a um número de poluentes, definidos em função de sua importância e dos recursos disponíveis para seu acompanhamento.

No Brasil, os padrões de qualidade do ar foram estabelecidos pela resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA Nº 03, de 1990. Esses padrões são divididos em primários e secundários, e representam as concentrações de poluentes atmosféricos que, quando ultrapassadas, podem afetar a saúde, a segurança e o bem-estar da população, bem como ocasionar danos à flora e à fauna, aos materiais e ao meio ambiente em geral, e foram atualizadas em 2018⁴⁶. Os padrões *primários* de qualidade do ar são as concentrações de poluentes que, quando ultrapassadas, podem afetar a saúde da população, e os padrões *secundários* são as concentrações de poluentes abaixo das quais se prevê o mínimo efeito adverso sobre o bem-estar da população, assim como o mínimo dano à fauna, à flora, aos materiais e ao meio ambiente em geral. Nessa primeira resolução ficou estabelecido que o monitoramento da qualidade do ar é atribuição dos Estados⁴⁶.

Os limites de alguns poluentes do ar⁴¹ foram revistos com base em estudos clínicos que avaliaram a relação entre o nível de exposição e o desenvolvimento e/ou agravamento de doenças, reduzindo-os³¹. Destaca-se também que o conhecimento acumulado ao longo dos anos permite inferir que os efeitos nocivos dos poluentes na saúde da população podem ocorrer dentro de concentrações mais baixas do que aquelas anteriormente estabelecidas⁴¹.

As diretrizes da OMS e os padrões nacionais de qualidade do ar apresentam valores referenciais associados aos efeitos à saúde causados pela curta e longa exposição para cada poluente, a fim de prevenir efeitos agudos e crônicos, respectivamente.

Entretanto, para os poluentes SO₂, O₃ e CO a OMS estabelece diretriz apenas para valores referenciais para curta exposição³¹.

Na Tabela 1 são apresentados os padrões de qualidade do ar no Brasil⁴⁶ e os recentemente estabelecidos pela OMS em 2021³¹. Nela verificamos que houve redução para a quase totalidade dos poluentes.

Efeitos da poluição do ar sobre a saúde humana

A poluição do ar causa efeitos nocivos à saúde humana mesmo quando os níveis dos poluentes estão dentro dos padrões estabelecidos pelas agências reguladoras³¹. Esses efeitos variam desde alterações fisiológicas, que não provocam manifestações clínicas relevantes e afetam uma proporção maior de pessoas, até desfechos de maior impacto como, por exemplo, o óbito, que afeta um percentual menor da população exposta³¹. Assim, a OMS ilustra esses desfechos como uma pirâmide, que considera a magnitude e a gravidade dos efeitos da exposição aos poluentes atmosféricos (Figura 1).

Os efeitos da poluição atmosférica sobre a saúde são considerados como de curto ou longo prazo, dependendo do tempo de exposição aos poluentes (Tabela 2). Estudos sobre os efeitos de curto prazo (dias ou semanas) na saúde respiratória de crianças têm aumentado nos últimos anos em comparação aos que avaliam os efeitos da exposição de longo prazo (um ou mais anos). Esses últimos são, na maioria das vezes, realizados em cidades norte-americanas e europeias, com níveis moderados de poluição atmosférica⁴⁷⁻⁵⁰.

Efeitos da poluição do ar no sistema respiratório

As evidências mais fortes sobre os efeitos da poluição atmosférica na saúde do sistema respiratório são obtidas de estudos em crianças e com monitoramento da função pulmonar. As crianças são mais susceptíveis a esses efeitos devido a características inerentes da faixa etária: (1) imaturidade do sistema imunológico predispondo à ocorrência de infecções respiratórias; (2) maior área de extensão das vias respiratórias em relação ao tamanho corporal; (3) maior taxa de ventilação por unidade de peso corporal; (4) vias aéreas periféricas anatomicamente menores, o que resulta em maior obstrução diante de processo inflamatório; e (5) maior prevalência de doenças respiratórias crônicas, como asma e rinite⁶.

Além disso, as crianças desempenham atividades ao ar livre, geralmente durante o dia, quando os poluentes podem estar em níveis mais elevados, aumentando a chance de efeitos nocivos ao sistema respiratório.

Ao nascimento, os pulmões não estão totalmente desenvolvidos e 80% da área alveolar responsável pelas trocas gasosas irá se formar até aproximadamente

os 6 anos de idade. O desenvolvimento funcional dos pulmões se estende até a adolescência, e o contato com poluentes durante esse período pode ocasionar perda de função pulmonar, com consequente surgimento de doenças respiratórias ainda na infância ou na idade adulta⁶. Portanto, a exposição a poluentes atmosféricos pode afetar negativamente o desenvolvimento pulmonar em crianças, causando déficit na

Tabela 1

Padrões de qualidade do ar no Brasil segundo o Conselho Nacional de Meio Ambiente (CONAMA)⁴⁶ e as novas recomendações da *World Organization of Health* (WHO)³¹

Poluente	Período de referência	Padrões de referência de qualidade do ar									
		CONAMA					WHO 2021				
		Intermediárias			Final		Intermediárias				Nível
		PI-1	PI-2	PI-3	PF		1	2	3	4	AQG
	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	ppm	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	
PM10	24 horas	120	100	75	50	–	150	100	75	50	45
	Anual ^a	40	35	30	20	–	70	50	30	20	15
PM2,5	24 horas	60	50	37	25	–	75	50	37,5	25	15
	Anual ^a	20	17	15	10	–	35	25	15	10	5
SO ₂	24 horas	125	50	30	20	–	125	50	–	–	40
	Anual ^a	40	30	20	–	–	–	–	–	–	–
NO ₂	1 hora ^b	260	240	220	200	–	–	–	–	–	–
	Anual ^a	60	50	45	40	–	40	30	20	–	10
O ₃	8 horas ^c	140	130	120	100	–	160	120	–	–	100
Smoke	24 horas	120	100	75	50	–	–	–	–	–	–
	Anual ^a	40	35	30	20	–	–	–	–	–	–
CO	8 horas ^c	–	–	–	–	9	7	–	–	–	4
TSP	24 horas	–	–	–	240	–	–	–	–	–	–
	Anual ^d	–	–	–	80	–	–	–	–	–	–
Pb ^e	Anual ^a	–	–	–	0,5	–	–	–	–	–	–

ppm = partes por milhão, PM10 = material particulado com diâmetro inferior a 10 μm , PM2,5 = material particulado com diâmetro inferior a 2,5 μm , SO₂ = dióxido de enxofre, NO₂ = dióxido de nitrogênio, O₃ = ozônio, CO = monóxido de carbono, TSP = partículas suspensas totais, Pb = chumbo, a = média aritmética anual, b = média horária, c = média móvel máxima obtida no dia, d = média geométrica anual, e = medido em TSP, AQG = *Air Quality Guidelines*.



Figura 1
Efeitos da exposição aos poluentes no sistema respiratório^{31,45}

função pulmonar, o que é considerado fator de risco para o desenvolvimento de doença pulmonar e óbito na idade adulta. Dessa forma, estudos para avaliar a relação entre função pulmonar e poluição atmosférica são complexos porque características inerentes ao indivíduo e ao meio ambiente intra e extradomiciliar contribuem para que ocorram variações ao longo da vida.

Estudo de longo prazo avaliou os efeitos da exposição a poluentes do ar no desenvolvimento pulmonar de crianças americanas. Ao final de quatro anos, houve associação significativa entre exposição a MP10, NO₂ e vapor de ácidos inorgânicos, com a redução no crescimento pulmonar, sem relação com sexo, diferente do observado pelos mesmos autores em estudo anterior⁵¹. Houve uma redução cumulativa de 3,4% no volume expiratório forçado em um segundo (VEF1), e de 5% no fluxo expiratório máximo (MMEF)⁵². Com o seguimento desses pacientes, os

autores comprovaram que as crianças que residiam em comunidades mais poluídas tiveram um déficit de 100 mL no VEF1 (7% do sexo feminino e 4% do masculino), quando comparadas com as crianças de áreas não poluídas⁵³, e que tinham cinco vezes mais chance de apresentar manifestação clínica de déficit de função pulmonar aos 18 anos do que as que residiam em áreas não poluídas⁵⁴.

Rojas-Martinez e cols. acompanharam 3.170 escolares de 8 anos de idade, de escolas localizadas até 2 km de 10 estações de monitoramento da qualidade do ar, durante um período de 3 anos e estudaram a relação entre exposição de longo prazo a MP10, NO₂ e O₃ e o desenvolvimento pulmonar. Os autores observaram déficit no crescimento pulmonar (capacidade vital forçada, CVF e VEF1) relacionado às concentrações de O₃, PM10 e NO₂, sendo as meninas as mais afetadas⁵⁵. Resultados similares foram observados por outros estudos⁵⁶.

Tabela 2Efeitos da poluição do ar na saúde⁴⁵**Exposição aos poluentes do ar****Curto prazo**

- Mortalidade diária
- Admissões hospitalares por doença respiratória ou cardiovascular
- Atendimentos em emergências por doença respiratória ou cardiovascular
- Atendimentos em atenção primária
- Dias de restrição de atividades
- Absenteísmo ao trabalho
- Absenteísmo à escola
- Sintomas agudos (chiado, tosse, infecções respiratórias)
- Alterações fisiológicas (por ex. função pulmonar)

Longo prazo

- Mortalidade por doença cardiovascular ou respiratória
- Admissões hospitalares por doença respiratória ou cardiovascular
- Alterações crônicas em funções fisiológicas
- Câncer de pulmão
- Doença cardiovascular
- Problemas no crescimento intrauterino (baixo peso ao nascer, retardo no crescimento intrauterino, baixo peso para idade gestacional)

Liu e cols. investigaram os efeitos agudos dos poluentes PM_{2,5}, SO₂, NO₂ e O₃ sobre a função pulmonar, o estresse oxidativo e a inflamação de crianças e adolescentes com asma, durante 4 semanas³⁹. O aumento do nível de PM_{2,5}, SO₂ e NO₂ associou-se à queda no VEF1 e do fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF_{25-75%}), e ao aumento de marcadores da inflamação, indicando que a poluição atmosférica pode aumentar o estresse oxidativo e reduzir a função das pequenas vias respiratórias. O risco estimado foi menor nas crianças tratadas com corticosteroide inalatório³⁹.

Estudo realizado em Taubaté, interior do estado de São Paulo, mostrou maior prevalência de asma entre adolescentes que habitavam próximo a rodovia com fluxo veicular muito pesado⁵⁷.

Outros estudos evidenciaram relação entre exposição a níveis mais elevados de poluentes do ar e comprometimento da função pulmonar^{49,50,58-61}.

No Brasil, estudo conduzido na Amazônia com crianças e adolescentes observou para o aumento

de 10 µg/m³ na concentração de PM_{2,5}, haver redução significativa no PFE (0,26 a 0,38 L/min)⁶². No Espírito Santo, em uma área exposta a emissões industriais de uma companhia de mineração, o monitoramento diário do PFE de crianças e adolescentes documentou associação negativa significativa desse parâmetro com a concentração de PM₁₀. A elevação de 14 µg/m³ na concentração de PM₁₀ foi associada à redução nas medições de PFE matinais (-1,04%) e noturnas (-1,2%), mesmo após ajuste para temperatura e umidade⁶³.

Em síntese, nas últimas décadas o meio ambiente sofreu mudanças profundas devido ao aumento da emissão de poluentes atmosféricos e alterações climáticas. Paralelamente, houve uma transição epidemiológica e as doenças respiratórias crônicas, como asma e rinite, passaram a ser mais prevalentes do que as doenças infecciosas. Nesse contexto, está bem estabelecido que o material particulado e os poluentes gasosos provocam agravos no sistema respiratório, especialmente de crianças. Entretanto,

os estudos têm diferenças quanto ao desenho, ao método de avaliação de exposição aos poluentes, às medidas de função pulmonar, às covariáveis consideradas como capazes de alterar a resposta aos poluentes, e aos tipos de modelos utilizados na análise dos dados. Considerar todas essas diferenças é fundamental na interpretação e comparação dos resultados dessas pesquisas com os dados já existentes na literatura.

Referências

- Guo Y, Jiang F, Peng L, Zhang J, Geng F, Xu J. The association between cold spells and pediatric outpatient visits for asthma in Shanghai, China. *PLoS One*. 2012;7:e42232.
- Guo Y, Punnasiri K, Tong S, Aydin D, Feychting M. Effects of temperature on mortality in Chiang Mai city, Thailand: a time series study. *Environ Health*. 2012;11:36.
- Jenerowicz D, Silny W, Danczak-Pazdrowska A, Polanska A, Osmola-Mankowska A, Olek-Hrab K. Environmental factors and allergic diseases. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19:475e81.
- Helldén D, Anderson C, Nilsson M, Ebi KL, Friberg P, Alfvén T. Climate change and child health: a scoping review and an expanded conceptual framework. *Lancet Planet Health*. 2021;5:e164-75. doi:10.1016/S2542-5196(20)30274.
- Maio S, Cerrai S, Simoni M, Sarno G, Baldacci S, Viegi G. Environmental risk factors: indoor and outdoor pollution. In: Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Blaiss MS, eds. *White Book on Allergy: Update*. World Allergy Organization (WAO), USA; 2013. p. 91e8.
- Dockery DW. *Outdoor Air Pollution*. Children's Environmental Health. Oxford, New York, 2014, p. 201-9.
- Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, Anderson HR, Strachan DP, Holgate ST, et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence: a review. *Respirology*. 2012;17(6):887-98.
- Lee SY, Chang YS, Cho SH. Allergic diseases and air pollution. *Asia Pac Allergy*. 2013;3:145e54.
- Lin S, Luo M, Walker RJ, Liu X, Wang SA, Chinery R. Extreme high temperatures and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases. *Epidemiology*. 2009;20:738-46.
- Di Cicco ME, Ferrante G, Amato D, Capizzi A, De Pieri C, Ferraro VA, et al. Climate Change and Childhood Respiratory Health: A Call to Action for Paediatricians. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):5344. doi:10.3390/ijerph17155344.
- Li G, Sun J, Jayasinger R, Pan X, Zhou M, Wang X, et al. Temperature Modifies the Effects of Particulate Matter on Non-Accidental Mortality: A Comparative Study of Beijing, China and Brisbane, Australia. *Pub Heal Res*. 2012;2(2):21-7.
- Li S, Baker PJ, Jalaludin BB, Marks GB, Denison LS, Williams GM. Ambient temperature and lung function in children with asthma in Australia. *Eur Respir J*. 2014;43:1059-66.
- Li S, Williams G, Jalaludin B, Baker P. Panel studies of air pollution on children's lung function and respiratory symptoms: a literature review. *J Asthma*. 2012;49:895-910.
- Wu S, Deng F, Hao Y, Wang X, Zheng C, LV H, et al. Fine particulate matter, temperature, and lung function in healthy adults: findings from the HVNR study. *Chemosphere*. 2014;108:168-74.
- Zhang Y, He M, Wu S, Zhu Y, Wang S, Shima M, et al. Short-term effects of fine particulate matter and temperature on lung function among healthy college students in Wuhan, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(7):7777-93.
- Rice MB, Li W, Wilker EH, Gold DR, Schwartz J, Zanobetti A, et al. Association of outdoor temperature with lung function in a temperate climate. *Eur Respir J*. 2019;53(1). pii: 1800612. doi: 10.1183/13993003.00612-2018.
- Froes Asmus CI, Camara VM, Landrigan PJ, Claudio LA. Systematic Review of Children's Environmental Health in Brazil. *Ann Glob Health*. 2016;82(1):132-48.
- Souza JB, Reisen VA, Franco GC, Ispany M, Bondon P, Meri J. Generalized additive model with principal component analysis: An application to time series of respiratory disease and air pollution data. *J Royal Stat Soc Ser C Applied Stat*. 2018;67:453-80.
- Serpa FS, Zandonade E, Reis JL, Borja TN, Moyses TR, Campinhos FL, et al. Prevalência de asma, rinite e eczema atópico em escolares do município de Vitória, Espírito Santo, Brasil. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2014;16(3):107-14.
- Matos EP, Reisen VA, Serpa FS, Prezotti Filho PR, Leite MFS. Space-time analysis of the effect of air pollution on children's health. *Cad Saude Publica*. 2019;35(10):e00145418. doi: 10.1590/0102-311X00145418.
- Souza JB, Reisen VA, Santos JM, Franco GC. Componentes principais e modelagem linear generalizada na associação entre atendimento hospitalar e poluição do ar. *Rev Saúde Púb*. 2014;48(3):451-8.
- Freitas CU, Ponce de Leon A, Juger W, Gouveia N. Poluição do ar e impactos na saúde em Vitória, Espírito Santo. *Rev Saúde Púb*. 2016;50:4. DOI:10.1590/S1518-8787.2016050005909.
- Nascimento AP, Santos JM, Mill JG, Souza JB, Reis Júnior NC, Reisen VA. Association between the concentration of fine particles in the atmosphere and acute respiratory diseases in children. *Rev Saúde Púb*. 2017;51:3. doi: 10.1590/S1518-8787.2017051006523.
- Coeli CM. Sistemas de Informação em Saúde e uso de dados secundários na pesquisa e avaliação em saúde. *Cad Saúde Colet*. 2010;18(3):335-6.
- Hunt A, Abraham JL, Judson B, Berry CL. Toxicologic and epidemiologic clues from the characterization of the 1952 London smog fine particulate matter in archival autopsy lung tissues. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1209-14.
- Ruckerl R, Schneider A, Breitner S, Cyrus J, Peters A. Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. *Inhalation Toxicol*. 2011;23(10):555-92.
- Lippman M. Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter (PM_{2.5}) and its chemical components: Coherence and public health implications. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44(4):299-347.
- Jasinski R, Pereira LA, Braga ALF. Poluição atmosférica e internações hospitalares por doenças respiratórias e crianças e adolescentes em Cubatão, São Paulo, Brasil, entre 1997-2004. *Cad Saúde Pub*. 2011;27(11):2242-52.
- Yamazaki S, Shima M, Ando M, Nitta H, Watanabe H, Nishimuta T. Effect of hourly concentration of particulate matter on peak expiratory flow in hospitalized children: a panel study. *Environ Health*. 2011;10(15):1-10.
- Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138146.
- WHO Global air quality guidelines. Particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen oxide, sulfur dioxide, and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization, 2021. License CCBY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345329/9789240034228-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em 22/09/2021.
- US EPA. US Environmental Protection Agency (2018). Disponível em: <https://www.epa.gov/pm-pollution/particulate-matter-pm-basics>. Acessado em 10/10/2021.
- Bekki K, Ito T, Yoshida Y, He C, Arashidani K, He M, et al. PM_{2.5} collected in China causes inflammatory and oxidative stress responses in macrophages through the multiple pathways. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;45:362-9.

34. Spann K, Snape N, Baturcam E, Fantino E. The Impact of Early-Life Exposure to Air-borne Environmental Insults on the Function of the Airway Epithelium in Asthma. *Ann Glob Health*. 2016;82(1):28-40.
35. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Baiz N, Simoni M, et al. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med*. 2015;109(9):1089-104.
36. Guarnieri M, Balmes JR. Air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;3(383):1581-92.
37. Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, Spiess BD. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology*. 2015;6(334):45-58.
38. Patel MM, Chillrud SN, Correa JC, Hazi Y, Feinberg M, Prakash S, et al. Traffic-related particulate matter and acute respiratory symptoms among New York City area adolescents. *Environ Health Perspect*. 2010;119:1338-43.
39. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattani G, et al. Acute Effects of Air Pollution on Pulmonary Function, Airway Inflammation, and Oxidative Stress in Asthmatic Children. *Environ Health Perspect*. 2009;117(4):668-74.
40. Moreira D, Tirabassi M, Moraes MR. Meteorologia e poluição atmosférica. *Ambient soc*. 2008;11(1):1-13. doi 10.1590/S1414-753X2008000100002.
41. MacIntyre EA, Gehring U, Mölter A, Fuentes E, Klümper C, Krämer U, et al. Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project. *Environ Health Perspect*. 2014;122(1):107-13.
42. Mu L, Deng F, Tian L, Li Y, Swanson M, Ying J, et al. Peak expiratory flow, breath rate and blood pressure in adults with changes in particulate matter air pollution during the Beijing Olympics: A panel study. *Environ Res*. 2014;133:4-11.
43. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. *J Med Toxicol*. 2012;8(2):166-75.
44. Bekki K, Ito T, Yoshida Y, He C, Arashidani K, He M, et al. PM_{2.5} collected in China causes inflammatory and oxidative stress responses in macrophages through the multiple pathways. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;45:362-9.
45. Evolution of WHO air quality guidelines: past, present and future. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017. Disponível em: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/331660/Evolution-air-quality.pdf. Acessado em agosto/2021.
46. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) – Resolução Nº 491, de 19 de novembro de 2018. Padrões de Qualidade do ar (Brasil). Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/51058895 Acessado em junho/2021.
47. Penard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J*. 2010;36(1):33-40.
48. Eckel SP, Berhane K, Salam MT, Rappaport EB, Linn WS, Bastian WS, et al. Residential traffic-related pollution exposures and exhaled nitric oxide in the children's health study. *Environ Health Perspect*. 2011;119(10):1472-7.
49. Gehring U, Gruzieva O, Agius RM, Beelen R, Custovic A, Cyrs J, et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect*. 2013;121:1357-64.
50. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Chang R, et al. Association of Improved Air Quality with Lung Development in Children. *N Engl J Med*. 2015;372:905-13.
51. Peters JM, Avol E, Gauderman WJ, Linn WS, Navidi W, London SJ, et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution, II, Effects on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;1:768-75.
52. Gauderman WJ, McConnell R, Gilliland F, London S, Thomas D, Avol E, et al. Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1383-90.
53. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*. 2004;351:1057-67.
54. Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, Berhane K, Gilliland F, Thomas D, et al. Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. *Lancet*. 2007;369:571-7.
55. Rojas-Martinez R, Perez-Padilla R, Olaiz-Fernandez G, Mendoza-Alvarado L, Moreno-Macias H, Fortoul T, et al. Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):377-84.
56. Oftedal B, Brunekreef B, Nystad W, Madsen C, Walker SE, Nafstad P. Residential outdoor air pollution and lung function in schoolchildren. *Epidemiology*. 2008;19:129-37.
57. Toledo MF, Saraiva-Romanholo BM, Oliveira RC, Saldiva PH, Silva LF, Nascimento LF, et al. Changes over time in the prevalence of asthma, rhinitis and atopic eczema in adolescents from Taubate, Sao Paulo, Brazil (2005-2012): Relationship with living near a heavily travelled highway. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5):439-44. doi: 10.1016/j.aller.2016.02.006.
58. Neophytou AM, White MJ, Oh S, Thakur N, Galanter JM, Nishimura KK, et al. Air Pollution and Lung Function in Minority Youth with Asthma in the GALA II (Genes-Environments and Admixture in Latino Americans) and SAGE II (Study of African Americans, Asthma, Genes, and Environments) Studies. *Am J Resp Crit Care Med*. 2016;193(11):1271-80.
59. Ierodiakonou D, Zanobetti A, Coull BA, Melly S, Postma DS, Boezen HM, et al. Ambient air pollution, lung function and airway responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):390-9.
60. Xu D, Zhang Y, Zhou L, Li T. Acute effects of PM_{2.5} on lung function parameters in schoolchildren in Nanjing, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(15):14989-95.
61. Ghozikali MG, Ansarin K, Naddafi K, Nodehi RN, Yaghmaeian K, Hassanvand MS, et al. Short term effects of particle size on lung function of late adolescents. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(22):21822-32.
62. Jacobson LS, Hacon SS, De Castro HA, Ignotti E, Artaxo P, Saldiva PH, et al. Acute effects of particulate matter and black carbon from seasonal fires on peak expiratory flow of schoolchildren in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. 2014;9(8):e104177.
63. Missagia S, Amaral CAS, Jesus AS, Arbex MA, Santos UP, André CDS, et al. Evaluation of peak expiratory flow in adolescents and its association with inhalable particulate in a Brazilian medium-sized city. *Rev Bras de Epidemiol*. 2018;20:21:e180009. doi:10.1590/1980-549720180009.

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

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



Asma tem cura?

Is asthma curable?

Hisbello da Silva Campos¹

RESUMO

A asma é o produto de processos coordenados, interligados e complexos que têm origem nos genes/epigenética, microbioma e ambiente/estilo de vida. Os medicamentos atualmente disponíveis não são capazes de interferir com a inserção da asma no organismo. A abordagem terapêutica atual envolve fármacos que visam controlar os sintomas e antagonizar parte dos efeitos de algumas das citocinas envolvidas. Dessa forma, o tratamento atual visa o controle da asma e não a sua cura. Mecanismos epigenéticos traduzem os estímulos microbiômicos e ambientais em comportamento celular alterado. Por essa razão, a identificação de marcadores epigenéticos certamente apontará novos alvos terapêuticos e, idealmente, estratégias para reverter o comportamento celular alterado no trato respiratório. Aí, sim, poderíamos dizer que a asma tem cura.

Descritores: Asma, epigenômica, tratamento biológico.

ABSTRACT

Asthma is the product of coordinated, interconnected and complex processes that originate in genes/epigenetics, microbiome, and environment/lifestyle. Currently available drugs are not able to interfere with the insertion of asthma into the body. The current therapeutic approach involves drugs that aim to control symptoms and antagonize part of the effects of some of the cytokines involved. Thus, the current treatment is aimed at controlling asthma and not curing it. Epigenetic mechanisms translate the microbiological and environmental stimuli into altered cellular behavior. For this reason, the identification of epigenetic markers will certainly point out to new therapeutic targets and, ideally, strategies to reverse the altered cellular behavior in the respiratory tract. Then, yes, we could say that asthma is curable.

Keywords: Asthma, epigenomics, biological treatment.

Introdução

Uma das frases atribuídas a Hipócrates (460-370 a.C.) tem espaço numa discussão sobre a cura da asma: “a cura está ligada ao tempo e, às vezes, às circunstâncias.” Sabe-se que a asma é o produto da interação variável de fatores genéticos, epigenéticos, microbiômicos e ambientais. Com pesos diferentes, em momentos distintos e de modo diversificado, esses fatores interagem e influenciam uns aos outros. Basicamente, as opções terapêuticas disponíveis reduzem a inflamação, relaxam a musculatura lisa peribronquial, ou antagonizam determinadas citocinas. Dessa forma, alcançamos o controle da asma, e não a sua cura. Se a asma só é passível de controle

com os recursos atuais, o tratamento é paliativo; trata sintomas sem remover a causa.

O termo *cura* supõe descobrir e solucionar a causa da doença: destruir o microrganismo responsável, remover o tumor, restabelecer a normalidade dos indicadores fisiológicos¹. Um termo latino usado para definir cura é *Restitutio ad integrum*, que significa “restaurar à condição original”. Temos, aí, um problema semântico se quisermos curar a asma. Apesar de os mecanismos envolvidos na gênese da asma ainda não estarem esclarecidos, sabemos que genes, microbioma, fatores ambientais, dieta e outros personagens estão diretamente envolvidos na inserção

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

dessa doença no organismo humano através de mecanismos epigenéticos, principalmente. Mais ainda, sabe-se que parte da construção da asma começa ainda na fase pré-natal. Assim, como falar em cura se a condição original já é predisponente?

Na medida em que novas tecnologias vêm sendo utilizadas para compreender os mecanismos envolvidos na determinação de doenças, vamos descobrindo que processos celulares e moleculares, regidos por genes, micróbios e fatores associados ao ambiente e à vida cotidiana geram a inserção de doenças em nosso organismo, modulam sua progressão e disfunções decorrentes, definem seus desfechos. Provavelmente o momento da vida em que cada um desses processos é iniciado tem importância. Na asma, como em outras doenças, há dois momentos fundamentais. O primeiro, quando o fator causal altera o funcionamento celular normal (saudável) – inserção da doença no organismo. O segundo é representado pela progressão do funcionamento alterado e suas consequências funcionais e anatomopatológicas. Se for desenvolvida uma tecnologia capaz de fazer retroceder os processos envolvidos com a inserção, a doença poderá ser curada. Se as ações terapêuticas só puderem controlar as disfunções resultantes da progressão dos mecanismos patológicos, elas estarão apenas controlando a doença.

O entendimento crescente da patogênese da asma torna cada vez mais improvável que ela possa ser curada através de medicamentos. Nesse artigo, serão comentados alguns aspectos envolvidos na sua patogenia que apontam para essa conclusão.

Asma: causa e desenvolvimento

Aparentemente, além da herança genética, mudanças na dieta materna, uso de paracetamol durante a gravidez, transmissão da microbiota materna para o recém-nato durante o parto e prematuridade são fatores capazes de inserir a asma no organismo². Para curar a asma, seriam necessários meios de intervir nesses fatores. Definir uma dieta “preventiva”, evitar a exposição materna aos fatores de risco são estratégias efetivas e exequíveis. Por outro lado, interferir com a herança genética, modular o microbioma materno ou prevenir prematuridade ainda não são ações possíveis.

Fatores imunológicos, idade, sexo e atopia influenciam o desenvolvimento da asma³. Há diferenças na idade de início dos sintomas da asma de acordo

com o sexo. Provavelmente por um fator hormonal, a asma é mais frequente entre meninos no início da infância, na puberdade e no início da idade adulta. As taxas de remissão dos sintomas também são mais elevadas no sexo masculino³⁻⁵. A remissão da asma durante a adolescência está associada ao menor grau inicial da hiper-responsividade brônquica (HRB) e ao maior ganho na função das vias aéreas periféricas quando comparado com a asma que começa depois da infância⁵. Possivelmente, essa variabilidade entre a asma de início na infância (AII) e a de início tardio (asma na idade adulta - AIA) está associada a diferenças no grau de exposição ambiental⁶. A asma que se inicia em adultos mais velhos tende a ser mais grave que aquela que começa nas idades mais jovens⁷. Caracteristicamente, a asma apresenta heterogeneidade temporal. A mesma pessoa apresenta diferentes formas clínicas ao longo da vida, indicando variação dos mecanismos fisiopatológicos ao longo do tempo. Possivelmente, um arranjo multifatorial é responsável pela heterogeneidade clínica e variação temporal observadas na asma. Desvendar esse arranjo e os elementos envolvidos seria uma maneira de identificar alvos terapêuticos para controlar a asma.

O trio causal da asma e a inflamação do trato respiratório

“Sistemas complexos” (área da física e da matemática na qual a teoria do caos se popularizou) tratam de conjuntos de numerosos elementos que interagem entre si de diferentes formas, tornando seu comportamento de difícil predição e simulação. Os elementos e processos envolvidos na patogênese da asma constituem um “sistema complexo biológico”. Nele, genes/mecanismos epigenéticos, disbioses nas microbiotas intestinal/respiratória, e fatores ambientais/associados ao estilo de vida inter-relacionam-se de forma coordenada e variável, envolvendo mecanismos múltiplos e gerando toda a gama de disfunções e alterações anatomopatológicas observadas na asma. Essa variação é expressa pelos diferentes endotipos identificados.

A asma resulta de um trabalho coordenado e interdependente entre três fatores: genéticos, microbiômicos e externos. Através de mecanismos epigenéticos (metilação do DNA e miRNA, principalmente), fatores ambientais (poluentes ambientais e climáticos) e fatores relacionados ao cotidiano/estilo de vida (dieta, atividade física, uso de fármacos,

exposição a alérgenos e a poluentes ambientais, ambiente de trabalho e outros) o comportamento celular no trato respiratório é alterado/modulado. Paralelamente, provocam disbioses nas microbiotas intestinal e respiratória que levam a disfunções imunes e inflamatórias no trato respiratório. Parte dos processos envolvidos começa ainda na fase pré-natal; outra parte, a partir do momento do nascimento. Como resultado desse trabalho orquestrado e organizado, processos patogênicos distintos são gerados e levam às disfunções clínicas variáveis rotuladas como asma.

A variação temporal e de categoria entre os processos inflamatórios observados na asma é um dos resultados dos complexos mecanismos multifatoriais envolvidos em sua patogenia. A inflamação é um componente central da asma, responsável por sintomas e por anormalidades fisiológicas e estruturais. Diversas técnicas foram e estão sendo usadas para classificá-la e dimensioná-la nas vias aéreas asmáticas, desde a contagem celular estratificada em material pulmonar, avaliação da resposta celular por citometria quantitativa e, mais recentemente, tecnologia ômica. O tipo celular e sua proporção no escarro/secreção brônquica passaram a ser utilizados para categorizar a asma em eosinofílica, neutrofílica, granulocítica mista e paucigranulocítica (eosinófilos e neutrófilos não elevados) e apontar a abordagem medicamentosa mais adequada. Entretanto, nunca foram estabelecidos pontos de corte standardizados para essas categorias na asma, conferindo imprecisão na escolha da abordagem terapêutica.

A busca da identificação dos diferentes processos inflamatórios presentes na asma e sua categorização pormenorizada trouxe o conceito de endotipagem. Endotipo é definido como o mecanismo que determina uma forma particular de asma. Inicialmente, com a suposição de que o linfócito T CD4+ era o principal tipo celular na coordenação dos processos inflamatórios, a primeira categorização endotípica focou os subgrupos Th1 e Th2. As células Th2, ao gerarem grandes quantidades de IL-4, IL-5 e IL-13, eram as principais indutoras da inflamação eosinofílica das vias aéreas. Posteriormente, os asmáticos passaram a ser estratificados em duas categorias, de acordo com a presença ou não da inflamação eosinofílica e a resposta à corticoterapia. Surgiu, então, a polarização entre dois grupos endotípicos: Th2-alto (eosinofílico) e Th2-baixo (não eosinofílico). No primeiro grupo, a eosinofilia é preponderante e o tratamento inclui corticoterapia e antagonistas das citocinas IL-4, IL-5

e IL-13. No segundo grupo, corticosteroides não são efetivos, o emprego de antibióticos pode ser útil e as citocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-23 e IL-17) podem ser alvos da terapia. Na forma paucigranulocítica, o tratamento com anti-inflamatórios não parece ser útil; o emprego de broncodilatadores, termoplastia brônquica ou medicamentos direcionados aos mastócitos parece mais efetivo.

Recentemente, outra linhagem celular foi incorporada à patogênese da asma, as células linfóides inatas (ILCs). São linfócitos inatos distintos das células T e B. As ILCs do grupo 2 (ILC2), produtoras de protótipos de citocinas tipo 2, são importantes na patogênese da asma. Elas geram grande quantidade de IL-5 e IL-13 nas vias aéreas em resposta às alarminas e a mediadores liberados pelas células epiteliais ativadas por estímulos inflamatórios. A descoberta do valor dessas células na asma trouxe uma nova terminologia endotípica: Th2 alto passou a ser chamada T2 alta, agregando as ILC2 aos Th2. Ambas as células são reguladoras primárias da imunidade tipo 2 e expressam o fator de transferência GATA3, que governa a produção de citocinas do tipo 2. Posteriormente, processos inflamatórios das vias aéreas passaram a ser classificados como Tipo 2 (T2) e não Tipo 2 (T1)⁸. Na T2, as alarminas liberadas pelo epitélio brônquico (Linfopietina estromal tímica - TSLP, IL-25 e IL-33) a partir da inflamação originada por estímulos infecciosos ou alérgicos dão início a diferentes processos de sinalização celular. Enquanto a TSLP ativa as células apresentadoras de antígenos (APC) levando à ativação de células T e B, as IL-33 e IL-25 ativam ILC2. A expressão desses marcadores está correlacionada com a gravidade da asma⁹. Ao serem ativadas, as ILC2 são secretores dez vezes mais potentes que as células Th2 de IL-5 e IL-13, propagando/amplificando as respostas imunes do tipo 2. Há indícios de que também estejam associadas ao processo de remodelamento e reparo das lesões das vias aéreas presentes na asma¹⁰. As IL-4, IL-5 e IL-13 são potentes ativadoras de eosinófilos, célula fundamental na T2.

A categorização da asma não Tipo 2 (T1) não é tão clara quanto a do Tipo 2. Nela, além do número de eosinófilos não ser expressivo, o papel dos linfócitos Th1 e Th17 é relevante, bem como o dos neutrófilos e das IL-1b, IL-6, IL-8, IL-17A, IFN- γ e TNF- α . Na categoria T1, anormalidades estruturais na musculatura lisa e na rede neural também participam da patogenia. A neutrofilia é um ponto ainda controverso. Não há

consenso sobre o ponto de corte que classifica a asma como neutrofílica. Além disso, a inflamação neutrofílica é um biomarcador inconsistente, já que pode ser encontrada em fumantes ou após a inalação de poluentes do tráfego ou de poluentes contendo NO₂/ozônio. O exercício intenso e ambiente frio também podem induzir um padrão neutrofílico, assim como bronquiectasias¹¹.

A inflamação das vias aéreas asmáticas não é um processo uniforme ou estático, podendo ser causada de diferentes formas e ser composta por diferentes mecanismos. A evolução no conhecimento sobre os processos moleculares e celulares envolvidos deixa claro que *asma* é um rótulo que abrange disfunções respiratórias distintas que têm como denominador comum episódios de dispnéia com intensidade e frequência variável que, em sua maior parte, surgem na infância. Frequentemente, a história familiar é positiva e os sintomas cardeais são dispnéia, sibilos, tosse e opressão torácica. Em parte das vezes, fatores alérgicos ou ambientais estão associados ao desencadeamento dos sintomas. O exame aprofundado revela diferenças nos mecanismos determinantes das disfunções (endotipos). As diferenças têm base genética e epigenética, e resultam da diversidade celular, da grande variedade de citocinas ativadas e das disbioses microbiômicas envolvidas. Os mecanismos epigenéticos traduzem fatores externos, como alérgenos, poluentes ambientais, dieta, estilo de vida, uso de fármacos e outros, em modificações genômicas que alteram o comportamento celular no trato respiratório.

Adicionando complexidade ao cenário, temos a dinâmica dos processos envolvidos. A asma não é uma doença “estática”. Ao contrário, ela sofre variações todo o tempo. Os diferentes processos inflamatórios envolvidos podem se alternar ou se somar em diferentes momentos. Como resultado, um asmático classificado como eosinofílico em determinado momento, pode ser neutrofílico em outro e paucicelular em outra oportunidade. Clinicamente, ele pode passar períodos assintomáticos ou com sintomas leves e ocasionais, e, em outros, ter sintomatologia intensa e contínua. Enfim, ele pode ter “asmas” diferentes ao longo do tempo, ou mesmo remissão total da sintomatologia.

Na medida em que a evolução tecnológica for permitindo esclarecer os mecanismos patogênicos e suas interações, novos alvos terapêuticos serão identificados. Certamente, isso revolucionará a abordagem da asma. O tratamento “paliativo”, que visa o controle sintomático e a prevenção dos sintomas/exa-

cerbações, não deverá continuar “uniforme/retilíneo”, como hoje; provavelmente, variará ao longo do tempo, moldando-se aos processos patogênicos vigentes em cada momento e variáveis no mesmo paciente.

O papel de cada membro do trio causal (genes/epigenética, microbioma e fatores externos) na instalação, progressão e desfecho da asma no organismo humano ainda não está esclarecido. Desvendar os mecanismos presentes em cada um e suas inter-relações é um passo fundamental na definição do tratamento ideal do asmático.

Genes/mecanismos epigenéticos

A hereditariedade é um traço marcante da asma. A variedade fenotípica e de mecanismos patogênicos subjacentes demonstram a complexidade dos processos genéticos envolvidos. Com o progresso da tecnologia de estudos de associação ampla com o genoma (GWAS), diversos marcadores genéticos, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e regiões cromossômicas vêm sendo associados à susceptibilidade para asma, à idade de início e à atopia¹².

Estudo recente sobre a variação genética entre duas categorias distintas da asma segundo a idade de início dos sintomas – iniciada na infância (AII) e na idade adulta (AIA) – observou arquiteturas genéticas parcialmente diferentes. Com base nos achados, algumas suposições podem ser feitas. Numa, os genes diferentes poderiam levar a processos moleculares distintos entre as duas formas. Sendo assim, o desenho de fármacos desenvolvidos especificamente para cada uma das formas seria diferente. Em outra hipótese, um mesmo gene em particular contribuiria para a fisiopatologia de ambas as formas, mas sua expressão estaria desregulada na AII por diferentes alelos de risco, e, na AIA, por modificações epigenéticas. SNPs explicam apenas 5-10% da variação na idade de início dos sintomas. Pode ser que a grande amplitude de diferenças observada nos alelos indique que uma associação específica com determinados alelos determine a idade de início. Nesse caso, a diferença interna em cada grupo poderia ser modulada por fatores ambientais (fatores epigenéticos). Na AII, os fatores de risco ambientais candidatos seriam o momento, a frequência e a duração de infecções respiratórias, a exposição alérgica, os animais domésticos, o tabagismo materno e a dieta de baixa qualidade durante a gravidez. Na AIA, exposições ocupacionais, tabagismo e obesidade¹³.

O estudo da epigenética foca as mudanças hereditárias que afetam a expressão genética sem alterar a sequência do DNA¹⁴. Os mecanismos epigenéticos mais comuns identificados e que têm papel regulatório nas respostas imunes e expressão genética na asma são a metilação do DNA, modificações da histona pós-translação e expressão de miRNA¹⁵. Alterações na metilação do DNA resultam numa expressão genômica diferenciada relacionada à produção de citocinas e a fatores de transcrição associadas às apresentações fenotípicas da asma. O ambiente e os hábitos de vida (tabagismo materno, poluição atmosférica, exposição a metais pesados, pesticidas e micróbios, determinados alimentos e fármacos)¹⁶ são influenciadores potentes da metilação do DNA¹⁷. Resumidamente, pode-se dizer que os mecanismos epigenéticos representam a ponte entre fatores externos e genes, levando às alterações na expressão genômica (funcionamento celular).

Na asma, as modificações epigenéticas podem ser induzidas na fase pré-natal, no início da infância e na adolescência, e tornam o indivíduo susceptível aos “gatilhos” asmáticos¹⁸. Elas têm papel importante nas respostas imunes e na regulação de várias funções celulares, tais como diferenciação e equilíbrio entre as classes de célula T, mudanças na expressão de genes inflamatórios, na transformação celular da AII (asma Th2, predominantemente eosinofílica- corticosteroide sensível) para AIA (asma não Th2, neutrofílica-paucigranulocítica – corticosteroide menos sensível), nos fenômenos de remissão/proteção.

Microbiotas intestinal e respiratória

Em 1989, o Dr. David Strachan (Reino Unido) propôs uma hipótese para explicar o aumento da prevalência de doenças alérgicas observado nos anos anteriores. Segundo ele, *“Essas observações... poderiam ser explicadas se doenças alérgicas fossem prevenidas por infecções no início da infância transmitidas por contatos não higiênicos com irmãos mais velhos, ou adquiridas no período pré-natal,... Durante o último século, o tamanho da família diminuiu, as brincadeiras intradomiciliares aumentaram e padrões mais elevados de higiene pessoal reduziram a oportunidade de infecções cruzadas em famílias jovens. Isso pode ter resultado em maior expressão clínica generalizada de doenças atópicas.”*¹⁹ Denominada “Hipótese da higiene”, foi recebida com ceticismo inicialmente. Pouco depois, na década de 90, o reconhecimento de que a imunidade natural contra infecções virais e

bacterianas induzia um padrão Th1 de liberação de citocinas, potencialmente suprimindo as respostas imunes Th2 envolvidas na alergia mediada por IgE, atraiu a atenção de alergistas e imunologistas²⁰. Com o avanço dos estudos sobre o tema, a Hipótese da higiene, que postula que infecções protegem contra atopia, é considerada imunologicamente plausível e consistente com os aspectos epidemiológicos da atopia. Entretanto, a associação inversa entre infecção e atopia não pode ser confirmada diretamente por estudos epidemiológicos²¹. A partir daí, a participação do microbioma nas doenças imunes passou a ser estudada com profundidade. Em condições normais, a interação entre o microbioma e o organismo humano confere benefícios mútuos (simbiose). Porém, quando a composição e a diversidade do microbioma são alterados (disbiose), essas mudanças são traduzidas em modificações das respostas imunes e doenças, como a asma, por exemplo.

Apenas a parcela bacteriana do microbioma contém cerca de 3,3 milhões de genes, 150 vezes mais do que o genoma humano²². Isso representa uma pressão epigenética sobre o genoma humano que deixa evidente a participação do ecossistema microbiano nos processos biológicos subjacentes à saúde e às doenças²³. A comunidade microbiana intestinal é a mais abundante, compreendendo mais de mil espécies bacterianas, fora as populações virais e fúngicas. A microbiota pulmonar (MP) é um ecossistema formado por uma comunidade bem organizada e metabolicamente ativa, que inclui os microrganismos (vírus, bactérias e fungos, principalmente), seus genomas e as condições ambientais. As microbiotas (intestinal, bucal, trato respiratório superior, trato geniturinário, cutâneo e outras) estão em comunicação constante entre si de modo bidirecional através de “eixos”, com cada uma sendo capaz de influenciar a outra. A comunicação entre a MP e a microbiota intestinal (MI) se dá através do “eixo intestino-pulmão”²⁴.

Evidências crescentes deixam claro que há interação entre a MP e o sistema imune do hospedeiro. Mudanças na diversidade ou abundância da MP estão associadas a diversas doenças respiratórias crônicas, como asma, fibrose cística, bronquiectasias e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Bactérias, vírus e fungos das microbiotas das vias aéreas superiores e inferiores produzem ligantes estruturais e metabólitos que interagem com o hospedeiro e alteram a progressão dessas doenças²⁵. Com o desenvolvimento das ciências ômicas será possível começar a desvendar toda a biologia molecular e genética envolvida na par-

ticipação do microbioma na asma e identificar novos alvos terapêuticos, certamente mais específicos.

Fatores ambientais e estilo de vida

Exposições ambientais estão ligadas ao desenvolvimento e progressão de doenças. Além das exposições a alérgenos, poluentes atmosféricos e fatores climáticos e microrganismos, hábitos do cotidiano e estilo de vida, como dieta, exercícios, medicamentos, tabagismo, animais domésticos e infecções também são fatores de risco para o desenvolvimento e exacerbações de doenças alérgicas e asma²⁶. A influência de todos esses fatores é diferenciada pelos aspectos genéticos do indivíduo, seus aspectos imunológicos, momento da exposição e características microbiômicas. Dentre os fatores microbiológicos, os fungos têm papel relevante. Algumas espécies, *Aspergillus*, *Candida*, *Alternaria*, *Cladosporium* e outros estão associadas à asma e sua gravidade²⁷.

Se quisermos curar a asma, teremos que ser capazes de bloquear as influências desses elementos no trato respiratório. Isso só poderá ser possível após o esclarecimento das inter-relações complexas entre os fatores genéticos/epigenéticos, ambientais/estilo de vida, microbiômicos e os processos biológicos dinâmicos resultantes. A identificação de marcadores epigenéticos é um passo fundamental para a identificação de endotipos asmáticos e para a definição de abordagens terapêuticas e preventivas. A integração das ciências ômicas e seus instrumentos nos estudos para resolver os mistérios ainda existentes será de grande ajuda na identificação de agentes terapêuticos, predição de evolução/desfecho e, eventualmente, de ações preventivas de seu desenvolvimento. Um dos objetivos da medicina personalizada é desenvolver abordagens de farmacogenética e farmacoepigênética visando atuar sobre os fatores responsáveis pela inserção/desenvolvimento de doenças. A interferência pode se dar prevenindo os indutores das alterações responsáveis em cada um deles ou restaurando a função original de cada elemento envolvido. Na primeira situação, estaríamos falando de tratamento preventivo, ou seja, evitando o desenvolvimento da asma no organismo. Na segunda, estaríamos falando de cura.

Abordagens terapêuticas atuais e futuras

Os grupamentos farmacológicos usados no tratamento do asmático visam reduzir inflamação (glicocorticosteroides – GCS), reverter a contração

da musculatura lisa peribrônquica (broncodilatadores – BD), antagonizar citocinas chaves na patogênese, mediadores inflamatórios ou bloquear a IgE. Todos eles atuam sobre os efeitos resultantes das ações inter-relacionadas do trio genética-microbioma-fatores externos. Todas as abordagens medicamentosas objetivam antagonizar comportamentos celulares anormais definitivamente estabelecidos. Por essa razão, nenhuma delas permite falar em cura, apenas em controle. Constituem, na verdade, tratamentos paliativos. Os broncodilatadores relaxam a musculatura lisa peribrônquica aliviando a dispneia. Os corticosteroides reduzem a inflamação parcialmente, já que não atuam em todos os processos inflamatórios presentes. Os biológicos antagonizam/bloqueiam citocinas específicas.

O primeiro biológico usado na asma foi o Omalizumabe, que previne a ligação da IgE ao seu receptor nos mastócitos, basófilos e células dendríticas, evitando a liberação subsequente de mediadores inflamatórios por essas células. Posteriormente, outros biológicos – Mepolizumabe, Reslizumabe, Benralizumabe e Dupilumabe – foram inseridos no arsenal terapêutico contra a asma. Os dois primeiros conectam-se ao ligante da IL-5 prevenindo sua ligação ao seu receptor. O Benralizumabe liga-se também ao receptor da IL-5, causando apoptose de eosinófilos e basófilos. Finalmente, o Dupilumabe liga-se ao receptor α da IL-4, bloqueando a sinalização das IL-4 e IL-13²⁸.

Os biológicos estão sendo indicados para os asmáticos graves que necessitam tomar três ou mais cursos de corticosteroide oral por ano, apesar da adesão adequada ao tratamento prescrito. Como ainda não foram comparados droga a droga, não é possível afirmar a superioridade de nenhum deles²⁹⁻³¹. De modo geral, todos reduzem a taxa de exacerbação em torno de 50% e os efeitos são maiores quando o número absoluto de eosinófilos é mais alto. Como o papel biológico predominante da IL-5 está ligado à maturação, sobrevida e recrutamento de eosinófilos para as vias aéreas, é de se esperar efeitos melhores dos anti IL-5 quando os sintomas/disfunções são direcionados pelos eosinófilos intraluminais. Entretanto, como as IL-4 e IL-13 (atuam sobre um receptor único IL-4R) têm ação mais abrangente, agindo sobre o recrutamento de eosinófilos, hiperplasia de células caliciformes/secção de muco, contração da musculatura lisa e HRB, seria de esperar efeitos benéficos numa população maior de asmáticos, e não apenas naqueles com eosinofilia nas vias aéreas³².

As investigações buscando identificar novos biológicos continuam. Mais à frente, outros que têm como alvo as IL-25 e 33, a TSLP e uma alarminas serão incluídos no arsenal terapêutico²⁸. Certamente, o desenvolvimento de biomarcadores preditivos ou de monitoramento irá ajudar a seleção do biológico mais apropriado para cada paciente. De qualquer modo, seu valor terapêutico é parcial e são fármacos coadjuvantes para o controle da asma.

Conclusão

Na ética médica, o princípio de não maleficência sempre esteve relacionado à máxima *Primum non nocere*, que pode ser interpretada “acima de tudo (ou antes de tudo) não causar dano”. Segundo alguns autores, apesar de essencialmente associada ao pensamento de Hipócrates expresso por volta do ano 430 a.C. – “acima de tudo não causar o mal” – a frase não consta de qualquer texto hipocrático. O que está estabelecido no parágrafo 12 do primeiro livro de sua obra *Epidemia*, é que o médico “pratique duas coisas ao lidar com as doenças; auxilie e não prejudique o paciente”³³. Para imaginar a cura da asma temos que mudar de patamar. Teremos que passar para um cenário quantitativo em vez de qualitativo, mecanístico em vez de orgânico, de limites indefinidos em vez de finitos, desafiador.

Tomando por base o conhecimento atual sobre seus mecanismos patogênicos, podemos supor que a abordagem efetiva da asma deverá incluir agentes que modulem o genoma e corrijam as disbioses microbiômicas envolvidas. Se assim for, estaríamos falando sobre uma abordagem terapêutica “epigenética e microbiômica” que incluirá agentes atuantes sobre metilação do DNA, modificações da histona, miRNA e as disbioses no microbioma³⁴. Nesse caso, em que a abordagem terapêutica atuará basicamente sobre o genoma humano, os princípios éticos citados acima não podem ser esquecidos.

Referências

- Lolas Stepke F. Propositiones para una teoría de la Medicina. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1992. p. 213.
- Jackson DJ, Hartert TV, Martinez FD, Weiss ST, Fahy JV. Asthma: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 3(Suppl 3):S139-45.
- Yunginger JW. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:888-94.
- Arshad SH, Raza A, Lau L, Bawakid K, Karmaus W, Zhang H, et al. Pathophysiological characterization of asthma transitions across adolescence. *Respir Res*. 2014;15(1):153.
- Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma in 2014: Moving toward a population health perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):644-52.
- Dumas O, Laurent E, Bousquet J, Metspalu A, Milani L, Kauffmann F, et al. Occupational irritants and asthma: an Estonian cross-sectional study of 34,000 adults. *Eur Respir J*. 2014;44(3):647-56.
- Wu W, Bleecker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1280-8.
- Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma phenotype, endotypes, and mechanisms of Disease. *Clin Ver Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33.
- Al-Sajee D, Sehmi R, Hawke TJ, El-Gammal A, Howie KJ, Watson RM, et al. Expression of IL-33 and TSLP and Their Receptors in Asthmatic Airways after Inhaled Allergen Challenge. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(6):805-7.
- Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev*. 2017;278(1):145-61.
- Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020;75:311-25.
- Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2412. doi:10.3390/ijms22052412.
- Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, Szwajda A, Brumpton B, Granell R, et al. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am J Hum Genet*. 2019;104(4):665-84.
- DeVries, A. Vercelli, D. Epigenetic Mechanisms in Asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Suppl1):S48-S50.
- Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics*. 2015;7(6):1017-32.
- Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetics, asthma, and allergic diseases: A review of the latest advancements. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12: 211-20.
- Martin EM, Fry RC. Environmental influences on the epigenome: exposure-associated DNA methylation in human populations, Annual Review of Public Health. 2018;39:309-33.
- Bae DJ, Jun JA, Chang HS, Park JS, Park CS. Epigenetic Changes in Asthma: Role of DNA CpG Methylation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(1):1-13.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60
- Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in the aetiology of allergy and asthma. *Lancet*. 1999;354(Suppl II):12-5.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax*. 2000;55(Suppl1):S2-S10.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65.
- Chotirmall SH, Gellatly SL, Budden KF, Mac Aogain M, Shukla SD, Wood DL, et al. Microbiomes in respiratory health and disease: An Asia-Pacific perspective. *Respirology*. 2017 Feb;22(2):240-50.
- Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*. 2019;12:843-50.
- Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):907-20.
- Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1504-15.

27. vanWoerden HC, Gregory C, Brown R, Marchesi JR, Hoogendoorn B, Matthews IP. Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:69.
28. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(4):433-45.
29. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):190-200.e20.
30. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):122-130.e1.
31. Bourdin A, Husereau D, Molinari N et cols. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors: systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52:1801393.
32. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1801393.
33. Rebollo RA. O legado hipocrático e sua fortuna no período greco-romano: de Cós a Galeno. *SCIENTLÆ studia.* 2006;4(1):45-82.
34. Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics.* 2015;7(6):1017-32.

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

Correspondência:
Hisbello da Silva Campos
E-mail: hisbello@gmail.com

Avaliação da qualidade de vida de pacientes com urticária crônica em Aracaju - Sergipe

Analysis of the quality of life of patients with chronic urticaria in Aracaju - Sergipe

Catarina Fagundes Moreira¹, Juliana Monroy Leite¹, Julianne Alves Machado¹,
Adriana de Oliveira Guimarães¹

RESUMO

Introdução: A urticária crônica é uma doença com prevalência em pelo menos 0,1% da população, definida pela presença de pápulas pruriginosas, angioedema ou ambos por período superior a seis semanas. Os pacientes com urticária crônica têm um severo prejuízo na qualidade de vida. **Objetivo:** Avaliar o impacto da urticária crônica na qualidade de vida dos portadores da doença dentro de um serviço especializado no estado de Sergipe. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo observacional a partir de dados coletados de 40 pacientes atendidos, em 2021, no Serviço de Alergia e Imunologia do Ambulatório de Alergia e Imunologia do Decós Day Hospital, através de dois questionários específicos para a avaliação da qualidade de vida na urticária crônica: o *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* e o *Urticaria Control Test*. **Resultados:** Foi possível identificar uma correlação positiva, através do questionário *Urticaria Control Test*, entre a intensidade dos sintomas e a piora da qualidade de vida ($r = 0,774$; $p < 0,001$). Também foi possível identificar uma correlação positiva entre a intensidade dos sintomas e a piora da qualidade de vida, desta vez mensurada pela escala *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* ($r = 0,768$; $p < 0,001$). Noventa por cento dos pacientes afirmaram se sentir cansados durante o dia porque não dormiram bem, 87,5% sentem dificuldade para se concentrar, 90% sentem-se nervosos, 80% afirmaram sentirem-se para baixo, 75% disseram ter vergonha das lesões da urticária que aparecem no corpo, e 60% tem vergonha de frequentar lugares públicos. **Conclusões:** A urticária crônica compromete a qualidade de vida, medida pelos questionários *Urticaria Control Test* e *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*. O comprometimento da qualidade de vida dos doentes com urticária crônica ocorre principalmente nos aspectos psicológicos, nos relacionamentos sociais e na qualidade do sono.

Descritores: Urticária crônica, qualidade de vida, inquéritos e questionários.

ABSTRACT

Introduction: Chronic urticaria is a disease with a prevalence in at least 0.1% of the population, defined by the presence of pruritic papules, angioedema or both for a period longer than six weeks. Patients with chronic urticaria have a severe loss in quality of life. **Objective:** To assess the impact of chronic urticaria on the quality of life of patients with the disease within a specialized service in the state of Sergipe. **Methods:** This is a descriptive observational study based on data collected from 40 patients treated, in 2021, at the Allergy and Immunology Service of the Allergy and Immunology Outpatient Clinic of Decós Day Hospital, using two specific questionnaires for quality assessment of life in chronic urticaria: the *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* and the *Urticaria Control Test*. **Results:** It was possible to identify a positive correlation, through the *Urticaria Control Test* questionnaire, between the intensity of symptoms and the worsening of quality of life ($r = 0.774$, $p < 0.001$). It was also possible to identify a positive correlation between the intensity of symptoms and worsening quality of life, this time measured by the *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* scale ($r = 0.768$, $p < 0.001$). 90% said they felt tired during the day because they didn't sleep well, 87.5% found it difficult to concentrate, 90% felt nervous, 80% said they felt down, 75% said they were ashamed of the urticaria lesions that appear on the body and 60% are ashamed to go to public places. **Conclusions:** Chronic urticaria compromises quality of life, as measured by the *Urticaria Control Test* and the *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*. The impairment of the quality of life of patients with chronic urticaria occurs mainly in the psychological aspects, in social relationships and in the quality of sleep.

Keywords: Chronic urticaria, quality of life, surveys and questionnaires.

1. Universidade Tiradentes, Medicina - Aracaju, SE, Brasil.

Fonte de financiamento: Bolsa de Iniciação científica da Universidade Tiradentes (PROBIC-UNIT).

Submetido em: 11/08/2021, aceito em: 13/11/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):108-15.

Introdução

A urticária crônica (UC) é uma doença com prevalência em pelo menos 0,1% da população¹, definida pela presença de pápulas pruriginosas, angioedema ou ambos por período superior a seis semanas. De evolução recorrente, pode prolongar-se até mesmo por anos; há tendência à remissão espontânea. Raramente, apesar de investigação adequada, se encontra a etiologia². As urticas são pápulas e/ou placas que aparecem de forma súbita e se caracterizam pela coloração clara ou avermelhada, de tamanhos variados, quase sempre circundadas por um eritema reflexo, associadas a intenso prurido ou, algumas vezes, sensação de ardência. A urticária crônica é uma doença que compromete não apenas o aspecto físico, mas também o social e o emocional³. A urticária crônica espontânea, que é o foco do presente trabalho, é caracterizada por sintomas espontâneos que não estão associados a um gatilho específico.

A qualidade de vida relacionada à doença pode ser definida como o impacto da doença e tratamento nos domínios físico, psicológico, social e somático do funcionamento e bem-estar⁴. Por apresentar uma evolução benigna do ponto de vista clínico, sem mortalidade significativa, com lesões fugazes e desfiguramento temporário, os profissionais de saúde tendem a subestimar o impacto da urticária crônica na qualidade de vida dos pacientes⁵. Apesar das pequenas taxas de mortalidade por doenças dermatológicas, a importância da aparência estética faz com que alterações sem grande significado clínico possam influenciar negativamente as atividades cotidianas dos pacientes³.

O impacto de uma doença na qualidade de vida pode não se relacionar diretamente à sua gravidade clínica, mas à estigmatização e desconforto causados, o que reforça a importância dos estudos de qualidade de vida em doenças com manifestações dermatológicas, como a urticária crônica^{6,7}. Por isso, no seu acompanhamento, assim como em outras condições crônicas, é de extrema importância a utilização de ferramentas padronizadas que possam fornecer informações objetivas quanto ao impacto da doença nos diversos aspectos da qualidade de vida do paciente, para melhorar a abordagem clínica destes casos. Os instrumentos disponíveis para medir a qualidade de vida dos pacientes com urticária crônica podem auxiliar na avaliação continuada dos pacientes com esta condição variável. Portanto, o uso dos *Patient Reported Outcomes* (PROs), ou

desfechos relatados pelo paciente, são fundamentais na avaliação e monitoramento da atividade, controle e qualidade de vida na urticária crônica. Por conseguinte, foram aplicados os questionários *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CUQ2oL) e o *Urticaria Control Test* (UCT)⁸.

O CUQ2oL (Figura 1) foi criado e validado, em 2005, por Baiardini e cols. O questionário possui 23 itens, que na versão original em italiano dividem-se em seis domínios, e na versão em português, em três: I - sono/estado mental/alimentação (perguntas 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 17); II - prurido/impacto nas atividades (perguntas 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9 e 22); e III - edema/limitações/aparência (perguntas 3, 4, 18, 19, 20, 21 e 23). Os pacientes responderam levando em consideração as duas últimas semanas, indicando em uma escala Likert de cinco pontos a intensidade de cada item separadamente, variando de 1 a 5. Quanto maior a pontuação, pior é a percepção do paciente da sua qualidade de vida³.

O UCT (Figura 2) é um questionário retrospectivo que avalia o controle da urticária baseando-se na percepção do paciente nas 4 semanas prévias. É de fácil preenchimento, já que é composto por apenas 4 perguntas, com 5 opções de resposta. O escore total mínimo do questionário é 0, que é calculado pelo somatório do valor mínimo (0: bastante/muito frequente) dado a cada resposta pelo paciente. Esse escore indica a pior qualidade de vida. O escore máximo é 16, que é alcançado quando o paciente atribui pontuação máxima para todas as questões (4: nada/nunca). Quanto maior a pontuação, melhor é a percepção do paciente da sua qualidade de vida.

O objetivo do presente estudo é avaliar o impacto da urticária crônica espontânea na qualidade de vida dos portadores da doença, incluindo a identificação dos principais fatores que afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes com UCE.

Métodos

Participantes

O trabalho consiste num estudo transversal. Foram incluídos os pacientes atendidos no Ambulatório de Imunologia e Alergologia do Décos Day Hospital, Aracaju, Brasil.

Os critérios de inclusão foram pacientes que tenham o diagnóstico conclusivo de urticária crônica espontânea realizado através de avaliação da história clínica e exame físico, conforme o *Guideline for the*

*definition, classification, diagnosis and management of urticaria*⁹ em qualquer idade e que permitam o preenchimento do questionário. Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: paciente não querer participar do estudo, ou deficiência cognitiva.

Procedimentos

Os dados relativos à qualidade de vida dos pacientes com urticária crônica foram coletados, de forma *on-line*, através de formulário eletrônico criado

no Google formulários. Os pacientes foram abordados através de contato via aplicativo de comunicação (WhatsApp), com o número telefônico obtido através dos prontuários. As variáveis analisadas obtidas por meio do prontuário do paciente foram sexo, faixa etária, fator desencadeante da doença, estado civil e medicações prévias para controle dos sintomas da urticária crônica. No formulário foram compilados dois questionários previamente validados, o *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CUQ2oL) e o *Urticaria Control Test* (UCT).

Pergunta: nos últimos 15 dias

Quanto você se sentiu incomodado com os seguintes sintomas?

1. Coceira
2. Placas vermelhas
3. Olhos inchados
4. Lábios inchados

Nada (1) Pouco (2) Mais ou menos (3) Muito (4) Muitíssimo (5)

Quanto a urticária lhe atrapalhou nos seguintes momentos do seu dia a dia?

5. Trabalho
6. Atividade física
7. Sono
8. Lazer
9. Relacionamentos sociais
10. Alimentação

Nada (1) Pouco (2) Mais ou menos (3) Muito (4) Muitíssimo (5)

Dificuldade e problemas que podem estar ligados à urticária

11. Você tem dificuldade para dormir?
12. Você acorda durante a noite?
13. Durante o dia, você se sente cansado(a) porque não dorme bem à noite?
14. Você tem dificuldade para se concentrar?
15. Você se sente nervoso?
16. Você se sente “pra baixo”?
17. Você se sente limitado(a) na escolha da sua comida?
18. Você fica com vergonha das lesões da urticária que aparecem no seu corpo?
19. Você fica com vergonha de frequentar lugares públicos?
20. É um problema para você usar determinados cosméticos (perfumes, cremes, loções, sabonetes e maquiagens)?
21. Você se sente limitado(a) na escolha das suas roupas?
22. Suas atividades esportivas são limitadas por causa da urticária?
23. Você fica incomodado(a) com os efeitos colaterais causados pelos remédios usados no tratamento da urticária?

Nada (1) Pouco (2) Mais ou menos (3) Muito (4) Muitíssimo (5)

Figura 1

Questionário para Qualidade de Vida da Urticária Crônica (CUQ2oL)

Quanto você sofreu com os sintomas físicos da urticária (coceira, empolgação e/ou inchaço) nas últimas 4 semanas?

Bastante () Muito () Mais ou menos () Pouco () Nada ()

Quanto a sua qualidade de vida foi afetada negativamente por causa da urticária nas últimas 4 semanas?

Bastante () Muito () Mais ou menos () Pouco () Nada ()

Com que frequência o seu tratamento para urticária não foi suficiente para controlar os sintomas da urticária nas últimas 4 semanas?

Muito () Frequente () Algumas vezes () Raramente () Nunca ()

De maneira geral, quanto você conseguiu ter a sua urticária sob controle nas últimas 4 semanas?

Nada () Pouco () Mais ou menos () Bem () Totalmente ()

Figura 2

Questionário para avaliação do controle da urticária (UCT)

Houve submissão ao Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Universidade Tiradentes - SE, que foi aprovado sob o parecer de número 4.630.658.

Instrumentos

Foram aplicados os questionários *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CUQ2oL) e o *Urticaria Control Test* (UCT).

Para obter um indicador de saúde do participante, foi elaborado um indicador, obtido com o cômputo de

três perguntas relativas às condições de saúde geral dos pacientes, em um índice que oscilou entre o valor 0 e 1, com valor 1 indicando excelentes hábitos de saúde. As perguntas versaram sobre alimentação, *hobbies* e prática regular de exercício físico. Além disso, também foram adicionadas perguntas sobre idade, sexo, estado civil, uso de medicação para controle dos sintomas da urticária crônica, fator estressante no desencadeamento da urticária crônica e estresse (Tabela 1).

Tabela 1

Informações sociodemográficas e pessoais

Qual é a sua idade?

Qual é o seu sexo?

Qual é o seu estado civil?

Você faz uso de alguma medicação para controlar os sintomas da sua urticária?

Algum fator estressante ocorreu na sua vida quando os sintomas da urticária surgiram pela primeira vez?

Você se considera uma pessoa estressada?

Você possui algum *hobby*?

Você pratica exercício físico regularmente?

Você considera que possui uma alimentação saudável?

Direção de análise

Os dados foram salvos no programa Microsoft Excel® versão 2016, e posteriormente submetidos à análise descritiva e inferencial utilizando a versão 0.14.1 do *software* de análise estatística JASP.

Resultados

Os dados, coletados entre 14 de abril e 23 de maio de 2021, referem-se a um total de 40 participantes. Do total de participantes, 35, o que corresponde a 87,5%, declararam-se mulheres. Em relação à idade, a amplitude oscilou entre os valores 16 e 59 anos, com a média de 33,8 anos e o desvio padrão de 10,8 anos. Em relação ao uso de medicações, 82% relatou fazer uso de anti-histamínicos para obter o controle dos sintomas. No que concerne à presença de fatores desencadeantes para o surgimento da urticária crônica, 60% afirmou ter ocorrido algum evento estressante logo antes do início da doença, e 67,5% dos participantes referiram que se consideram pessoas estressadas. No que concerne ao nível de relacionamento, do total de participantes, 16 afirmaram-se solteiros, 8 declararam estar em um relacionamento de namoro, e 16 apontaram estarem casados.

Inicialmente foi feita a análise dos resultados obtidos sobre a correlação entre o nível de controle da urticária crônica e seus efeitos na qualidade de vida dos pacientes, através dos questionários CUQ2oL e UCT.

O primeiro domínio do questionário CUQ2oL é relativo à qualidade de vida dos pacientes. A média da qualidade de vida obtida no questionário CUQ2oL foi de 2,8, e o desvio padrão foi de 0,8; dado este que indica uma intermediária qualidade de vida entre os participantes, visto que a pontuação da escala oscila entre 1 e 5. Para controlar o efeito de eventos traumáticos na qualidade de vida, foi conduzido um teste *t* para a diferença entre as amostras, o qual apontou haver diferença significativa ($t(38) = 2,214$; $p < 0,05$). Também foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa para o estresse ($t(38) = 2,214$; $p < 0,05$). Para avaliar a influência da idade e do estado de saúde geral dos participantes na qualidade de vida, conduzimos duas análises de correlação, uma a respeito da idade, sendo encontrada correlação significativa ($r = 0,373$; $p < 0,05$), e outra a respeito da saúde, não sendo demonstrada correlação significativa ($r = 0,189$; $p = 0,242$). Foi utilizado o mesmo teste *t* para identificar se foi encontrada diferença entre participantes homens e mulheres, que evidenciou

ausência de diferenças estatisticamente significativas ($t(38) = 1,479$; $p = 0,147$). Sobre o uso de medicamentos, também não houve diferença ($t(38) = 1,638$; $p = 0,110$). Também não houve diferença em relação ao estado civil ($F(37) = 0,007$; $p = 0,993$).

De modo geral, podemos identificar que o nível de qualidade de vida dos pacientes foi razoável, e esse resultado sofreu alteração de variáveis como eventos traumáticos, estresse e idade. Foi observado que eventos traumáticos, estresse e o avançar da idade são fatores que colaboram com o prejuízo da qualidade de vida dos pacientes com urticária crônica.

A média de sintomas obtida nos segundo e terceiro domínios do questionário CUQ2oL foi de 2,4, e o desvio padrão foi de 1,0; dado este que indica uma baixa incidência de sintomas entre os participantes, visto que a pontuação da escala oscila entre 1 e 5. Para avaliar a influência da idade e do estado de saúde geral dos participantes na incidência dos sintomas, conduzimos duas análises de correlação; em relação a idade foi identificado uma correlação positiva entre a idade e a incidência dos sintomas, indicando que quanto mais idosa a pessoa, maior a gravidade dos sintomas ($r = 0,388$; $p < 0,05$). No caso da associação entre estado de saúde e os sintomas não houve correlação estatisticamente significativa entre as variáveis ($r = 0,153$; $p = 0,346$). Para identificar se foi encontrada diferença entre participantes homens e mulheres, foi conduzido um teste *t* para a diferença entre as amostras, que evidenciou ausência de diferenças estatisticamente significativas ($t(38) = 0,302$; $p = 0,765$). Foi utilizado o mesmo teste *t* para controlar o efeito de eventos traumáticos na expressão inicial dos sintomas, e não foi encontrada diferença ($t(38) = 1,776$; $p = 0,084$). Sobre o uso de medicamentos, também não houve diferença ($t(38) = 0,811$; $p = 0,422$). Também não houve diferença em relação ao estado civil ($F(37) = 0,998$; $p = 0,378$) e ao estresse ($t(38) = 0,123$; $p = 0,903$).

Para o cálculo do grau de consistência interna do instrumento, foi calculado o alpha de Cronbach, que para o primeiro domínio apresentou o valor de 0,90, um bom indicador da qualidade da medida, e para o segundo e terceiro domínio ofereceu um alpha de Cronbach que apresentou o valor de 0,882.

A média de sintomas obtida no questionário UCT foi de 3,0, e o desvio padrão foi de 1,0; dado este que indica uma intermediária incidência de sintomas entre os participantes, visto que a pontuação da escala oscila entre 1 e 5. Para identificar se foi encontrada diferença entre participantes homens e

mulheres, foi conduzido um teste *t* para a diferença entre as amostras, que evidenciou ausência de diferenças estatisticamente significativas ($t(38) = 0,514$; $p = 0,610$). Foi utilizado o mesmo teste *t* para controlar o efeito de eventos traumáticos na expressão dos sintomas, e não foi encontrada diferença ($t(38) = 1,563$; $p = 0,126$). Sobre o uso de medicamentos, também não houve diferença ($t(38) = 1,795$; $p = 0,081$). Também não houve diferença em relação ao estado civil ($F(37) = 1,223$; $p = 0,369$) e ao estresse ($t(38) = 0,508$; $p = 0,614$). Para avaliar a influência da idade e do estado de saúde dos participantes na incidência dos sintomas conduzimos duas análises de correlação, ambas não demonstrando correlação significativa estatística: idade ($r = 0,194$; $p = 0,231$) e saúde ($r = 0,163$; $p = 0,314$).

Para o cálculo do grau de consistência interna do instrumento, foi calculado o alpha de Cronbach, que supriu o valor de 0,856.

De modo geral, podemos identificar que o nível de sintomas dos pacientes foi de baixo a intermediário em ambos os questionários utilizados, e esses resultados sofreram alteração de variáveis como idade, mas não sofreram alteração de variáveis como sexo, eventos traumáticos, medicamentos de controle dos sintomas da urticária, estado civil, estresse e estado de saúde.

Apresentadas as análises descritivas, agora submeteremos à prova a nossa hipótese de que existe uma relação inversamente proporcional entre o nível de atividade da urticária crônica e a qualidade de vida dos pacientes. Para tal, rodamos duas correlações bivariadas, uma entre as duas dimensões do CUQ2oL, relativa aos sintomas e à qualidade de vida, e uma segunda, entre a medida da dimensão do CUQ2oL relativa aos sintomas e o UCT, um segundo indicador da intensidade dos sintomas.

Tal como observado no diagrama de dispersão apresentado na Figura 3, foi possível identificar uma correlação positiva entre a intensidade dos sintomas e a piora da qualidade de vida ($r = 0,774$; $p < 0,001$), um resultado que se mostrou independente dos efeitos de variáveis como sexo, idade, eventos traumáticos, medicamentos de controle dos sintomas da urticária, estado civil, estresse e estado de saúde dos participantes.

Como é possível observar no diagrama de dispersão apresentado na Figura 4, também foi possível identificar uma correlação positiva entre a intensidade dos sintomas e a piora da qualidade de vida,

desta vez mensurada pela escala CUQ2oL ($r = 0,768$; $p < 0,001$), um resultado que foi independente de variáveis como sexo, idade, eventos traumáticos, medicamentos de controle dos sintomas da urticária, estado civil, estresse e estado de saúde dos participantes. O comprometimento da qualidade de vida dos doentes com urticária crônica ocorreu principalmente nos aspectos psicológicos, nos relacionamentos sociais

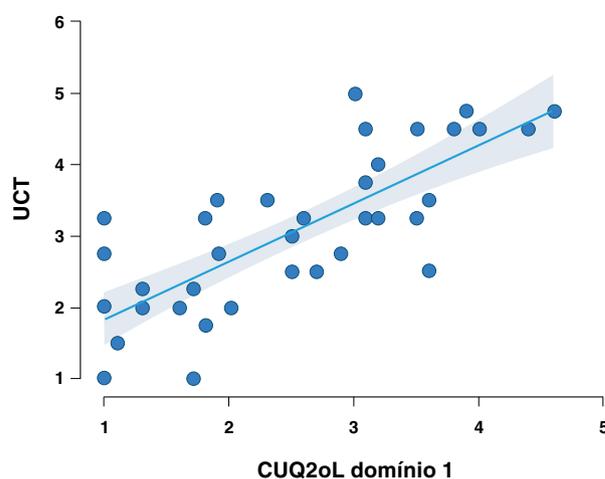


Figura 3

Correlação positiva entre a intensidade dos sintomas e a piora da qualidade de vida

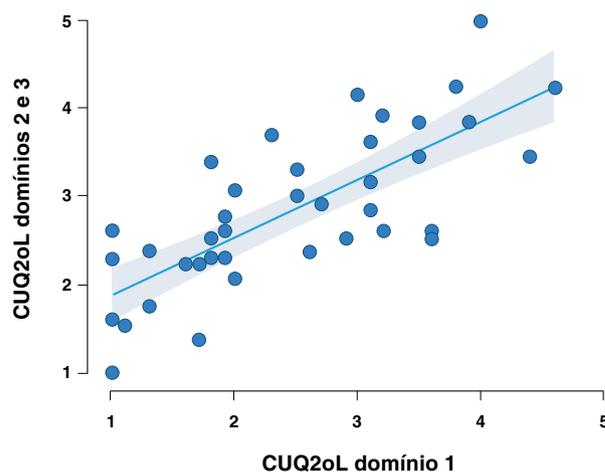


Figura 4

Correlação positiva entre a intensidade dos sintomas e a piora da qualidade de vida mensurada pela escala CUQ2oL

e na qualidade do sono. Sendo que 77,5% afirmaram ter alguma dificuldade para dormir, 92,5% afirmaram acordar durante a noite, 90% afirmaram se sentirem cansados durante o dia porque não dormiram bem, 87,5% sentem dificuldade para se concentrar, 90% sentem-se nervosos, 80% afirmaram sentirem-se para baixo, 75% disseram ter vergonha das lesões da urticária que aparecem no corpo, e 60% têm vergonha de frequentar lugares públicos.

Por conseguinte, ambas análises indicaram uma forte correlação positiva entre a atividade da doença e a piora da qualidade de vida, o que corrobora a nossa hipótese de trabalho.

Discussão

A urticária é denominada crônica (UC) quando apresenta sintomas diários ou quase diários por um período maior que seis semanas. Com isso, os pacientes sofrem não apenas com os impactos das lesões eritematosas, do prurido intenso e do edema doloroso, mas também com a insegurança de que esses sintomas podem se manifestar a qualquer hora e em qualquer local. Nesta forma crônica, frequentemente compromete o doente ao interferir nas suas atividades diárias, com prejuízo da autoestima e das relações interpessoais^{10,11}. A urticária crônica espontânea também está frequentemente associada a ausências na escola e no trabalho, o que traz ainda impacto econômico na vida dos pacientes¹².

A urticária não é emocional, não é psicológica e nem ocorre por estresse, embora estes fatores possam exacerbar os sintomas^{13,14}.

Quem tem urticária crônica, seja pelo prurido como pelo aspecto das lesões, acaba tendo a insegurança de não saber quando vai ter uma crise ou não. Isso causa impacto nos vários aspectos da vida social e afetiva. Tudo isso junto, em algumas pessoas, provavelmente naquelas mais predispostas, pode levar a quadros de depressão, por causa do impacto que tem na qualidade de vida como um todo¹⁵. O presente estudo corroborou os achados acima, uma vez que mostrou associação estatisticamente significativa entre o estresse e a qualidade de vida dos pacientes com urticária crônica ($t(38) = 2,214$; $p < 0,5$).

Embora a urticária seja comum em qualquer idade, observamos que a urticária aguda (UA) é mais frequente em crianças e adultos jovens, enquanto que a UC ocorre, em geral, na meia idade^{16,17}. O presente estudo corroborou os dados anteriores ao demonstrar

que em relação à idade foi identificado uma correlação positiva entre a idade e a incidência dos sintomas, indicando que quanto mais idosa a pessoa, maior a gravidade dos sintomas ($r = 0,388$; $p < 0,05$).

Conforto e sensação de bem-estar, a capacidade da manutenção de razoável função física, emocional e intelectual e o grau de retenção da habilidade para participar de atividades com familiares, colegas de trabalho e comunidade são alguns dos atributos valorizados pelos pacientes¹⁸. Na urticária crônica, o prurido crônico com a presença de urticária e/ou o angioedema, e outros fatores como o custo da terapia e o isolamento social, contribuem para a frustração que esses pacientes experimentam¹⁹. Assim, pode-se afirmar que o impacto social, psicológico, ambiental e físico da lesão da urticária para o indivíduo afetado, e até ao seu grupo de convivência, é significativo. O paciente apresenta instabilidade emocional importante, devido à natureza pública dos sintomas. Nas suas formas graves, pode ser incapacitante por causar transtornos nas atividades diárias, principalmente distúrbios do sono, com conseqüente profundo impacto negativo na qualidade de vida^{13,5}. O presente estudo corroborou os dados anteriores ao demonstrar correlação positiva entre a intensidade dos sintomas e a piora da qualidade de vida ($r = 0,774$; $p < 0,001$).

A urticária crônica é significativamente mais comum em mulheres do que nos homens²⁰. A real incidência da UCE é desconhecida, porém estima-se uma variação de 0,1% a 3% na população em geral, sendo mais comum nas mulheres, numa proporção de duas mulheres para cada homem²¹. Segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (2018), 60% de todas as urticárias crônicas são espontâneas, acometendo principalmente as mulheres de meia-idade. O presente estudo não encontrou associação estatisticamente significativa entre o sexo e a urticária crônica, possivelmente pelo fato de mais mulheres procurarem os serviços de saúde do que os homens.

O tratamento da UCE objetiva o controle dos sintomas e a melhor qualidade de vida do paciente. Tem sido sugerida uma dupla abordagem: a primeira representa a tentativa de identificar e eliminar possíveis fatores desencadeantes, e a segunda representada pelo tratamento farmacológico. O controle da UCE não é fácil em função da dificuldade da identificação da etiologia da doença e pela fraca resposta terapêutica em grande parte dos pacientes¹³. O presente estudo não encontrou associação estatisticamente significativa entre o uso de medicamentos para controle dos

sintomas e a piora da qualidade de vida dos pacientes com urticária crônica, possivelmente devido ao fato de apenas seis pacientes no estudo não estarem em uso de medicação para a doença.

Conclui-se que a urticária crônica compromete a qualidade de vida medida pelos questionários UCT e CUQ2oL. Houve associação estatisticamente significativa entre a atividade da urticária crônica e a piora da qualidade de vida, sofrendo interferências das variáveis idade, estresse e eventos traumáticos. Entretanto, não foi encontrada significância estatística em relação ao sexo, medicamentos de controle dos sintomas da urticária, estado civil e estado de saúde. O comprometimento da qualidade de vida dos doentes com urticária crônica ocorreu principalmente nos aspectos psicológicos, nos relacionamentos sociais e na qualidade do sono.

Referências

- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869-73.
- Grattan C, Powell S, Humphreys F. British Association of Dermatologists. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol*. 2001;144:708-14.
- Baiardini I, Pasquali M, Braidó F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005 Aug;60(8):1073-8.
- Santanello NC, Baker D, Cappelleri JC, Copley-Merriman K, DeMarinis R, Gagnon JP, et al. Regulatory issues for health-related quality of life - PhRMA Health Outcomes Committee workshop, 1999. *Value Health*. 2002;5(1):14-25.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997 Feb;136(2):197-201.
- Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:41-50.
- Le Cleach L, Chassany O, Levy A, Wolkenstein P, Chosidow O. Poor reporting of quality of life outcomes in dermatology randomized controlled clinical trials. *Dermatology*. 2008;216(1):46-55.
- Valle SOR, Dortas-Junior SD, Dias GAC, Motta AA, Falcao-Amaral CS, Martins EAPR, et al. Ferramentas para avaliação e acompanhamento da urticária crônica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(2):209-24.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff A, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
- Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic Urticaria. Etiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64:2515-36.
- Dibbern Jr DA, Dreskin SC. Urticaria and angioedema: an overview. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:141-62.
- DeLong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol*. 2008 Jan;144(1):35-9.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011 Mar;66(3):317-30.
- Zuberbier T. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):868-87.
- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI [site na Internet]. Urticária não é emocional, mas o impacto da doença pode levar à depressão. Disponível em: <https://asbai.org.br/urticaria-nao-e-emocional-mas-o-impacto-da-doenca-pode-levar-a-depressao/#:~:text=Urtic%C3%A1ria%20e%20depress%C3%A3o%20E2%80%93%20A%20urtic%C3%A1ria,da%20vida%20social%20e%20afetiva>. Acessado em: 20/05/2021.
- Tharp MD. Chronic urticaria: Pathophysiology and treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:S325-30.
- Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1995;29:1767-72.
- Naughton MJ, Shumaker AS. The case for domains of function in quality of life assessment. *Qual Life Res*. 2003;12(Suppl 1):73-80.
- Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003 Sep;149(3):572-7.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad view for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:2417-29.
- Kanwar AJ, Greaves MW. Approach to the patient with chronic urticaria. *Hospital Practice*. 1996;15:175-89.

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

Correspondência:
Catarina Fagundes Moreira
E-mail: catfagundes1@gmail.com

Avaliação da expressão da filagrina em biópsias esofágicas de pacientes com esofagite eosinofílica

Evaluation of filaggrin expression in esophageal biopsies of patients with eosinophilic esophagitis

Fernando Monteiro Aarestrup¹, Klaus Ruback Bertges², Alvaro Dutra Presto¹,
Laetitia Alves Cinsa¹, Luiz Carlos Bertges², Matheus Fonseca Aarestrup³,
Paula Fonseca Aarestrup⁴, Thais Abranches Bertges², Beatriz Julião Vieira Aarestrup⁵

RESUMO

Introdução: Mutações do gene da filagrina vêm sendo associadas, classicamente, a alterações da barreira epitelial em doenças alérgicas com comprometimento da pele e das superfícies mucosas. Particularmente na dermatite atópica, a relação entre filagrina, mecanismo fisiopatológico e evolução clínica tem sido demonstrada. Recentemente, alterações da barreira epitelial com redução da expressão da filagrina, também têm sido associadas a mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da esofagite eosinofílica. Devido a disfunções na barreira epitelial, microrganismos e alérgenos são capazes de penetrarem no epitélio da mucosa esofágica, assim como na dermatite atópica.

Objetivo: Avaliar a possível correlação da expressão da filagrina com os achados histopatológicos em biópsias esofágicas de pacientes com esofagite eosinofílica. **Métodos:** A expressão da filagrina foi investigada *in situ*, por imuno-histoquímica, em biópsias esofágicas nos seguintes grupos: Grupo I, controle (n=8), amostras provenientes de pacientes saudáveis; Grupo II (n=27), amostras provenientes de pacientes com esofagite eosinofílica.

Resultados: Os resultados demonstraram uma diminuição da expressão da filagrina na mucosa do esôfago de portadores de esofagite eosinofílica. Adicionalmente, a intensidade da marcação imuno-histoquímica foi menor na mucosa esofágica com maior infiltração de eosinófilos. **Conclusão:** A diminuição da expressão de filagrina pode ser um fenômeno fisiopatológico associado ao aumento da quantidade de eosinófilos na mucosa esofágica, podendo impactar na evolução clínica da esofagite eosinofílica.

Descritores: Esofagite eosinofílica, imuno-histoquímica, mucosa esofágica, dermatite atópica.

ABSTRACT

Introduction: Filaggrin gene mutations have been classically associated with changes in the epithelial barrier in allergic diseases involving the skin and mucosal surfaces. Particularly in atopic dermatitis, the relationship between filaggrin, pathophysiological mechanism and clinical evolution has been demonstrated. Recently, changes in the epithelial barrier with reduced expression of filaggrin have also been associated with immunological mechanisms involved in the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. Due to dysfunction in the epithelial barrier, microorganisms and allergens are able to penetrate the epithelium of the esophageal mucosa, as well as in atopic dermatitis. **Objective:** To evaluate the possible correlation of filaggrin expression with histopathological findings in esophageal biopsies of patients with eosinophilic esophagitis. **Methods:** Filaggrin expression was investigated *in situ* by immunohistochemistry in esophageal biopsies in the following groups: Group I, control (n = 8), samples from healthy patients; Group II (n = 27), samples from patients with eosinophilic esophagitis. **Results:** The results demonstrated a decrease in the expression of filaggrin in the esophageal mucosa of patients with eosinophilic esophagitis. Additionally, the intensity of the immunohistochemical labeling was lower in the esophageal mucosa with greater infiltration of eosinophils. **Conclusion:** The reduction of filaggrin expression may be a pathophysiological phenomenon associated with an increase in the quantity of eosinophils in the esophageal mucosa, which may impact on the clinical evolution of eosinophilic esophagitis.

Keywords: Eosinophilic esophagitis, immunohistochemistry, esophageal mucosa, atopic dermatitis.

1. Universidade Federal de Juiz de Fora, CBR, Laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental - Juiz de Fora, MG, Brasil.
2. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde - SUPREMA e Hospital Maternidade Therezinha de Jesus - Juiz de Fora, MG, Brasil.
3. Instituto de Ensino Superior Tancredo Neves (IPTAN), Faculdade de Medicina - São João Del Rei, MG, Brasil.
4. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Faculdade de Medicina - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Morfologia - Histologia - Juiz de Fora, MG, Brasil.

Submetido em: 22/11/2021, aceito em: 18/12/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):116-21.

Introdução

A esofagite eosinofílica (EoE) vem sendo estudada desde o final da década de 70 e foi melhor descrita em 1993 por Attwood e cols. Trata-se de uma doença inflamatória crônica, imuno-antígeno mediada, caracterizada pela inflamação eosinofílica localizada no esôfago, sem envolvimento de outras partes do trato gastrointestinal (TGI), associada aos sintomas de disfunção esofágica, como a disfagia, náuseas, vômitos e impactação alimentar¹⁻². A EoE é mais frequente em pacientes com história pessoal e/ou familiar de atopias, como alergia alimentar, asma e rinite alérgica. Sobre a prevalência, estudos epidemiológicos indicam que EoE é tão prevalente quanto as doenças inflamatórias intestinais idiopáticas, podendo afetar de 40 a 55 indivíduos/100.000 habitantes³. Entretanto, como a EoE só foi reconhecida e caracterizada como uma entidade isolada nos últimos anos, provavelmente, muitos pacientes já foram erroneamente diagnosticados como portadores de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)²⁻⁴.

O diagnóstico histopatológico obtido a partir do material das biópsias do esôfago é definido pela presença de 15 ou mais eosinófilos (Eo) por campo de maior aumento (400X). Para definição diagnóstica, é recomendada a análise de 2 a 4 amostras de dois segmentos diferentes do esôfago, independente do aspecto de normalidade na endoscopia digestiva alta (EDA)^{2,4}. A sensibilidade diagnóstica do exame histopatológico pode chegar a 100%, quando no mínimo cinco amostras de biópsias esofágicas são coletadas³. Na circulação sanguínea periférica, a eosinofilia é encontrada, em média, em 50% dos pacientes portadores de EoE⁵.

Mutações do gene da filagrina (FLG) têm sido associadas a alterações da barreira epitelial em doenças alérgicas que afetam a pele e as superfícies mucosas, como dermatite atópica e asma⁶⁻¹¹. A disfunção da barreira epitelial representada principalmente pela redução da expressão da FLG interage intimamente com os mecanismos imunológicos envolvidos na fisiopatologia destas doenças atópicas. Do mesmo modo, na EoE, a disfunção da barreira epitelial na mucosa esofágica comprometida parece, também, ser um fator chave na fisiopatologia. Mais recentemente, a expressão anormal de filagrina tem sido sugerida como possível via de atuação no mecanismo fisiopatológico da EoE¹²⁻¹⁴.

Devido a uma barreira epitelial alterada, microrganismos e alérgenos são capazes de penetrar no

epitélio da mucosa esofágica. Estes antígenos são reconhecidos por células epiteliais através de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), que então liberam citocinas, como linfopoetina estromal tímica (TSLP), iniciando uma resposta imunológica de perfil Th2. Em consequência da resposta Th2 os eosinófilos são recrutados da circulação, principalmente pela produção local esofágica de IL-5 e eotaxina⁹⁻¹³.

No presente estudo, a expressão *in situ* da FLG foi investigada em biópsias esofágicas de pacientes com EoE. Os resultados sugeriram que a expressão da FLG no epitélio da mucosa do esôfago é inversamente proporcional à quantidade de eosinófilos observados na mucosa esofágica.

Material e métodos

Pacientes

A amostra inicial do estudo compreendeu 50 pacientes adultos (N = 50), de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, com suspeita clínica de esofagite eosinofílica. O diagnóstico definitivo foi realizado baseado em características clínicas e endoscópicas sugestivas de EoE, associadas à presença de pelo menos 15 eosinófilos (EO) por campo microscópico de maior aumento (400X) na mucosa esofágica; o diagnóstico foi confirmado por análise histopatológica em 27 pacientes (n = 27), tendo sido realizadas no mínimo seis biópsias em regiões diferentes do esôfago. As biópsias esofágicas foram realizadas com finalidade diagnóstica antes de iniciado o tratamento dos pacientes.

Com a finalidade de controle do estudo, foram analisadas amostras esofágicas provenientes de pacientes saudáveis, compondo o grupo controle (Grupo I, n = 8). As amostras de biópsias esofágicas provenientes dos pacientes com EoE compuseram o Grupo II (n = 27). Todas as amostras dos grupos I e II foram submetidas a análise histopatológica e imuno-histoquímica.

Este estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial de princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos, e aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos, em conformidade com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP (Parecer 2.314.988 / CAAE 28260814.9.0000.5103 SUPREMA - Sociedade Universitária para Ensino Médico).

Processamento histopatológico

As biópsias do esôfago foram obtidas a partir de porções proximal, medial e distal em todos os pacientes incluídos no estudo. As amostras foram fixadas em formol a 10%, incluídas em bloco de parafina e submetidas à microtomia com cortes histológicos com 5 a 6 µm de espessura. Os cortes histológicos foram corados com hematoxilina e eosina para exame de rotina. As amostras foram examinadas com um microscópio óptico Zeiss (Hallbergmoos, Alemanha), por dois observadores independentes com formação em histopatologia. Após a observação, foram selecionadas áreas representativas da mucosa esofágica para análise histopatológica descritiva em campo microscópico de maior aumento (aumento de 400x), e três áreas representativas foram escolhidas para captura fotográfica digital. A contagem de eosinófilos foi investigada a partir da área mais representativa com maior densidade de eosinófilos.

Detecção in situ da FLG por imunohistoquímica

O método de imunohistoquímica para detecção da expressão de FLG envolveu as seguintes etapas: desparafinização por 20 min (60 °C) e embebição em 3 banhos de xilol por 3 min cada; hidratação em álcool 100%, 95% e 70% por 3 min em cada; enxague em água destilada; bloqueio da peroxidase endógena (H₂O₂ – 0,4% por 30 min /100 µL por corte); recuperação antigênica em banho-maria a 95 °C por 40 min, em PBS; resfriar por 20 min em temperatura ambiente e enxague com PBS por 1 min; adição de 4 gotas de

Background Sniper sobre o corte e incubação por 15 min (temperatura ambiente); enxague em tampão PBS (1 min). Os cortes preparados foram incubados com o anticorpo primário Anti-Filagrina (Santa Cruz, Inc.) (Diluição 1:100 µL) por 1 h. Após, enxágue duplo em PBS (2 min); gotejamento do anticorpo secundário Link Universal Trekkie sobre o corte e incubação por 20 min (temperatura ambiente); enxague duplo em PBS (2 min); incubação em câmara úmida, por 10 min com TrekAvidin- HRP (Label): estreptavidina (temperatura ambiente); enxágue duplo em PBS (2 min cada); incubação com cromógeno Betazoid DAB Chromogen (DAB) homogeneizado em 1 mL de PBS (5 min); enxágue duplo em água destilada e em PBS; contracoloração com hematoxilina (1 min); enxágue duplo em água destilada e posteriormente em PBS (1 min cada); desidratação em três banhos de álcool 100% (1 min cada) e seguido por três banhos em xilol (1 min cada); montagem das lâminas. O controle negativo foi realizado omitindo-se, em corte selecionado, o anticorpo primário. A positividade foi determinada pela observação, em microscopia óptica, de coloração castanha intracitoplasmática.

A marcação imunohistoquímica positiva para FLG no epitélio da mucosa esofágica foi avaliada de acordo com a imunorreatividade e intensidade, e classificada de acordo com os critérios de escore¹⁴. Os resultados foram expressos em média do escore por grupo de estudo. Os critérios definidores de intensidade de expressão e imunorreatividade estão especificados na Tabela 1. Todas as análises foram realizadas por dois diferentes examinadores.

Tabela 1

Critérios de avaliação da reação imunohistoquímica para filagrina¹⁴

Intensidade da expressão

- 0 Sem marcação positiva
- 1 Fraca
- 2 Moderada
- 3 Intensa

Imunorreatividade

- 0 Ausência de positividade
- 1 Positividade em mais de 10% das células (campo microscópico 400x)
- 2 Positividade em 10 a 50% das células (campo microscópico 400x)
- 3 Positividade em mais de 50% das células (campo microscópico 400x)

Análise estatística

Para a comparação entre as variáveis dos dois grupos foi utilizado o teste *t* de Student. Foi utilizado o *software* SPSS 22. O nível de significância foi considerado para $p < 0,05$.

Resultados

A análise imuno-histoquímica revelou uma redução ($p < 0,05$) no número de células marcadas positivamente para filagrina na comparação entre as amostras do grupo controle (escore 3) e as amostras dos pacientes com EoE (escore 1). A Tabela 2 demonstra a imunorreatividade no grupo controle e no Grupo EoE.

Com relação à intensidade da marcação imuno-histoquímica, as amostras do grupo I (controle) apresentaram-se fortemente coradas (escore 3). A diminuição da intensidade da marcação foi observada nas amostras do grupo II (EoE). Entretanto, os resultados demonstraram que quanto maior o número de eosinófilos por campo microscópico (aumento de 400x), menor foi a intensidade da marcação imuno-histoquímica para filagrina.

Desse modo, para fins comparativos dividimos as amostras esofágicas de pacientes com EoE em dois subgrupos com o ponto de corte de 25 eosinófilos por campo microscópico por haver uma correlação entre

esta quantidade de eosinófilos com uma significativa diminuição da intensidade da marcação tecidual da filagrina ($p < 0,05$).

A Figura 1 apresenta os resultados do escore da intensidade da marcação respectivamente em cada grupo.

Discussão

A FLG é uma proteína estrutural da pele e a perda da sua função está associada com a permeabilidade cutânea e susceptibilidade para o desenvolvimento de dermatite atópica e, nos pacientes com EoE, tem influência na permeabilidade da barreira epitelial esofágica. Um aspecto importante a ser considerado é que a interleucina-13 (IL-13) contrarregula a expressão de FLG nas células epiteliais, promovendo um mecanismo pelo qual antígenos alimentares ativam a imunidade adaptativa de perfil Th2, o que pode alterar a função de barreira epitelial da mucosa esofágica, talvez propagando o processo inflamatório local e o aumento da absorção antigênica pelas células epiteliais e apresentadoras de antígenos. Desse modo, a FLG influencia no mecanismo de tolerância imunológica que mantém a barreira esofágica íntegra, evitando a passagem de partículas proteicas, que poderiam causar um processo de sensibilização alérgica. A exemplo do que ocorre na dermatite atópica,

Tabela 2

Escore de avaliação da marcação imuno-histoquímica: imunorreatividade e intensidade

Imunorreatividade		
A (Grupo 1 - controle)	3	Positividade em mais de 50% das células (campo microscópico 400x)
B (Grupo II - EoE)	1	Positividade em mais de 10% das células (campo microscópico 400x)
Intensidade da expressão		
A (Grupo controle)	3	Intensa
B (Grupo II - EoE) Subgrupos > 25/Eo campo	1	Fraca
B (Grupo II - EoE) Subgrupos > 25/Eo campo	2	Moderada

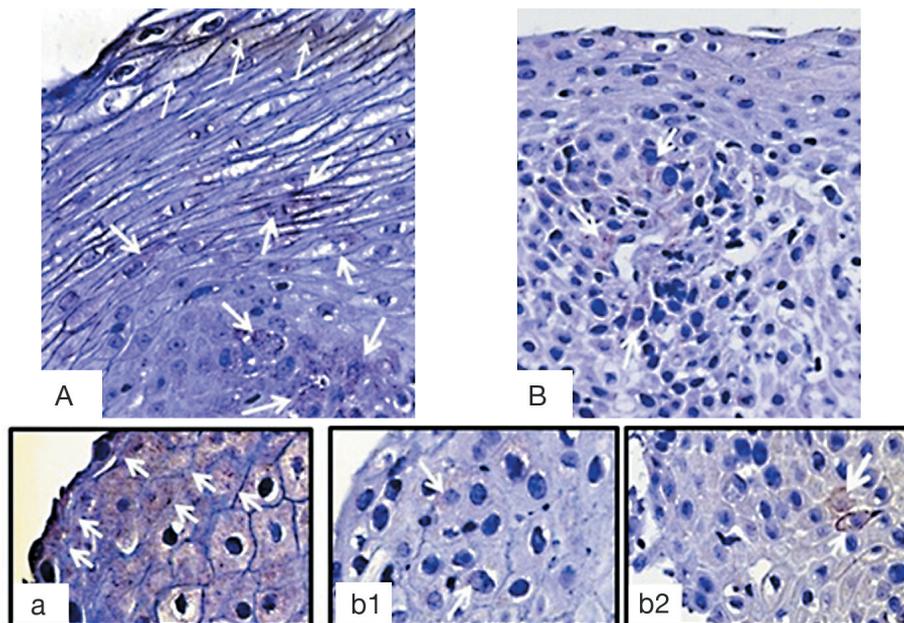


Figura 1

Avaliação imuno-histoquímica da expressão de filagrina em amostras esofágicas. **(A)** presença de inúmeras células positivas (setas), marcadas com o anticorpo anti-filagrina, em amostra do Grupo controle. **(B)** Presença de algumas células (setas) com marcação positiva para filagrina em amostra do Grupo EoE. **(b1)** Intensidade menor da marcação para a filagrina em amostra com número ≤ 25 eosinófilos/campo 400x. **(b2)** intensidade menor da marcação para a filagrina em amostra com número ≥ 25 eosinófilos/campo 400x

mutações do gene da FLG promovem uma alteração da hidratação tecidual e consequente rompimento da barreira epitelial, facilitando a sensibilização por alérgenos alimentares e/ou aeroalérgenos¹²⁻¹⁶.

Histologicamente, a EOE é caracterizada por um infiltrado inflamatório predominantemente crônico, que inclui eosinófilos, mastócitos, basófilos e células Th2. Semelhante a outras doenças atópicas, a EOE é desencadeada por alimentos alergênicos e aeroalérgenos, culminando em fibrose esofágica ou remodelação tecidual. Como a pele em pacientes com dermatite atópica, o epitélio da mucosa do esôfago apresenta função de barreira alterada em pacientes com EOE¹²⁻¹⁶. No presente estudo, utilizando imuno-histoquímica, demonstramos uma redução acentuada da expressão da FLG no epitélio da mucosa esofágica de pacientes com EoE.

A predisposição genética ao desenvolvimento da EoE está bem documentada. Esta susceptibilidade genética é devida ao polimorfismo de nucleotídeo

único que codifica o gene eotaxina-3 e também por mutações do gene da FLG¹⁴. O gene eotaxina-3 é considerado o principal promotor do recrutamento de eosinófilos no esôfago, portanto, o aumento da expressão desse gene está relacionado com um fenótipo de EoE caracterizado por intenso infiltrado de eosinófilos.

Recentemente, em cultura de células epiteliais, o aumento da síntese de IL-13 foi associado à alteração na barreira epitelial via diminuição da expressão de filagrina¹⁵. Anteriormente, Politi e cols. (2017) investigaram, também utilizando imuno-histoquímica, a expressão *in situ* da FLG e da molécula periostina (PET) em biópsias do esôfago de pacientes pediátricos com diagnóstico de EoE. Os autores constataram uma regulação negativa da FLG e regulação positiva da PET na mucosa esofágica de crianças com esofagite eosinofílica, em comparação com biópsias controles obtidas de indivíduos saudáveis. Nossos resultados foram semelhantes aos acima descritos¹⁴, sendo o

segundo estudo que demonstrou *in situ*, em biópsias humanas, a associação entre EoE e diminuição da expressão da FLG, e o primeiro em amostras provenientes de pacientes adultos.

Quando analisamos o escore da imunorreatividade da filagrina, observamos que as amostras teciduais de pacientes do grupo com EoE apresentaram um escore de marcação positiva para FLG significativamente menor ($p < 0,05$) do que o observado nas amostras do grupo controle. Este achado fortalece a hipótese de que alterações da barreira epitelial na EoE são importantes na fisiopatologia desta doença, semelhante ao observado, por exemplo, na dermatite atópica.

Os resultados, com relação à intensidade da marcação para a filagrina, permitem levantar a hipótese de que o número de eosinófilos pode estar influenciando a gravidade da disfunção epitelial via perda de expressão da filagrina. Entretanto, outros estudos são necessários para melhor elucidar o papel da filagrina na patogênese da EoE e no significado da intensidade da infiltração eosinofílica tecidual quanto à evolução clínico-patológica desta doença.

Referências

- Chehade M, Lucendo AJ, Achem SR, Souza RF. Causes, evaluation, and consequences of eosinophilic esophagitis. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1300:110-8.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):679-92; quiz 693.
- Chehade M, Sampson HA. Epidemiology and Etiology of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2008;18:33-44.
- Ferreira CT, Vieira MC, Vieira SM, Silva GS, Yamamoto DR, Silveira TR. Esofagite eosinofílica em 29 pacientes pediátricos. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(2):141-6.
- Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1216-25.
- Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1660-9.
- Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, et al. Longterm budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:400-9.e1
- Simon D, Radonjic-Hösli S, Straumann A, Yousefi S, Simon HU. Active eosinophilic esophagitis is characterized by epithelial barrier defects and eosinophil extracellular trap formation. *Allergy*. 2015 Apr;70(4):443-52.
- Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol*. 2012 Apr;5(2):157-76.
- Bochner BS. Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:S292-302.
- Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:16-25.
- Simon D, Radonjic-Hösli S, Straumann A, Yousefi S, Simon HU. Active eosinophilic esophagitis is characterized by epithelial barrier defects and eosinophil extracellular trap formation. *Allergy*. 2015 Apr;70(4):443-52.
- Matoso A, Mukkada VA, Lu S, Monahan R, Cleveland K, Noble L, et al. Expression microarray analysis identifies novel epithelial-derived protein markers in eosinophilic esophagitis. *Mod Pathol*. 2013 May;26(5):665-76.
- Politi E, Angelakopoulou A, Grapsa D, Zande M, Stefanaki K, Panagiotou I, et al. Filaggrin and periostin expression is altered in eosinophilic esophagitis and normalized with treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):47-52.
- Wu L, Oshima T, Li M, Tomita T, Fukui H, Watari J, et al. Filaggrin and tight junction proteins are crucial for IL-13-mediated esophageal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;1;315:G341-50.
- Nagano N, Araki A, Ishikawa N, Nagase M, Adachi K, Ishimura N, et al. Immunohistochemical expression of filaggrin is decreased in proton pump inhibitor nonresponders compared with proton pump inhibitor responders of eosinophilic esophagitis. *Esophagus*. 2021;18:362-71.

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

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



Urticária aquagênica: relato de caso e revisão de literatura

Aquagenic urticaria: a case report and literature review

Bruna Gehlen¹, Isadora França de Almeida Oliveira Guimarães¹,
Giovanna Cobas Pedreira², Jorge Kalil¹, Antônio Abílio Motta¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

A urticária aquagênica é uma forma rara de urticária crônica induzida (UCInd) desencadeada por um estímulo específico. A patogênese não é totalmente compreendida, mas os sintomas se iniciam minutos após a exposição cutânea à água, independentemente de sua temperatura, e as urticárias têm o padrão foliculocêntricas. O diagnóstico é confirmado através do teste de provocação, e o tratamento de primeira linha são os anti-histamínicos de segunda geração. Neste artigo, relatamos um caso de urticária aquagênica e fazemos uma breve revisão da literatura sobre o tema.

Descritores: Urticária crônica, prurido, antagonistas dos receptores histamínicos H1.

ABSTRACT

Aquagenic urticaria is a rare form of chronic inducible urticaria (CIIndU) triggered by a specific stimulus. Pathogenesis is not fully understood, but symptoms appear minutes after cutaneous exposure to water, regardless of temperature, and wheals have a folliculocentric pattern. The diagnosis of CIIndU is confirmed by provocation testing using established protocols, and first-line treatment is second-generation antihistamines. In this article, we report a case of aquagenic urticaria and provide a brief review of the relevant literature.

Keywords: Chronic urticaria, pruritus, histamine H1 antagonists.

Introdução

Shelley e Rawnsley¹ descreveram pela primeira vez a urticária aquagênica em 1964, com a hipótese de liberação focal de histamina por mastócitos perifoliculares. É uma doença rara, caracterizada pela formação de urticárias perifoliculares com 1 a 3 mm de tamanho surgindo após o contato com água, independente da temperatura. As lesões tendem a localizar-se preferencialmente no tronco e parte superior dos membros, e podem durar de 10 a 60 minutos²⁻⁴.

A urticária aquagênica é considerada uma forma de urticária crônica induzida, e é desencadeada por estímulo específico. As urticárias induzidas (UCInd) afetam cerca de 0,5% da população e frequentemente podem ter coexistência com urticária crônica espontânea (UCE)⁵.

O diagnóstico é baseado na história clínica e confirmado por testes de provocação, e o tratamento compreende o manejo da ocorrência de sintomas e controle da doença, de forma completa, pelo tempo que for necessário para a remissão espontânea ocorrer⁵.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 24 anos de idade, estudante de Medicina, apresenta urticárias principalmente em região de tronco e dorso após exposição à água desde os 8 anos de idade. Os sintomas se iniciam cerca de 20-30 minutos após exposição ao banho ou ao entrar em contato com a água do mar ou piscina, com regressão total das urticárias em até 30 minutos

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

2. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.

ao final da exposição (Figura 1). Refere piora das crises mais próximas ao período menstrual, quando apresenta maior intensidade e distribuição das urticas e do prurido.

O diagnóstico foi confirmado pelo teste de provocação, com exposição direta à gaze umedecida com água em temperatura ambiente no dorso por 20 minutos, tempo máximo para surgimento dos sintomas referidos pela própria paciente. Alguns minutos após o início do teste, ela apresentou urtica e prurido na área da pele exposta (Figura 2), com remissão total dos sintomas em 30 minutos após a exposição.

Os exames laboratoriais revelaram anticorpos antitireoglobulina e antitireoperoxidase elevados, no entanto TSH e T4 livre dentro da normalidade.



Figura 1
Urticas após exposição ao banho

Ainda, apresentou positividade no fator antinuclear, sendo esse, padrão nuclear homogêneo com títulos de 1/160. Realizada investigação adicional com o teste do soro autólogo (Figura 3) e *frick test* (teste de fricção), e ambos se mostraram negativos.

A paciente mesmo após confirmação diagnóstica optou por não aderir ao tratamento com anti-histamínico de segunda geração. Com isso, teve progressão das urticas em locais não antes acometidos, piora do prurido e da qualidade de vida, logo, foi novamente proposto o tratamento com anti-histamínico de segunda geração na dose habitual. Desde então, a paciente mantém o uso intermitente do anti-histamínico de segunda geração.

Discussão

A urticária é uma condição na qual ocorre o aparecimento de urticas, angioedema ou ambos. Sua classificação é baseada no tempo de sintomas, sendo considerada crônica quando ocorre por mais de seis semanas consecutivas. As urticárias crônicas podem ser subdivididas em urticária crônica espontânea (UCE) ou urticária crônica induzida (UCInd). As UCInd são aquelas nas quais as urticas e/ou angioedema surgem após um estímulo específico, que pode ser físico (dermografismo sintomático, urticária de pressão tardia, urticária ao calor ou ao frio, urticária vibratória e urticária solar) ou não físico (urticária aquagênica, urticária de contato e colinérgica)^{6,7}.

A prevalência estimada das UCInd é de 0,5% na população geral⁷. A urticária aquagênica é um tipo raro de UCInd, afeta predominantemente o sexo feminino e tem seu início frequentemente durante a puberdade ou pós puberdade⁸⁻¹⁰. No entanto, já foram descritos relatos de início na infância e outros casos de doença familiar^{9,11}. Também existe uma associação de urticária aquagênica com outros tipos de urticária física, como a urticária colinérgica, a causada por frio ou o dermografismo sintomático^{1,2}. Até o momento, somente cerca de 100 casos foram relatados na literatura^{8,9}.

Para a maioria dos indivíduos, a urticária aquagênica ocorre sem repercussões sistêmicas associadas, no entanto alguns pacientes relataram sintomas como dor de cabeça, tontura, dificuldade respiratória e palpitações, mas esses sintomas são raros¹²⁻¹⁴.

A patologia exata da UCInd ainda não foi totalmente elucidada, mas a ativação dos mastócitos residentes no tecido e a liberação subsequente de

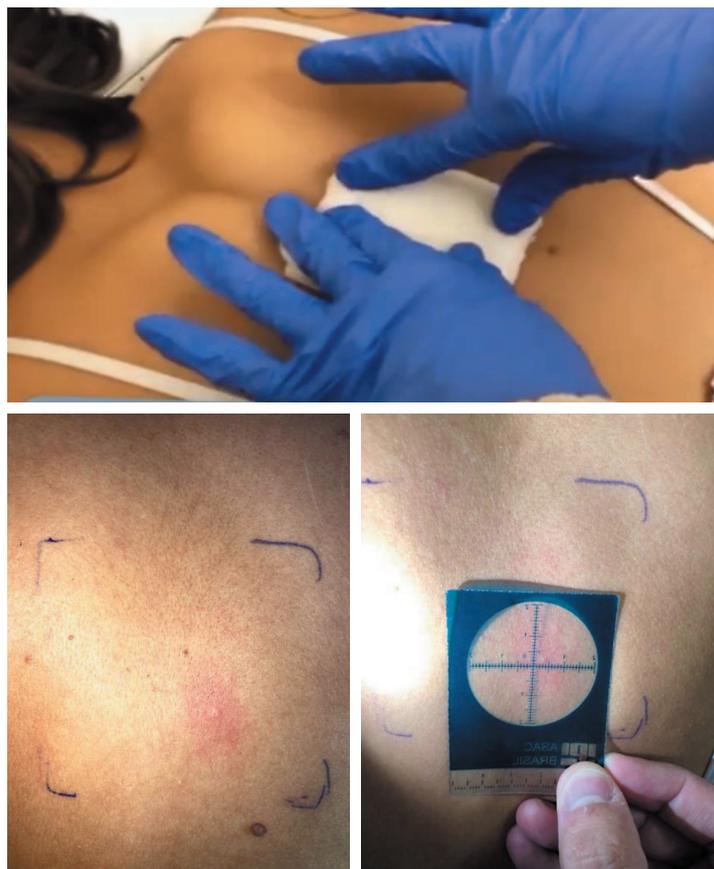


Figura 2

Teste de provocação com exposição direta à gaze umedecida com água em temperatura ambiente no dorso da paciente

mediadores inflamatórios, como a histamina, desempenham papéis importantes¹⁵. Shelley e Rawnsley¹, em 1964, sugeriram que a interação da água com o sebo ou com as glândulas sebáceas poderia originar uma substância tóxica que causava desgranulação dos mastócitos e, conseqüentemente, liberação de histamina e formação de urticas^{1,8}. Já em 1981, Tkach¹⁶ formulou a hipótese de que o mecanismo da urticária aquagênica (UA) estaria associado a mudanças repentinas na pressão osmótica ao redor dos folículos capilares, levando ao aumento da difusão passiva de água. Por fim, em 1998 Luong e Nguyen¹⁷ sugeriram um mecanismo que pode ser completamente independente da liberação de histamina; isso porque os pacientes com UA tiveram os níveis séricos de histamina inalterados após exposição à água^{3,8,9,13,17}.

Mais recentemente, Maurer e cols.¹⁵ propuseram que a autoimunidade do tipo I ou autoalergia seria um potencial mecanismo fisiopatológico, e, nesta situação, a produção de neoautoantígenos ativaria os mastócitos da pele através do reconhecimento pelas moléculas de IgE acopladas aos seus receptores de alta afinidade. Estes neoautoantígenos seriam produzidos através de um estímulo físico (induzido) específico, como fricção, frio e outros. Entretanto, a patogênese exata não é totalmente compreendida e parece ser mediada tanto de maneira dependente quanto independente da histamina⁹.

O diagnóstico de UA é baseado na anamnese e confirmado por teste de provocação com água¹⁴. O teste pode ser administrado de várias maneiras; todavia, o método padrão é uma compressa ou uma toalha embebida em água em temperatura ambien-



Figura 3
Teste do soro autógeno negativo

te (35-37 °C) ou soro fisiológico, e esta deve ser colocada na pele do paciente por 20 a 30 minutos, escolhendo de preferência a parte superior do corpo, principalmente o dorso, pois as extremidades inferiores são menos comumente envolvidas nesse tipo de urticária^{3,9,18}. Outra possibilidade, caso esse teste seja negativo, é solicitar que o paciente tome banho ou ducha ou mergulhe as partes afetadas do corpo em água⁸.

Existem também algumas apresentações clínicas incomuns de UA relacionadas com reações dependendo da salinidade da água, como exemplo, pacientes que referem sintomas somente após exposição à água do mar (SDAU), e para esses pacientes, o teste de provocação deve ser realizado com uma solução de cloreto de sódio a 3,5%^{13,19}.

Por último, devemos sempre avaliar os diagnósticos diferenciais, visto que é difícil diferenciar a UA de outros tipos de urticária induzida (por exemplo, urticária colinérgica, urticária por calor, urticária ao frio, urticária por pressão e urticária induzida por exercício)^{9,13,20}. Em nossa paciente, a história clínica sugeria claramente o subtipo de urticária física, aquagênica, e o aparecimento das urticas após o teste de

provocação com água em temperatura ambiente e a paciente em repouso, juntamente com o aparecimento de urticas puntiformes e halo eritematoso afastou a possibilidade de outras formas de UCInd.

O tratamento da urticária aquagênica continua sendo um desafio, no entanto, utiliza-se como primeira linha os anti-histamínicos de segunda geração em doses padronizadas ou até quadruplicadas^{7,8}. Em alguns casos, entretanto, há falha no controle dos sintomas com o uso dos anti-histamínicos¹¹.

Há alguns relatos de que esses casos refratários foram tratados com radiação ultravioleta (UV) (ambos psoralenos mais terapia UVA e UVB), isoladamente ou em combinação com anti-histamínicos, e que o efeito dessa terapia seria o espessamento da epiderme, o que pode impedir a penetração de água e a interação com células dendríticas ou uma diminuição da resposta dos mastócitos¹¹.

Outra possibilidade de tratamento foi descrita por Chicharro e cols.²¹, no qual foi prescrito omalizumabe na dose de 300 mg a cada 4 semanas, e o paciente apresentou resolução completa dos sintomas após 2 meses de tratamento, sem nenhum efeito adverso ao uso dessa medicação.

Lembrando que essa medicação é um anticorpo monoclonal anti-IgE, amplamente utilizado para tratamento da UCE, e que, até o momento, este medicamento não está licenciado para o tratamento das UCInds¹⁵. Logo, mais estudos se fazem necessários para podermos avaliar de fato os resultados desse tratamento nos pacientes com urticária aquagênica.

Referências

- Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic Urticaria: Contact Sensitivity Reaction to Water. *JAMA*. 1964;189(12):895-8.
- Seize MBMP, Ianhez M, Souza PK, Rotta O, Cestari SCP. Urticária aquagênica familiar: relato de dois casos e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):530-3.
- McGee JS, Kirkorian AY, Pappert AS, Milgraum SS. An adolescent boy with urticaria to water: review of current treatments for aquagenic urticaria. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):116-7.
- Rorie A, Gierer S. A case of aquagenic urticaria successfully treated with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):547-8.
- Maurer M, Hawro T, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2550-3.
- Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119-30.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414. doi: 10.1111/all.13397.

8. Wang F, Zhao YK, Luo ZY, Gao Q, Wu W, Sarkar R, et al. Aquagenic cutaneous disorders. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 Jun;15(6):602-8.
9. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:209-13.
10. Amaya D, Sánchez A, Sánchez J. Inducible urticaria: Case series and literature review. *Biomedica*. 2016;36(1):10-21.
11. Park H, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS, et al. Aquagenic urticaria: a report of two cases. *Ann Dermatol*. 2011;23(Suppl 3):S371-4.
12. Fukumoto T, Ogura K, Fukunaga A, Nishigori C. Aquagenic urticaria: Severe extra-cutaneous symptoms following cold water exposure. *Allergol Int*. 2018;67(2):295-7.
13. Robles-Tenorio A, Tarango-Martinez VM, Sierra-Silva G. Aquagenic urticaria: Water, friend, or foe? *Clin Case Rep*. 2020;8(11):2121-4.
14. Seol JE, Kim DH, Park SH, Kang JN, Sung HS, Kim H. Aquagenic Urticaria Diagnosed by the Water Provocation Test and the Results of Histopathologic Examination. *Ann Dermatol*. 2017;29(3):341-5.
15. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticarial: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:638-49.
16. Tkach JR. Aquagenic urticaria. *Cutis*. 1981;28(4):454-63. PMID: 7307567.
17. Luong K, Nguyen L. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 1998;80(6):483-5.
18. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.
19. Vieira M, Rosmaninho I, Lopes I, Guilherme A, Moreira da Silva JP. Localized salt-dependent aquagenic urticaria, a rare subtype of urticaria: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(3):141-4.
20. Casale TB, Olsen JA, DelasAlas HC. Aquagenic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):295-6.
21. Chicharro P, Rodríguez P, de Argila D. Omalizumab in the Treatment of Chronic Inducible Urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Jun;108(5):423-31.

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

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



Anemia hemolítica autoimune na doença de Castleman multicêntrica: relato de caso

Autoimmune hemolytic anemia in multicentric Castleman's disease: case report

Marcos Tadeu Nolasco da-Silva¹, Katariny Parreira de Oliveira Alves²,
Izilda Aparecida Cardinali², Amanda Avesani Cavotto Furlan³, Priscila Machado Fernandes¹

RESUMO

A doença de Castleman é um distúrbio linfoproliferativo raro, podendo se manifestar sob a forma de massas localizadas ou como doença multicêntrica. A doença de Castleman multicêntrica é caracterizada por adenopatias generalizadas, visceromegalias, manifestações autoimunes e infecções recorrentes. Este artigo apresenta o relato de caso de anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes em paciente com doença de Castleman multicêntrica. Resposta eficaz foi obtida com uso de corticoterapia sistêmica e tocilizumabe.

Descritores: Hiperplasia do linfonodo gigante, anemia hemolítica autoimune, anticorpos monoclonais.

ABSTRACT

Castleman disease is a rare lymphoproliferative disorder that can manifest as localized masses or as multicentric disease. Multicentric Castleman disease is characterized by generalized adenopathies, visceromegaly, autoimmune manifestations, and recurrent infections. This article presents the case report of a patient with multicentric Castleman's disease and autoimmune hemolytic anemia by warm antibodies. Effective response was obtained with systemic corticotherapy and tocilizumab.

Keywords: Castleman Disease, autoimmune hemolytic anemia, monoclonal antibodies.

Introdução

Descrita pela primeira vez em 1954 por Castleman e Towne¹, a doença de Castleman (DC) é um distúrbio linfoproliferativo raro policlonal de linfócitos B e plasmócitos, podendo se manifestar sob a forma de doença unicêntrica ou multicêntrica².

Histopatologia

A DC pode ser subdividida em duas principais formas histopatológicas: variante hialino-vascular, e variante de células plasmáticas³. A variante mista apresenta elementos de ambas as variantes, e está presente em aproximadamente 10% dos casos. Há ainda a subvariante plasmoblástica, associada à infecção por HHV-8 (herpes vírus humano tipo 8) e HIV

(vírus da imunodeficiência humana), com risco de progressão para linfoma monoclonal plasmoblástico.

Histologicamente, a variante hialino-vascular clássica se caracteriza por distorção da arquitetura linfonodal. Observa-se aumento do número de folículos linfóides, com variação de tamanho e forma. Uma das lesões identificadas é a atresia folicular, com linfócitos da zona do manto dispostos em camadas em torno do centro folicular (aspecto em “casca de cebola”). Nota-se deposição de material hialino nos centros germinativos, destacado pela reação do ácido periódico de Schiff (PAS). Alterações vasculares, como esclerose dos vasos que penetram os folículos, originam lesões conhecidas como *lollipop follicles*⁴.

1. Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Pediatria - Campinas, SP, Brasil.

2. Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Anatomia Patológica - Campinas, SP, Brasil.

3. Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.

Submetido em: 18/10/2021, aceito em: 13/11/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):127-33.

As características histopatológicas da variante de células plasmáticas mostram diferenças nas formas HHV-8 negativo e HHV-8 positivo. Os casos HHV-8 negativo apresentam aumento no número de plasmócitos maduros agregados, principalmente, nas áreas interfoliculares. A proliferação vascular na região paracortical é proeminente. Os folículos se encontram hiperplásicos ou normais. Nas formas HHV-8 positivas há expansão da zona interfolicular por plasmócitos imaturos e maduros, com variável grau de atipia. Além disso, observa-se menor distinção do limite entre a zona do manto e a região interfolicular. A variante mista, histologicamente, apresenta uma sobreposição das duas variantes; hialino-vascular e de células plasmáticas⁵.

A doença de Castleman unicêntrica (DCU) está comumente associada à variante hialino-vascular, e correspondente a aproximadamente 70% dos casos. É caracterizada por linfonodomegalias localizadas, geralmente em mediastino ou abdome, em pacientes oligo ou assintomáticos, em que a ressecção do linfonodo acometido resulta na cura da doença⁶.

A doença de Castleman multicêntrica (DCM) está comumente associada à variante de células plasmáticas, e corresponde a aproximadamente 10-20% dos casos. É caracterizada por linfonodomegalias difusas e sintomas sistêmicos moderados a severos, dentre os quais: febre, sudorese noturna, fraqueza, anorexia e perda de peso. Características clínicas incluem também hepatoesplenomegalia, ascite, derrame pericárdico, derrame pleural e *rash* cutâneo. Anormalidades laboratoriais incluem anemia de doença crônica, trombocitopenia, hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia policlonal, aumento de VHS (velocidade de hemossedimentação), proteína C-reativa, IL-6 (interleucina 6) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular).

Etiologia

A DCM pode estar associada à infecção por HHV-8, com ou sem coinfeção com HIV, em até 50% dos casos. Mais raramente, também pode estar associada à síndrome POEMS (síndrome paraneoplásica caracterizada por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas). Na outra metade dos casos, a DCM é considerada idiopática⁷.

A etiologia da DCM idiopática é incerta, e suas teorias incluem: autoanticorpos patológicos ou muta-

ções na regulação do sistema imune inato (hipótese autoimune/autoinflamatória); presença de pequena população de células neoplásicas (hipótese paraneoplásica); ou presença de algum outro vírus não identificado (hipótese viral)⁸. Foi descrita ainda uma variante severa da DCM idiopática conhecida por síndrome TAFRO, que contempla trombocitopenia, anasarca, febre, fibrose da reticulina e organomegalia em seus aspectos clínicos⁹.

Sabe-se, também, que a superprodução de interleucinas pró-inflamatórias, em especial a IL-6, está implicada na fisiopatologia da doença.

A DCM também cursa com infecções recorrentes, incluindo oportunistas, e manifestações autoimunes. A ocorrência, entretanto, de anemia hemolítica autoimune, é rara, tendo sido descritos até a presente data, de que os autores desse relato tenham conhecimento, seis casos¹⁰⁻¹⁵.

Interleucina-6 e tocilizumabe

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que induz a diferenciação e proliferação de linfócitos T e B, está envolvida na síntese de proteínas de fase aguda, no estímulo à hematopoiese e à produção hepática de hepcidina e no desenvolvimento de sintomas constitucionais presentes em várias doenças inflamatórias. Na DC, os linfonodos hiperplásicos com infiltração de plasmócitos apresentam produção constitucionalmente aumentada de IL-6¹⁶.

Para confirmar o envolvimento da IL-6 na fisiopatologia da DC, em 1986¹⁷ foi realizado um estudo com dois pacientes afetados pela DC (um na forma multicêntrica, e outro, unicêntrica). Ambos foram submetidos à ressecção da maior cadeia linfonodal acometida – no caso da DCU, a única acometida. A cultura do sobrenadante dos linfonodos ressecados confirmou a produção de IL-6. Observou-se também que o paciente com DCU apresentou remissão completa dos sintomas após o procedimento, enquanto que o paciente com DCM manteve níveis séricos elevados de IL-6 e persistências dos sintomas.

Yoshizaki e cols., em estudo de 1989, também demonstraram associação entre os níveis de IL-6, hiperplasia linfonodal, hipergamaglobulinemia, níveis de proteína C-reativa e anormalidade clínicas na DC¹⁸.

Desta forma, estudos se seguiram procurando terapias anti-IL-6 eficazes no tratamento da doença. A primeira droga a demonstrar resultados promissores foi desenvolvida no Japão, na forma de um anticorpo

monoclonal antirreceptor de IL-6: o tocilizumabe. Inicialmente desenvolvido para o tratamento de artrite reumatoide no final da década de 90, o tocilizumabe foi também aprovado para estudos clínicos na DC e na artrite idiopática juvenil no início do século XXI.

Os primeiros estudos com a administração do tocilizumabe em pacientes com DCM ocorreram também no Japão^{19,20} e demonstraram reversão dos parâmetros inflamatórios, resolução dos sintomas constitucionais e redução dos níveis de linfadenopatia. Os resultados se mantiveram após três anos de uso contínuo da medicação, e permitiu também o desmame da corticoterapia sistêmica em parte dos pacientes que a haviam iniciado concomitantemente.

Desde então, o tocilizumabe vem se consagrado importante terapêutica a ser considerada nos pacientes acometidos pela DCM idiopática. Entretanto, tendo em vista sua etiologia incerta e o acometimento multisistêmico grave da doença, ainda não foi descoberta uma cura definitiva, e o prognóstico da doença permanece desfavorável.

Relato de caso

Foi admitido em agosto de 2020 no Hospital de Clínicas da UNICAMP paciente masculino de 25 anos com quadro de cefaleia há 6 dias associada a quadro de dispneia aos esforços, vômitos esverdeados, inapetência e icterícia. Negava febre, sintomas respiratórios, alteração de hábito intestinal ou urinário, incluindo acolia fecal ou colúria, viagens recentes, picadas de insetos e ingestão de alimentos suspeitos ou medicações.

Paciente portador de doença de Castelman multicêntrica idiopática, obteve confirmação diagnóstica em 2006 por meio de biópsia de linfonodo mesentérico. Durante o curso progressivo da doença, manifestara-se com quadro inflamatório crônico – marcado por períodos recorrentes de febre, emagrecimento, adinamia e anorexia – infecções oportunistas recorrentes e intercorrências imunomediadas, como glomerulonefrite e miocardiopatia.

A seguir, os cortes histológicos do linfonodo mesentérico ressecado em 2006 mostram distorção da arquitetura linfonodal, com expansão da região paracortical por aumento do número de plasmócitos maduros (Figura 1), associada a proeminente vascularização (Figura 2). Identifica-se hiperplasia folicular, porém com centros germinativos regredidos, alguns com aspecto em “casca de cebola” (Figura 3).

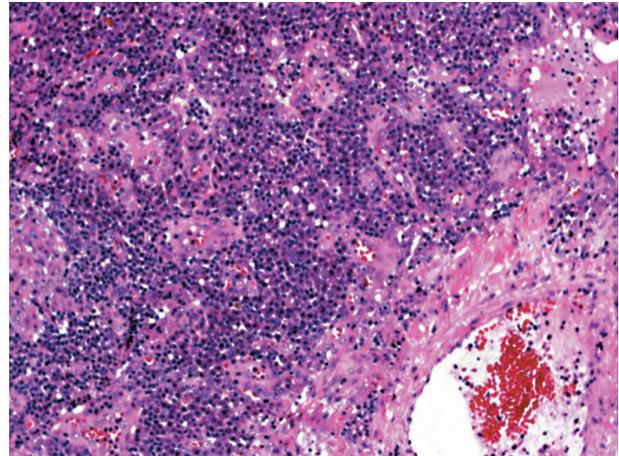


Figura 1

Evidente aumento no número de plasmócitos provocando expansão da zona paracortical linfonodal (H&E, 100x)

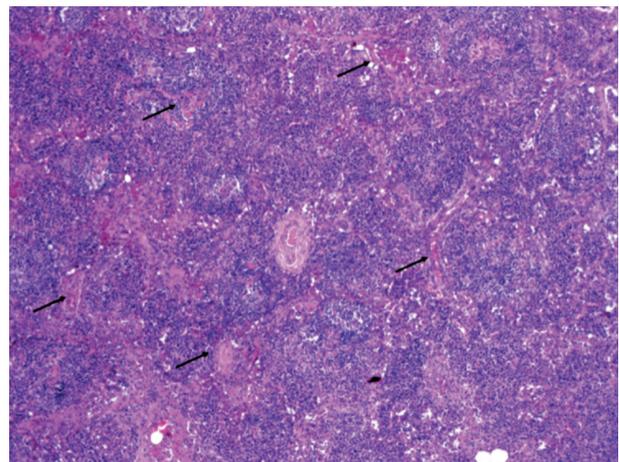


Figura 2

Proeminente vascularização interfolicular (setas). Notar a moderada distorção da arquitetura linfonodal (H&E, 40x)

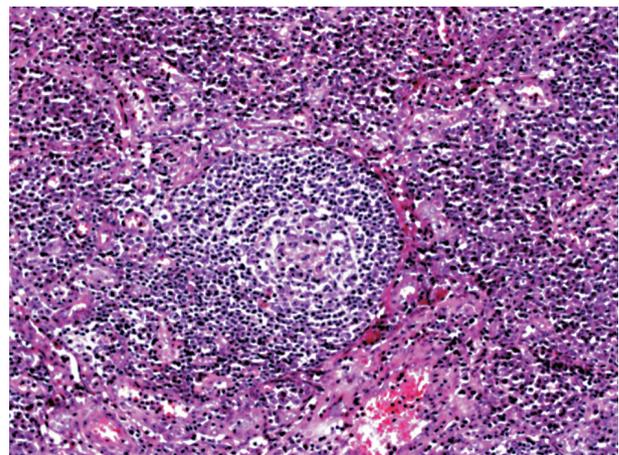


Figura 3

Regressão de folículo linfoide na zona cortical (H&E, 100x)

O estudo imuno-histoquímico mostra CD20 positivo em linfócitos B nos folículos regressivos, CD3 positivo em linfócitos T interfoliculares, kappa e lambda positivos em frequentes plasmócitos em padrão policlonal (Figura 4). Os marcadores CD30, HHV8 e a hibridização *in situ* resultaram negativos. Dessa forma, o estudo imuno-histoquímico corroborou o diagnóstico de doença de Castleman, variante histopatológica mista.

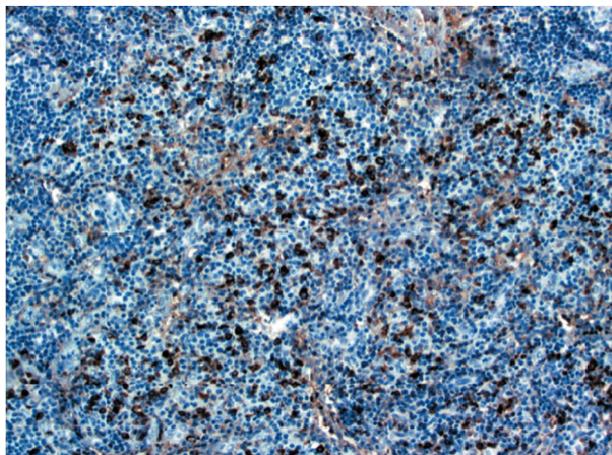


Figura 4
Proeminente aumento de plasmócitos na zona paracortical (reação imuno-histoquímica para cadeia leve lambda, 100x)

Ao exame físico atual, apresentava-se com palidez cutâneo-mucosa, icterícia leve e taquicardia leve, sem hepato ou esplenomegalia. Exames laboratoriais mostraram hemoglobina 3,4 g/dL, volume corpuscular médio (VCM) 83,1 fl, plaquetas 1.064.000 μ L, haptoglobina 32,6 mg/dL, reticulócitos totais 176.000/mm³, LDH 372 U/L, bilirrubina indireta 1,18 mg/dL, teste de antiglobulina direto positivo (IgG 1+, C3d 3+) e eluato positivo, com presença de autoanticorpos classe IgG sem especificidade definida. No esfregaço de sangue periférico, não foram encontrados esquizócitos ou outras formas anômalas de hemácias.

Sorologias para hepatite A, hepatite B, hepatite C, sífilis e HIV resultaram negativas. Urina I negativa para hemoglobinúria. Ultrassom abdome total sem anormalidades. Ainda, triglicérides 156 mg/dL, ferritina 7540 ng/mL, fibrinogênio > 900 mg/dL e proteína C-reativa 300 mg/L. AST, ALT, amilase, lipase, crioaglutininas, albumina e coagulograma normais.

Os exames laboratoriais alterados da admissão estão representados na Tabela 1.

Com base nos dados acima, o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes foi definido. De início foi realizada transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias, sem elevação significativa dos níveis de hemoglobina (3,4 g/dL para 4,3 g/dL). Após confirmação diagnóstica, o tratamento foi iniciado com corticoterapia sistêmica (metilprednisona 4 mg/kg/dia) e, dois dias após, tocilizumabe 4 mg/kg dose única.

No primeiro dia após a administração do tocilizumabe, observou-se aumento progressivo dos níveis de hemoglobina, com normalização dos níveis no oitavo dia. Também foi observada normalização dos níveis de LDH, bilirrubina e haptoglobina. Iniciado desmame progressivo do corticoide a partir do sétimo dia.

A resposta ao tratamento administrado está representada nas Figuras 5 e 6.

O paciente manteve retornos regulares após a alta hospitalar, com administração mensal de tocilizumabe 8 mg/kg em monoterapia, com resposta sustentada até a presente data.

Discussão

A existência de íntima relação entre autoimunidade e doenças linfoproliferativas é conhecida, e tem como base a fisiopatologia da proliferação, transformação e autorreatividade dos linfócitos B²¹. É inerente a qualquer linfócito B produzir anticorpos de baixa afinidade contra autoantígenos, que são eliminados pelos mecanismos imunorregulatórios assim que são reconhecidos. Porém, nas doenças linfoproliferativas, as mutações nas linhagens germinativas, a alta atividade proliferativa dos linfócitos B e o defeito no mecanismo de apoptose levam à desregulação do sistema imune e à geração de autoanticorpos.

As doenças linfoproliferativas que mais cursam com doenças autoimunes são: mieloma múltiplo, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica. Nesta última, a ocorrência de anemia hemolítica autoimune ocorre em até 20-25% dos pacientes no curso da doença²².

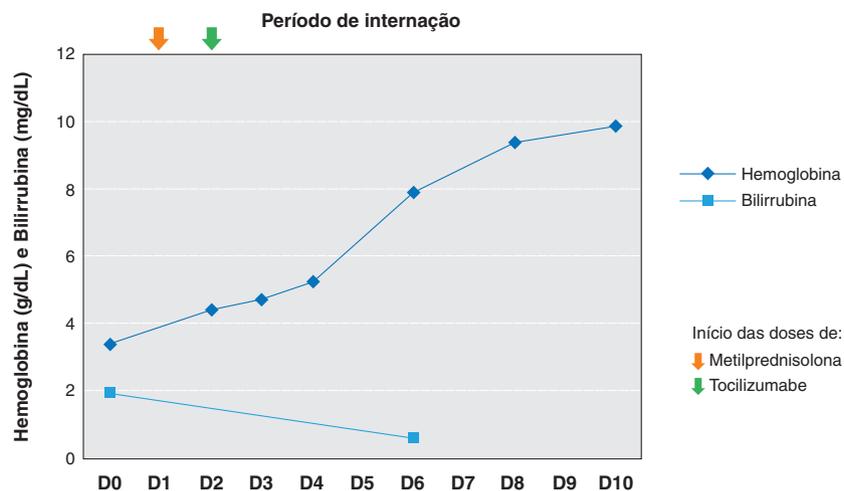
Doenças autoimunes já foram reportadas em pacientes com DCM idiopática, como lúpus eritematoso sistêmico e linfocitose hemofagocítica²³. Porém, raros são os relatos de anemia hemolítica autoimune.

Dentre os sinais e sintomas sistêmicos presentes na DCM, a anemia invariavelmente está quase sempre

Tabela 1

Exames laboratoriais na admissão

Exame laboratorial	Resultados obtidos	Valores de referência
Desidrogenase láctica (LDH)	372 U/L	140 a 271 U/L
Bilirrubina total	1,91 mg/dL	0,3 a 1,2 mg/dL
Bilirrubina indireta	1,18 mg/dL	0,1 a 1 mg/dL
Haptogloblina	32,6 mg/dL	30 a 230 mg/dL
Hemoglobina	3,4 g/dL	14 a 18 g/dL
Hematócrito	12,3%	41 a 52%
Volume corpuscular médio (VCM)	83,1 fL	80 a 99 fL
Hemoglobina corpuscular média (HCM)	23 pg	27-32 pg
Plaquetas	1064 x 10 ³ µL	150 a 400 x 10 ³ µL
Reticulócitos (absoluto)	176 x 10 ³ /mm ³	50 a 100 x 10 ³ /mm ³
Reticulócitos (percentual)	11,93%	0,5 a 2,5%
Ferritina	7.540 ng/mL	30 a 500 ng/mL
Fibrinogênio	> 900 mg/dL	175 a 400 mg/dL
Proteína C-reativa	300 mg/L	> 3 mg/L
Interleucina-6 (IL-6)	72,75 pg/mL	< 6,4 pg/mL

**Figura 5**

Resposta ao tratamento

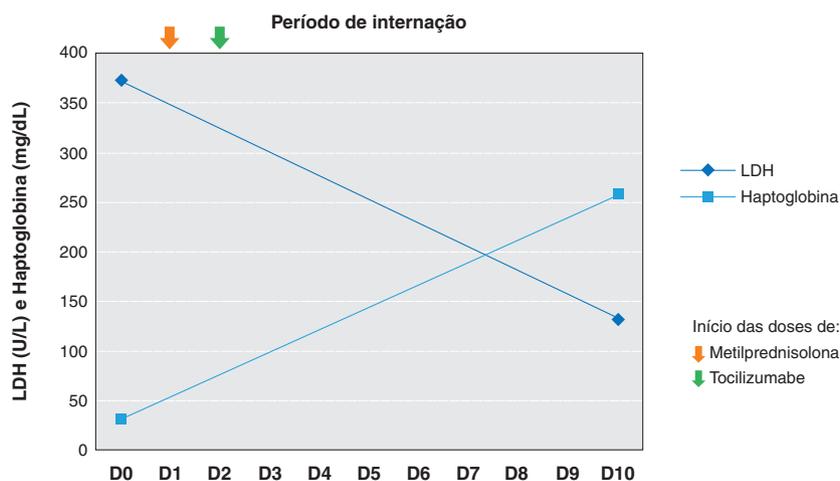


Figura 6
Resposta ao tratamento

presente, geralmente com as características típicas de anemia de doença crônica²⁴. A patogênese da anemia de doença crônica nesses pacientes envolve os mesmos determinantes que outras doenças inflamatórias, com o mecanismo adicional da IL-6, que possui atividade inibitória sobre a eritropoese. Entretanto, é possível que a própria superprodução de IL-6 possa estar envolvida na fisiopatologia da anemia hemolítica autoimune (AHA) através do estímulo à geração e diferenciação de plasmócitos.

Há mais de 20 anos, modelos experimentais de indução de autoimunidade, como a artrite induzida por colágeno e a artrite induzida por antígeno, utilizam-se da IL-6²⁵. Também em pacientes com DCM e AHA, estudos mostram níveis aumentados de IL-6, assim como de IL-4, IL-10, IL-13, IL-17 e IL-21²⁶. Além disso, a presença de células T helper 2 (Th2), T reguladoras (Treg) e T helper 17 (Th17) sugerem sua associação com a atividade da doença²⁷. Células Th2 secretam IL-6, IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β , citocinas que estimulam a produção de anticorpos pelos linfócitos B, enquanto que a IL-6 induz a diferenciação das células Th17, ampliando a resposta pró-inflamatória e autoimune^{28,29}.

Até o momento, somente um estudo relatou sucesso no tratamento da AHA na DC com a utilização do tocilizumabe³⁰, enquanto que estudo mais recente de 2019 demonstrou sucesso parcial. Neste estudo, Tabata S. e cols. relatam o caso de um paciente com DCM idiopática com AHA, sendo estabelecido tratamento inicial com tocilizumabe

8 mg/kg a cada duas semanas no total de 6 doses. Porém, após a segunda dose da medicação, houve a detecção de anticorpos anti-tocilizumabe no soro do paciente, com consequente diminuição da eficácia do tratamento. No entanto, observa-se que houve introdução tardia da corticoterapia em dose imunossupressora nesse paciente (seis dias após o início do tocilizumabe).

Nosso estudo permitiu a utilização do tocilizumabe na dose 4 mg/kg, à medida que associou a metilprednisolona na dose 4 mg/kg também. Essa associação permitiu não só reduzir a dose de tocilizumabe, o que torna o custo do tratamento mais acessível, como também evitou o possível surgimento de anticorpos contra a droga. Entretanto, cabe ressaltar que a alta dose de corticoterapia, mesmo que seguida de desmame completo, trouxe como efeito colateral ao paciente deste estudo acne moderada e descontrole glicêmico. É possível supor que a dose de 1-2 mg/kg também teria efeito imunossupressor, porém seria acompanhada de menos efeitos colaterais.

O tocilizumabe foi aprovado no Japão para o tratamento da DCM idiopática em 2005, porém devido à falta de estudos randomizados controlados, não foi aprovado nos Estados Unidos, onde em 2014 foi aprovada outra droga semelhante, denominada siltuximabe, anticorpo monoclonal anti IL-6. Embora considerada hoje tratamento de escolha, apenas 34% dos pacientes responderam à terapia com o siltuximabe. Metade dos pacientes que não responderam apresentava baixa dosagem sérica de IL-6³¹.

As vias de sinalização implicadas na patogênese da DCM idiopática ainda não estão totalmente esclarecidas, e outras terapias envolvendo vias conseqüentes à ativação da IL-6 também têm sido estudadas.

Conclusão

Novas opções terapêuticas para a DCM idiopática têm surgido e vêm demonstrando resultados promissores. Por ser doença rara, de etiologia incerta e com extensa variedade de manifestações clínicas, a DCM idiopática ainda consiste em grande desafio para a comunidade científica e permanece alvo de estudo. Entretanto, sabe-se que a IL-6 exerce papel fundamental na fisiopatologia da doença, e a inclusão dos anticorpos monoclonais anti-receptor IL-6 e anti-IL-6 no rol de tratamento mudou radicalmente o prognóstico destes pacientes.

Referências

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231. *N Engl J Med.* 1954;250(23):1001-5.
2. Izuchukwu IS, Tourbaf K, Mahoney MC. An unusual presentation of Castleman's disease: a case report. *BMC Infect Dis.* 2003;3:20.
3. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D, et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med.* 1994;330(9):602-5.
4. Wu S, Lim MS, Jaffe ES. Pathology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2018;32:37-52.
5. Ioachim HL, Medeiros LJ. *Ioachim's lymph node pathology.* Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p. 228-37. ISBN/ISSN: 9780781775960.
6. Saeed-Abdul-Rahman I, Al-Amri AM. Castleman disease. *Korean J Hematol.* 2012;47(3):163-77.
7. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2017;129(12):1646-57.
8. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood.* 2014;123:2924-33.
9. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2017;129(12):1646-57.
10. Liberato NL, Bollati P, Chiofalo F, Filipponi M, Poli M. Autoimmune hemolytic anemia in multicentric Castleman's disease. *Haematologica.* 1996;81:40-3.
11. Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M, Castilla C, Blanco OJ, Caballero D, et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol.* 2005;78(4):302-5.
12. Tajima K, Yamamoto H, Suzuki I, Kato Y, Hatano K, Takahashi S, et al. Autoimmune hemolytic anemia with warm-reactive immunoglobulin M antibody in multicentric Castleman disease. *Ann Hematol.* 2013;92(6):849-51.
13. Yuzuriha A, Saitoh T, Koiso H, Mitsui T, Uchiumi H, Yokohama A, et al. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia associated with multicentric Castleman disease by anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) therapy. *Acta Haematol.* 2011;126(3):147-50.
14. Hisatake J, Ishiyama T, Akimoto Y, Matsuda I, Hino K, Tomoyasu S, et al. [Autoimmune hemolytic anemia associated with multicentric Castleman's disease with a 28-year history]. *Rinsho Ketsueki.* 1994;35(8):768-73.
15. Tabata S, Higuchi T, Tatsukawa S, Narimatsu K, Takeo H, Matsukuma S, et al. Idiopathic Multicentric Castleman Disease with Autoimmune Hemolytic Anemia and Production of Anti-drug Antibody against Tocilizumab. *Intern Med.* 2019;58(22):3313-8.
16. Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T. The Role of Interleukin-6 in Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(1):23-36.
17. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood.* 1989;74(4):1360-7.
18. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood.* 1989;74(4):1360-7. PMID: 2788466.
19. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood.* 2000;95(1):56-61.
20. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood.* 2005;106(8):2627-32.
21. Caligaris-Cappio F, Bertero MT, Bergui L. Autoimmunity, autoimmune diseases and lymphoproliferative disorders. *Haematologica.* 1994;79(6):487-92.
22. Kipps TJ, Carson DA. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood.* 1993;81:2475-87.
23. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, Ruth JR, Kurzrock R, van Rhee F, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol.* 2016;3(4):e163-75.
24. Featherstone T, Bayliss AP, Ewen SWB, Brunt PW, Dawson AA. Obscure anemia and hepatic dysfunction in Castleman's disease. *Gut.* 1990;31:834-7.
25. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187(4):461-8.
26. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, Fossá A, Srkalovic G, Ide M, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2018;132(20):2115-24.
27. Kamesaki T. [Recent progress of diagnosis and treatment for immune-mediated hematological diseases. Topics: III. Diagnosis and treatment; 2. Autoimmune hemolytic anemia]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2014;103(7):1599-608.
28. Xu L, Zhang T, Liu Z, Li Q, Xu Z, Ren T. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. *Exp Hematol.* 2012;40:994-1004.
29. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* 2010;40:1830-5.
30. Kunitomi A, Konaka Y, Yagita M, Nishimoto N, Kishimoto T, Takatsuki K. Humanized anti-interleukin 6 receptor antibody induced long-term remission in a patient with life-threatening refractory autoimmune hemolytic anemia. *Int J Hematol.* 2004;80:246-9.
31. Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, Wong R, Qi M, Schaffer M, et al. Analysis of Inflammatory and Anemia-Related Biomarkers in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL6 Monoclonal Antibody) in Patients With Multicentric Castleman Disease. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4294-304.

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

Correspondência:
Amanda Avesani Cavotto Furlan
E-mail: furlan.amanda@gmail.com



Tuberculose intratorácica na forma pseudotumoral e óssea como manifestação de doença granulomatosa crônica

Intrathoracic tuberculosis in the pseudotumoral and bone form as a manifestation of chronic granulomatous disease

Priscilla Filippo A. M. Santos¹, Antonio Condino-Neto²,
Lillian Nunes Gomes², Claudete Araújo Cardoso³

RESUMO

A doença granulomatosa crônica (DGC) é um erro inato da imunidade de fagócitos, e ocorre em decorrência de mutações que afetam componentes da enzima NADPH oxidase. Os pacientes são susceptíveis a infecções graves e letais por fungos e bactérias. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um lactente com DGC que apresentou manifestação clínica de tuberculose (TB) intratorácica na forma pseudotumoral e óssea iniciada no período neonatal. O diagnóstico de DGC foi realizado através do teste de DHR e, após o início da profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima e itraconazol, o paciente manteve-se estável clinicamente. A mãe e a irmã também apresentaram DHR alterados, a análise genética revelou uma mutação ligada ao X no exon 2 do gene CYBB c.58G>A, levando uma alteração em G20R. É fundamental que o diagnóstico seja realizado o mais precocemente possível, a fim de instituir as orientações aos familiares e tratamento adequado, reduzindo assim complicações infecciosas e melhorando prognóstico.

Descritores: Doença granulomatosa crônica, doenças da imunodeficiência primária, tuberculose.

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of phagocyte immunity and occurs as a result of mutations that affect components of the NADPH oxidase enzyme. Patients are susceptible to serious and lethal fungal and bacterial infections. The aim of this paper is to report a case of an infant with CGD who presented clinical manifestations of intrathoracic tuberculosis (TB) in the pseudotumoral and bone form, which started in the neonatal period. The diagnosis of CGD was performed using the DHR test and, after starting prophylaxis with sulfamethoxazole-trimethoprim and itraconazole, the patient remained clinically stable. The mother and sister also had altered DHR, genetic analysis revealed an X-linked mutation in exon 2 of the CYBB gene c.58G>A, leading to an alteration in G20R. It is essential that the diagnosis is made as early as possible, in order to establish guidelines for Family members and adequate treatment, thus reducing infectious complications and improving prognosis.

Keywords: Chronic granulomatous disease, primary immunodeficiency diseases, tuberculosis.

Introdução

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma doença genética heterogênea, que foi descrita pela primeira vez na década de 1950. É um erro inato da imunidade raro, caracterizado por infecções graves e recorrentes, devido ao comprometimento funcional do

complexo NADPH oxidase em monócitos e granulócitos neutrofílicos^{1,2}. Esse complexo enzimático gera superóxido e é essencial para a morte intracelular de patógenos, fungos e bactérias, pelos fagócitos. Além de apresentar efeitos citotóxicos diretos, a

1. Hospital Municipal Jesus, Ambulatório de Especialidades - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, Departamento de Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Departamento Materno-Infantil - Niterói, RJ, Brasil.

Submetido em: 19/08/2021, aceito em: 27/11/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):134-40.

produção de espécies reativas de oxigênio parece ter importância para outras funções imunes inatas. A incidência é variável: 1:1 milhão na Itália², 1:300.000 no Japão⁴, 1:250.000 nos Estados Unidos¹ e 1:70.000 na população árabe israelense⁵.

O pulmão, a pele, os linfonodos e o fígado são os órgãos mais acometidos¹. Pacientes com DGC podem apresentar tuberculose (TB), que é uma infecção oportunista e de alta prevalência mundial, especialmente em países tropicais^{6,7}. O desenvolvimento da doença pelo bacilo da TB depende da interação entre os fatores imunológicos do hospedeiro e a agressividade do agente infeccioso. A TB na forma pseudotumoral é uma entidade rara, sendo difícil o diagnóstico, podendo ser confundido com neoplasia primária ou secundária. As amostras bacteriológicas costumam ser negativas, o que pode causar um atraso no diagnóstico e na terapêutica⁶. O diagnóstico de DGC pode ser realizado pelo teste da dihidrorodamina (DHR), que mede a digestão intracelular de fagócitos, e é confirmado por estudos de genotipagem⁸.

Estudos recentes relataram uma taxa de sobrevivência de aproximadamente 90% aos 10 anos de idade, atribuída ao diagnóstico precoce e instituição de antibioticoprofilaxia, uso de interferon-gama, profilaxia anti-fúngica e transplante de células-tronco hematopoiéticas⁹. Entretanto, a idade média da morte desses pacientes permanece em torno de 30 a 40 anos¹⁰.

O objetivo desse estudo é relatar um caso de TB intratorácica na forma pseudotumoral e óssea que é incomum, no período neonatal, como primeira manifestação de doença granulomatosa crônica. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 46255021.4.0000.5259), sendo assinado um termo de consentimento livre e esclarecido pela responsável do paciente.

Relato de caso

Menino, 12 meses, foi encaminhado para investigação imunológica com história de tuberculose (TB) intratorácica, na forma pseudotumoral e óssea (Figura 1). Recebeu a vacina BCG no período neonatal, sem complicações. Aos 19 dias de vida internou com quadro de febre diária, edema e eritema de primeiro quirodáctilo esquerdo. Durante a investigação da criança não se obteve confirmação microbiológica do *Mycobacterium tuberculosis*, mas pelo aspecto radiológico da imagem pulmonar fez-se o diagnóstico de TB, sendo na ocasião iniciados isoniazida, rifampicina

e pirazinamida, com regressão do pseudotumor e remissão completa do quadro ósseo após 12 meses de tratamento. Os pais e a irmã foram investigados para TB, com radiografia de tórax normal e prova tuberculínica reatora, sendo prescrito na ocasião tratamento para infecção latente da tuberculose (ILTb). Os marcadores tumorais foram negativos. Posteriormente, o paciente foi internado duas vezes por pneumonia, sem necessidade de oxigenoterapia, com PCR positivo para SARS-CoV2 na segunda internação. O crescimento e desenvolvimento eram adequados para a idade. Não havia história familiar de erros inatos da imunidade, de abortos espontâneos recorrentes e de consanguinidade entre os pais. Apresentava cicatriz de BCG acima de 3 mm ao exame físico, sem outras alterações.

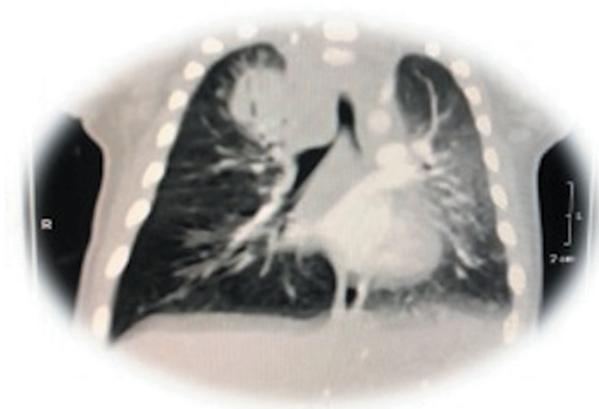


Figura 1

Angiotomografia de tórax - tuberculose intratorácica forma pseudotumoral

As sorologias para HIV I e II, HTLV I e II resultaram negativas. Hemograma evidenciou anemia. Dosagem de glicose-6-fosfato desidrogenase, imunoglobulinas, perfil linfocitário com resultados normais. Sorologias para sarampo e caxumba IgG reativas. No entanto, o ensaio de dihidrorodamina (DHR) apresentou resultado anormal da produção de ROS em granulócitos após a estimulação e foi sugestivo de DGC (Figura 2). Iniciada profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima e itraconazol com boa evolução clínica. Solicitada a tipagem de HLA e indicado transplante de células tronco hematopoiéticas. A mãe e a irmã apresentaram DHR alterados, sugestivos para portadoras de DGC ligada ao X (Figura 2).

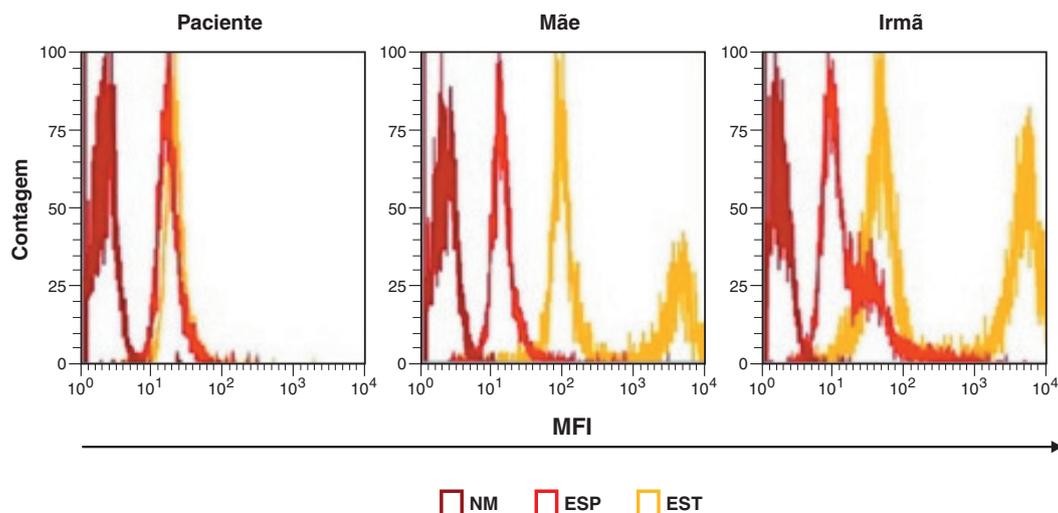


Figura 2

Resultado do teste de DHR. DHR de granulócitos espontâneo (ESP) ou estimulado com PMA (EST) e o não marcado, sem DHR (NM), de amostras do paciente, mãe e irmã, respectivamente, com resultado alterado do paciente, e sugestivo para portador de DGC ligado ao X

Além disso, foi realizado o sequenciamento do gene *CYBB* para confirmar o diagnóstico de DGC. Os dados da sequência foram analisados usando os bancos de dados NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov), Ensembl SNP (<https://www.ensembl.org/index.html>), e o Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>). Esta análise confirmou uma mutação missense (c.58G>A) no exon 2 que leva a uma substituição de um único aminoácido, G20R na proteína gp91phox. A mesma mutação foi observada em heterozigose na mãe e irmã do paciente (Figura 3).

Discussão

A DGC é um erro inato da imunidade raro, com incidência variável de acordo com a etnia, mais prevalente no sexo masculino (2:1), pelo modelo predominante de transmissão genética (doença ligada ao X)². O lactente do relato de caso é do sexo masculino, e provavelmente apresenta uma doença ligada ao X, uma vez que sua mãe e irmã apresentaram DHR alterados. Entretanto, defeitos em genes autossômicos também podem causar DGC em homens e mulheres¹¹. A DGC ligada ao X é mais comum em áreas com miscigenação, enquanto a forma autossômica

recessiva é mais encontrada em áreas com histórico de consanguinidade¹². Não há relato de consanguinidade entre os pais. Crianças com DGC ligada ao X têm apresentação clínica mais grave: início precoce da doença, obstruções frequentes causadas por granulomas, infecções mais frequentes e maior taxa de mortalidade¹¹. Pacientes com DGC apresentam expressão e função reduzidas de receptores Toll-like, receptores de complemento e receptores de quimiocinas que se correlacionam com a gravidade da doença. A causa mais comum da DGC é um defeito na *CYBB* gene (gp91 phox), localizado no braço curto do cromossoma X (Xp21.1-p11.4)².

Um estudo italiano multicêntrico mostrou que as manifestações infecciosas mais comuns foram infecção pulmonar (pneumonia/abscesso em 50%), dermatite/abscesso subcutâneo (46%), linfadenite (45%), osteomielite e abscesso hepático (16%)³. Arnold et al. observaram que o pulmão, a pele, os linfonodos e o fígado são os órgãos mais acometidos¹. A osteomielite é uma infecção importante na DGC e pode surgir da disseminação hematogênica de patógenos (*S. aureus*, *Salmonella spp.*, *S. marcescens*) ou invasão contígua do osso¹¹. A susceptibilidade a infecções nesses pacientes surge do período neonatal até a idade adulta,

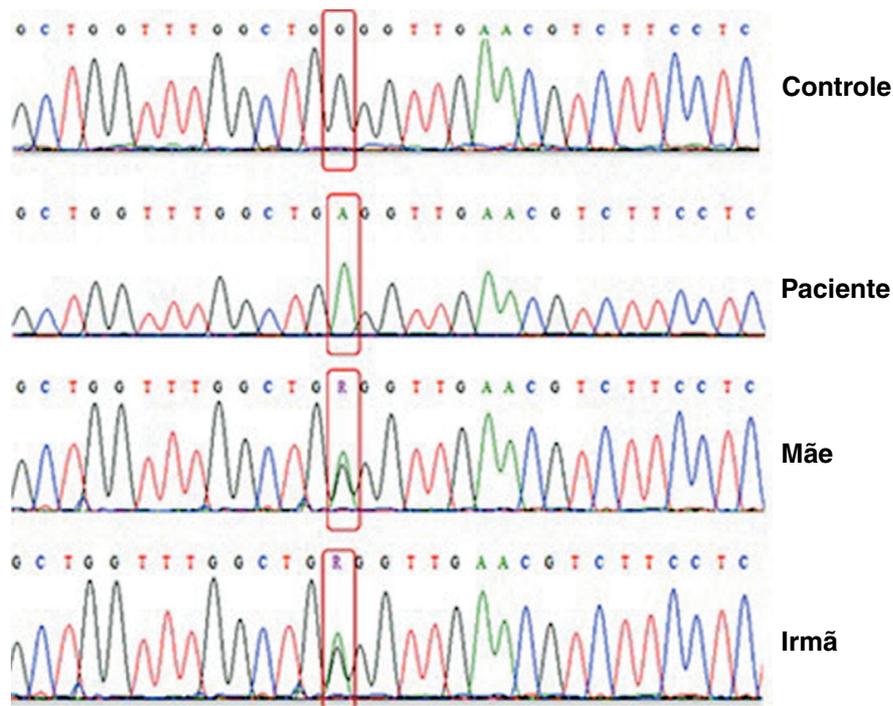


Figura 3

Resultados de sequenciamento para gene CYBB. Cromatograma para o Controle saudável, paciente, sua mãe e sua irmã, de cima para baixo, respectivamente. Mostra em destaque vermelho a substituição de um único nucleotídeo, c.58G> A, que resulta em uma mudança G20R

e o resultado depende do reconhecimento imediato e da terapia para a infecção subjacente¹².

No Brasil, uma série de 18 pacientes identificou como as manifestações mais comuns de DGC: linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, pneumonia e abscessos. Um segundo estudo, com sete pacientes brasileiros, mostrou que a pneumonia foi a manifestação clínica mais frequente, seguida por infecções de pele, sinusite, otite e abscesso hepático¹³.

Na Europa e na América do Norte, os patógenos mais comuns são *Aspergillus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia spp.* e *Salmonella*^{1,3}. Nesses locais, não é comum a infecção por micobactérias. A DGC é a imunodeficiência primária em que é mais comum a infecção fúngica invasiva, afetando os pulmões e a parede torácica¹. Em países em desenvolvimento, o Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) e o *Mycobacterium tuberculosis* são os patógenos mais importantes¹¹. Há relatos de infecção por micobactérias após a BCG e

por *Mycobacterium tuberculosis* na China, no Irã e na América Latina. Entretanto, os pacientes desenvolvem uma forma grave localizada e não disseminada pela BCG e TB pulmonar e não miliar¹¹.

Em países como o Brasil, em que a tuberculose é endêmica, a vacinação com BCG é feita nos primeiros meses de vida, sendo usualmente aplicada no período neonatal. E os pacientes com imunodeficiência podem apresentar reações adversas à vacinação BCG. Um estudo multicêntrico (América Latina, África, Europa e Ásia) realizado por Conti F. e cols. mostrou que a reação adversa ao BCG foi o primeiro sinal da doença em 39 (55%) das 53 crianças com essa reação. Uma reação local ou regional (BCG-ites) foi relatada em 33 (63%) dos 53 pacientes com reação adversa, e uma reação disseminada (BCG-osis) foi observada nos outros 20 (37%) pacientes¹⁴. Além disso, os pacientes com qualquer forma de DGC podem falhar no desenvolvimento de uma resposta imune protetora contra espécies de *Mycobacterium*,

e podem desenvolver TB ativa em qualquer fase da vida. Clinicamente, a infecção por BCG foi em alguns casos a primeira manifestação de DGC no Brasil¹⁴.

Na Argentina, Hong Kong e Iran, até 11%, 54,5% e 31,7% dos pacientes com DGC, respectivamente, apresentaram TB. Crianças com formas graves de tuberculose devem ser investigadas para erros inatos da imunidade¹⁴.

Em um estudo realizado por Oliveira Júnior e cols. com dados do LASID (*Latin American Society for Immunodeficiencies*), foram avaliados 71 pacientes com DGC com a seguinte distribuição por países: 39% do Brasil, 36% da Argentina, 16% do México, 6% do Chile e 3% da Colômbia. Dos pacientes avaliados, 30% apresentaram reação a BCG com uma prevalência aumentada no grupo com mutação no gene *CYBB* (85,7%), comparado ao grupo com mutação no gene *NCF1* (14,3%). Destes pacientes que apresentaram reação à BCG, 30% apresentou reação disseminada com quadro clínico grave¹³.

Pacientes com DGC podem apresentar alteração na resposta inflamatória e autoimunidade¹. As manifestações inflamatórias são comuns em pacientes com DGC e são observadas com mais frequência no trato gastrointestinal, trato urogenital, pulmões e olhos².

Uma das características da DGC é a formação de granulomas, podendo causar sintomas clínicos de obstrução, como vômitos, disfagia, esvaziamento gástrico lento, perda de peso, obstrução brônquica, obstrução da bexiga, etc.¹¹. No caso relatado, a primeira manifestação clínica foi TB intratorácica na forma pseudotumoral, que regrediu após o início do tratamento específico.

O Brasil está entre os 30 países com maior carga de TB no mundo, com uma taxa de incidência de 80.000 casos/ano. As crianças representam 10% dos casos totais de TB. As crianças menores de cinco anos de idade apresentam maior risco de adoecimento após a infecção primária, quando comparadas aos adultos e adolescentes. A forma pulmonar é a mais frequente, destacando-se o maior potencial de evolução para formas graves de TB, como a meningoencefalite e a miliar. A vacina BCG protege contra essas formas graves e no Brasil, sendo a sua aplicação recomendada ao nascimento. Pacientes com TB devem ser investigados para HIV¹⁵. As manifestações radiológicas mais frequentes na infância são: linfonomegalias (hilares ou mediastinais), doença miliar (tipo reticulonodular difusa), doença parenquimatosa

(condensação pulmonar), atelectasia e derrame pleural (raramente em menores de cinco anos). As alterações na tomografia computadorizada são as consolidações lobares e áreas hipodensas, encontradas em mais de 80% dos casos, e, em menos de 25%, as cavitações¹⁶. A angiotomografia computadorizada de tórax do paciente evidenciou massa mediastinal com centro hipodenso e pequena escavação no seu interior associado a adenopatia hilar, paratraqueal, infracarinal sugestivo de TB.

O diagnóstico de TB em 80% dos casos em crianças menores que 5 anos é feito sem a comprovação bacteriológica, devido à característica paucibacilar da doença na faixa etária pediátrica, o que dificulta a realização de bacterioscopia de escarro em crianças menores¹⁶. Na ocasião do diagnóstico de TB na criança, deve-se sempre pesquisar a história de doença nos contactantes, a fim de se identificar o caso fonte da TB. No caso relatado, os pais e a irmã não apresentaram a doença. O paciente não teve a comprovação bacteriológica, e apresentou regressão completa do quadro clínico com a instituição do tratamento com esquema RIP.

Marine B. e cols. relataram que o diagnóstico de DGC foi feito em média com 4,4 anos (mediana de 2,5 anos, faixa de 0 a 38 anos) e a média de idade do início dos sintomas foi de 1 ano (mediana 7,5 anos, faixa de 0 a 10 anos)¹³. O paciente iniciou os sintomas precocemente, no período neonatal e o diagnóstico de DGC foi realizado aos 13 meses, através do DHR que foi realizado e repetido após 15 dias. O DHR é um ensaio muito sensível e específico que detecta de forma confiável todas as deficiências de NADPH oxidase em neutrófilos¹⁸. O diagnóstico precoce é fundamental para a instituição adequada do tratamento, com uso de antibiótico e antifúngico profiláticos, evitando complicações infecciosas, internações e interferindo na qualidade de vida do paciente. Além disso, é importante encontrar a mutação genética, para aconselhamento genético e eventualmente escolher um doador de medula óssea adequado ou realizar terapia gênica^{10,17}. No Brasil, ainda não temos disponível a terapia gênica.

Em alguns casos, os pais de paciente com DGC podem considerar ter mais um filho para servir como doador de células-tronco hematopoéticas para o irmão afetado¹². Neste relato de caso, os pais, em princípio, não pensam em ter mais filhos. Pensando no aconselhamento genético, foi solicitado o DHR e análise genética materna e da irmã. Os resultados dos DHRs tiveram resultados alterados e a genética confirmou

que ambas apresentam a mesma variante encontrada no paciente (c.58G>A), na forma heterozigota. Esta é uma mutação missense no exon 2 do gene CYBB, resultando na mudança de aminoácido p.G20R no domínio N-terminal. Essa é uma mutação já descrita¹⁸. Os dados deste estudo destacam a relevância do diagnóstico genético para o aconselhamento familiar definitivo, visto que uma nova gestação da mãe tem 50% de chance de nascer um menino com DGC, o mesmo para a futuras gestações da irmã.

O uso profilático com sulfametoxazol-trimetoprima ou doxiciclina e itraconazol a longo prazo mostrou a redução de infecções em pacientes com DGC, e é recomendado durante os períodos sem infecção^{19,20}. A partir do início da profilaxia com essas medicações, o paciente ficou clinicamente estável, sem outras internações devido a intercorrências infecciosas. Recomenda-se também a prevenção de infecções por meio de imunizações¹¹.

A BCG é uma vacina obrigatória na América Latina. É geralmente administrada durante o período neonatal. Esta prática é potencialmente prejudicial para os pacientes com DGC, SCID ou outra imunodeficiência que afeta os fagócitos ou função da célula T. Testes de triagem neonatal para DGC e outros defeitos de fagócitos deveriam ser realizados antes da vacinação BCG¹³.

No México e na Argentina, os pacientes com DGC têm acesso à terapia de rotina com interferon-gama, feita por via subcutânea, três vezes por semana. No Brasil, esse medicamento não é registrado pela agência nacional reguladora, limitando o acesso para uso¹³.

No estudo de Oliveira-Junior e cols. foram realizados transplantes de medula óssea em pacientes no Brasil, México e Argentina, dependendo da disponibilidade de um doador compatível. A terapia gênica para imunodeficiências primárias ainda não está disponível na América Latina¹³.

Agudelo-Flórez e cols. descreveram uma série de 14 pacientes com DGC da América Latina (10 brasileiros, 2 chilenos e 2 mexicanos), em que todos iniciaram quadro infeccioso antes de 2 anos. Nenhum apresentou reação grave à BCG. Todos fizeram uso profilático de sulfametoxazol/trimetoprim, 11 fizeram itraconazol e 2 receberam interferon gama recombinante regularmente²¹.

Outros diagnósticos diferenciais devem ser excluídos, como a deficiência de G6PD, porque essa deficiência na forma grave pode levar à formação

insuficiente de NADPH nos leucócitos, dificultando a atividade da NADPH oxidase¹¹.

Martire B. e cols. relataram uma taxa de sobrevivência de 97%, 83% e 46% aos 10, 20 e 25 anos respectivamente, desde o diagnóstico da doença³.

Relatamos um caso raro de lactente com forma pseudotumoral e óssea de TB, sendo importante afastar outras causas com clínica e imagens semelhantes e investigar erros inatos da imunidade nesses casos, o que é relevante para o tratamento precoce e aconselhamento genético.

Agradecimentos

Agradecemos ao paciente e aos seus familiares por sua cooperação no estudo.

Referências

1. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-57.
2. Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic Granulomatous Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Genetic Basis of Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(Suppl 1):S2-S5.
3. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al.; IPINET. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 200;126(2):155-64.
4. M. Hasui. Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. The study group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatr Int.* 1999;41:589-93.
5. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, van Leeuwen K, Berger-Achituv S, Stauber T, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol.* 2017;92(1):28-36.
6. Snene H, Ben Mansour A, Toujani S, Ben Salah N, Mjid M, Ouahchi Y, et al. La tuberculose pseudotumorale, un diagnostic difficile [Tuberculous pseudotumour, a challenging diagnosis]. *Rev Mal Respir.* 2018 Mar;35(3):295-304. French. doi: 10.1016/j.rmr.2017.03.038. Epub 2018 Apr 5.
7. Silva GA, Brandão DF, Vianna EO, Sá Filho JBC, Baddini-Martinez J. Cryptococcosis, silicosis, and tuberculous pseudotumor in the same pulmonary lobe. *J Bras Pneumol.* 2013;39(5):620-6.
8. Yu JE, Azar AE, Chong HJ, Jongco III AM, Prince BT. Considerations in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2018;v7(Suppl 1):6-11.
9. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2600-2610.
10. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol.* 2008;152(2):211-8.
11. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull.* 2016;118(1):50-63.
12. Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(3):242-253.

13. de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PV, Schimke LF, et al. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(12):2101-7.
14. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E Jr, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):241-248.e3.
15. Garest CZ, Campos IA, Mello SR, Barbosa AP, Araújo PA, Sias SA, et al. A Tuberculose pulmonar, em lactente jovem, diagnosticada pela avaliação de contato - Relato de caso. *Resid Pediatr*. 2021;11(1): - Relato de Caso. doi: 10.25060/residpediatr-2021.v11n1-117 .
16. Jardim VMJ, Alves JDC, Eduardo EFAF, Silva RS, Lima RA, Fonseca SCB. Tuberculose pulmonar confirmada em lactente: relato de caso. *Resid Pediatr* 2020;9(0). doi: 10.25060/residpediatr-2021.v11n2-138.
17. Constantino TSS, Goudouris ES. Doença granulomatosa crônica: um relato de caso. *Resid Pediatr*. 2020;0(0).
18. Di Matteo G, Giordani L, Finocchi A, Ventura A, Chiriaco M, Blancato J, et al.; IPINET (Italian Network for Primary Immunodeficiencies). Molecular characterization of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease and identification of novel CYBB mutations: an Italian multicenter study. *Mol Immunol*. 2009;46(10):1935-41.
19. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):170-200.
20. Lee PP, Chan KW, Jiang L, Chen T, Li C, Lee TL, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):224-30.
21. Agudelo-Flórez P, Prando-Andrade CC, López JA, Costa-Carvalho BT, Quezada A, Espinosa FJ, et al. Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):243-52.

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

Correspondência:
Priscilla Filippo A. M. Santos
E-mail: priscillaalvim05@gmail.com



Hereditary angioedema and Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an unexpected association

Angioedema hereditário e Aspergilose broncopulmonar alérgica: uma associação inesperada

Laise Fazanha Sgarbi¹, Sérgio Duarte Dortas-Junior², Maria Luiza Oliva Alonso²,
Alfeu Tavares França², Solange Oliveira Rodrigues Valle²

ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disorder, Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a lung disease involving hypersensitivity to the fungi *Aspergillus fumigatus* which occur in susceptible patient with asthma or cystic fibrosis, also considered a rare disease. We report a case of HAE and ABPA in a single patient. HAE diagnosis was confirmed: C4 = 3 mg/dL, C1INH < 2.8 mg/dL - nephelometry. Former lung function showed elevation RV and RV/FVC, suggesting small airways lung disease. Positive skin prick test to *Aspergillus fumigatus* (03 mm); total serum IgE level 3,100 IU/mL (nephelometry - BNII Siemens), eosinophilia 11% (528/mm³) and specific *A. fumigatus* IgG antibodies 6,8 mgA/L (FEIA - fluorezymeimmunoassay - ThermoFisher) and Chest CT showed mucoid impaction of the bronchi, consistent to current ABPA. Controlling ABPA could prevent and reduce angioedema attacks, and lung structural damage. Early diagnosis and treatment of both diseases should be emphasized to reduce mortality and morbidity

Keywords: Hereditary angioedema types I and II, allergic bronchopulmonary aspergillosis, asthma, bradykinin, hereditary angioedemas.

RESUMO

Angioedema hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante; aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma doença de hipersensibilidade pulmonar relacionada ao esporo de *Aspergillus fumigatus*, mais suscetível em pacientes com asma e fibrose cística, ambas são consideradas doenças raras. Apresentamos um caso de AEH e ABPA em um paciente. O diagnóstico de AEH foi confirmado com exames laboratoriais: C4 = 3 mg/dL, C1INH < 2,8 mg/dL - nefelometria. Prova de função pulmonar evidenciou aumento de VR e VR/CVF, sugerindo doenças de pequenas vias aéreas. Teste de puntura positivo para *A. fumigatus* (03 mm); IgE total = 3.100 IU/mL (nefelometria - BNII Siemens), eosinofilia 11% (528/mm³) e IgG específica para *A. fumigatus* 6,8 mgA/L (FEIA - ThermoFisher), TC de tórax evidenciou impação mucóide, consistente com ABPA. Controlar ABPA pode prevenir e reduzir as crises de angioedema e os danos ao tecido pulmonar. O diagnóstico precoce de ambas as doenças deve ser enfatizado para reduzir a morbimortalidade.

Descritores: Angioedema hereditário tipos I e II, aspergilose broncopulmonar alérgica, asma, bradicinina, angioedemas hereditários.

Introduction

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disorder. Different forms of HAE are currently recognized and genetically identifiable, the most common mutations occurring in the

SERPING1 gene, leading to quantitative [HAE type I(HAE-1)] or qualitative [HAE type II(HAE-2)] deficiency of C1 esterase inhibitor (C1-INH).¹ Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is

1. Centro de Especialidades Médicas, Ambulatório de Alergia e Imunologia - Três Lagoas, MS, Brazil.

2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Submitted: 11/21/2021, accepted: 12/01/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):141-3.

a lung disease involving hypersensitivity to the fungi *Aspergillus fumigatus* (*Af*) which occur in susceptible patient with asthma or cystic fibrosis.²

HAE-1 and HAE-2 with a combined estimated prevalence of approximately 1:50,000 is an autosomal dominant disease, although 25% of patients may have no family history.¹

ABPA affects approximately 1% through 15% of cystic fibrosis patients.² One study calculated that 2.5% of adults who have asthma also have ABPA, which is approximately 4.8 million people worldwide. In other studies, ABPA was detected in 25% to 37% of asthmatics with a positive skin prick test to *Af*.³

Case report

A 07-year-old boy who presented to Immunology Service for HAE screening, since his father and grandmother had been formerly diagnosed HAE-1. His parents reported recurrent lips swelling, without wheals, during about 48-72 hours. Swellings were not responsive to antihistamines and corticosteroids. HAE diagnosis was confirmed (C4 = 3 mg/dL, C1INH < 2.8 mg/dL – nephelometry) and he was prescribed tranexamic acid 250 mg/day. Long-term prophylactic treatment was interrupted at the age of 10 as HAE was controlled, and on demand therapy (plasma-derived C1-inhibitor concentrate) was prescribed.

At first evaluation, he also reported sneezing, nasal itching, running nose, dyspnea and wheezing. He was diagnosed with asthma and allergic rhinitis and therapy initiated. Patient ended up with uncontrolled moderate asthma because of non-adherence to treatment. At 17 years old, patient performed a spirometry that showed FEV1 (Forced Expiratory Volume in first second) and FVC (Forced Vital Capacity) reduction with negative reversibility testing, but the VC (Vital Capacity) normalized. Former lung function showed elevation RV (Residual Volume) and RV/FVC, suggesting small airways lung disease. Positive skin prick test to *Aspergillus fumigatus* (03 mm); total serum IgE level 3,100 IU/mL (nephelometry – BNII Siemens), eosinophilia 11% (528/mm³) and specific *A. fumigatus* IgG antibodies 6,8 mgA/L (FEIA – fluorezymeimmunoassay – ThermoFisher) and Chest CT showed mucoid impaction of the bronchi, consistent to current ABPA diagnostic criteria.³ Inhaled corticosteroids and LABA were prescribed with disease control.

Discussion

HAE is a disabling, potentially fatal condition characterized by recurrent episodes of swelling. A failure of regulation of the kallikrein-kinin system by C1-INH to prevent bradykinin (BK) formation is recognized, which increases endothelial permeability (by the interaction to B2 receptor) and leads to recurrent episodes of swelling involving the deeper layers of the skin and/or submucosal tissue.^{4,5}

The lectin pathway, other mechanisms for the activation of the complement system in HAE have been suggested, and may result in upregulation of B2 and B1 receptor. As with the other serine proteases 1 and 2 are inhibited by C1-INH and provides an unregulated production of angioedema.⁵

During angioedema attacks the circulating levels of BK, markers of endothelial activation, prothrombin fragments, D-dimer, cytokines (e.g., TNF- α and IL-8), as well as neutrophil count and neutrophil-derived factors (e.g., elastase, myeloperoxidase, pentraxin 3) are increased when compared with symptom-free periods in C1-INH-HAE patients.^{4,5} ABPA is caused by hypersensitivity to *Af* Antigens.² In susceptible hosts, repeated inhalation of *Aspergillus* spores can cause an allergic response. These spores are trapped in the fluids and mucus lining of the epithelial surface, germinate, leading hypha growth and release a variety of proteins allergens and proteases that leads to a robust inflammatory response. Innate lymphoid cells and Th2 cells are activated and produce cytokines (IL-4, IL-5 and IL-13), that stimulate inflammation. This reaction is mainly an immunoglobulin E (IgE) mediated hypersensitivity reaction (increased total serum IgE levels and *Af* specific IgE antibodies production, mast cells degranulation and exacerbated eosinophilic response). Both type III and type IV, immunoglobulin G (IgG) mediated immune complex and cell-mediated hypersensitivity reactions have also been seen in ABPA immunopathogenesis.^{2,3}

ABPA Th2 response causes substantial local inflammatory reaction, leading to structural lung damage, bronchiectasis and pulmonary fibrosis. It also predisposes the patient to the development of respiratory infections.^{2,6} Infections have been well described in literature as one of the possible triggers of angioedema attacks. We believe that ABPA complications, such as recurrent exacerbations, as well as respiratory infections might easily trigger angioedema attacks. As well as HAE attacks might

trigger bronchospasm and/or aggravate smooth muscle structural damage.

In allergic mild asthma is well reported an overexpression of B2 and B1 receptor, and in acute airway inflammation pathway kinins are activated and B2 receptor is upregulated.⁷ B2 activation can induces bronchospasm, endothelial permeability, mucus secretion, cholinergic nerve stimulation. B1 and B2 activation is usually associated to eosinophil, neutrophil recruitment, Type-2 cytokines (due to IL-4/IL-13), kinins, releasing of various inflammatory mediators (activated epithelial, endothelial cells, endothelial-nitric oxide synthase, vascular endothelial growth factor, fibroblasts, PGE2, IL-8) a cascade implicated in airway chronic inflammation, which drives remodeling airway.⁷

If this patient presents a HAE attack, BK levels should increase, and B2 receptor activates driven to this airway inflammation, which we believe would be a severe bronchoconstriction, the use of icatibant would be the best choice acute treatment.⁷ Although, it is related epithelia-derived PGE2 from bradykinin stimulation reduces smooth muscle contraction. The participation of PGE2 in allergic airway response depends on signaling receptor, is not exactly clear. Maybe in this case is acting controlling eosinophilia, reducing Th2 response.^{8,9}

To the best of our knowledge, it's the first report of the association of these immunologic entities. Regardless of heterogeneity of both ABPA and HAE bradykinin and Th2 responses are involved in both disorders due to airway chronic inflammation contact system.¹⁰

Therefore, it is possible to hypothesize that this HAE patient might present a worse evolution, so controlling ABPA could prevent and reduce angioedema attacks, and lung structural damage. Early diagnosis and treatment of both diseases should be emphasized to reduce mortality and morbidity.

References

1. Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1575-96.
2. Knusten, A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;b13:1:11-4.
3. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review. *Cureus*. 2019;11(4):e4538.
4. Loffredo S, Ferrara AL, Bova M, Borriello F, Suffritti C, Veszeli N, et al. Secreted Phospholipases A2 in Hereditary Angioedema With C1-Inhibitor Deficiency. *Front Immunol*. 2018;9:1721.
5. Wedner HJ. Hereditary angioedema: Pathophysiology (HAE type I, HAE type II, and HAE nC1-INH). *Allergy Asthma Proc*. 2020 Nov 1;41(Suppl 1):S14-S17.
6. Muthu V, Prasad KT, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Obstructive lung diseases and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(2):105-12.
7. Ricciardolo FLM, Folkerts G, Folino A, Mognetti B. Bradykinin in asthma: Modulation of airway inflammation and remodelling. *Eur J Pharmacol*. 2018 May 15;827:181-188. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.03.017.
8. Lee K, Lee SH, Kim TH. The Biology of Prostaglandins and Their Role as a Target for Allergic Airway Disease Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 8;21(5):1851.
9. Peebles RS Jr. Prostaglandins in asthma and allergic diseases. *Pharmacol Ther*. 2019 Jan;193:1-19.
10. Brunnée T, Reddigari SR, Shibayama Y, Kaplan AP, Silverberg M. Mast cell derived heparin activates the contact system: a link to kinin generation in allergic reactions. *Clin Exp Allergy*. 1997;27.

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

Corresponding author:
Solange Oliveira Rodrigues Valle
E-mail: solangervalle@gmail.com

Células T $\alpha\beta$ duplo negativas para o diagnóstico de ALPS e ALPS-like – os valores do critério diagnóstico de ALPS de 2010 são adequados?

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):144-5.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220016>

Prezado Editor,

A Síndrome linfoproliferativa autoimune, conhecida como ALPS (*Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*), faz parte do grupo de erros inatos da imunidade com desregulação imune, e é caracterizada por autoimunidade (especialmente citopenias), linfoproliferação crônica e risco aumentado para linfoma. Ocorre por mutações em genes (FAS, FASL e CASP10) que codificam moléculas da via de sinalização FAS-FAS-L, comprometendo a apoptose de linfócitos^{1,2}.

Mutações em 24 outros genes não relacionados à via de apoptose FAS-FASL foram identificadas em pacientes com quadro clínico semelhante ao de ALPS (ALPS-like)².

A haploinsuficiência de CTLA-4 (CHAI), a deficiência de LRBA (LATAIE), a doença linfoproliferativa autoimune associada ao RAS (RALD), as síndromes do p110 delta ativado 1 e 2 (APDS 1 e 2), a doença de BENTA (mutação de CARD11), defeitos com ganho de função de STAT1 e de STAT3, a deficiência de adenosina deaminase 2 (DADA2) e as síndromes linfoproliferativas ligadas ao X do tipo 1 e 2 são exemplos de doenças que fazem parte do grupo ALPS-like, sendo que mutações em CTLA4 e LRBA correspondem a aproximadamente 50% deste grupo^{1,2}.

Em comum, linfoproliferação não maligna (esplenomegalia e adenomegalias) e citopenias autoimunes ocorrem nos pacientes com ALPS, assim como naqueles com ALPS-like³. No entanto, as manifestações clínicas observadas são heterogêneas, e outros dados clínicos e laboratoriais podem direcionar a suspeita. Por exemplo,

ao contrário do que é descrito em ALPS, doenças autoimunes órgão-específicas, tais como diabetes mellitus tipo 1, tireoidite, enteropatia e hepatite, são descritas em pacientes com doenças do grupo ALPS-like. Infecções de repetição, hipogamaglobulinemia e infiltrado linfocítico em alguns órgãos ocorrem na maioria dos pacientes com doenças ALPS-like^{2,3}. Dentre as infecções mais frequentes, destacam-se as do trato respiratório superior e inferior, tanto virais quanto bacterianas. Em algumas doenças do grupo ALPS-like, ocorrem outras infecções como candidíase mucocutânea, herpes zoster, micobacterioses ou doenças causadas por outros patógenos intracelulares^{2,3}.

Os critérios em uso para o diagnóstico de ALPS são aqueles propostos por Oliveira em 2010⁴. São considerados obrigatórios para o diagnóstico definitivo ou provável a presença de linfadenomegalia e/ou esplenomegalia com duração superior a 6 meses (excluídas causas infecciosas e malignidade), e níveis elevados de linfócitos T duplo negativos (TDN) ($\geq 1,5\%$ do total de linfócitos ou $\geq 2,5\%$ do total de linfócitos CD3⁺), sendo estas células definidas como CD3⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD4⁻ CD8⁻, em um cenário de linfócitos em valores normais ou aumentados. A associação destes dois critérios necessários com um critério acessório primário (identificação de mutação patogênica em FAS, FASL ou CASP-10 ou identificação de defeito de apoptose de linfócitos em, pelo menos, dois ensaios funcionais) possibilita o diagnóstico definitivo de ALPS, enquanto a associação com um critério acessório secundário torna o diagnóstico provável. São listados como critérios acessórios secundários: citopenias autoimunes e hipergamaglobulinemia policlonal; achados imunohistoquímicos típicos em material de biópsia; aumento de níveis plasmáticos de FAS-ligante, ou IL-10 ou IL-18 ou aumento de níveis séricos/plasmáticos de vitamina B12⁴.

Critérios diagnósticos para as doenças ALPS-like, incluindo células TDN e outros biomarcadores, ainda não estão definidos.

Em pacientes com doenças ALPS-like com mutações nos genes PRKCD, MAGT1, RASGRP1 e TPP2 não foram observados níveis elevados de linfócitos TDN. No entanto, recentemente, vem sendo descrito que pacientes com doenças ALPS-like relacionadas a mutações nos genes PIK3CD, ITK, STK4, STAT3 GOF, CTLA4, LRBA,

IL2RA, TET2, IL12RB1, ADA2, TNFAIP3, NRAS/KRAS e CARD11 GOF também apresentam níveis de linfócitos TDN maiores do que 2,5% em relação ao valor total de células CD3⁺. Este estudo demonstrou que dentre pacientes com doenças ALPS-*like*, 14 também preenchem critérios em relação à vitamina B12, FASL solúvel e IL-10, o que os teria diagnosticado como ALPS². Por outro lado, níveis normais de TDN, especialmente diante de uma suspeita clínica importante, não descartam o diagnóstico de doenças do grupo ALPS-*like*.

Nem sempre temos disponibilidade imediata de exame genético, e muitos dos critérios acessórios secundários não se encontram disponíveis em nossa prática cotidiana. Deste modo, considerando que níveis de células TDN $\geq 6\%$ (em relação aos linfócitos CD3⁺) raramente são observados em pacientes com defeitos incluídos no grupo ALPS-*like*, este ponto de corte foi proposto pela *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) em 2019 como critério a ser usado no registro de pacientes com ALPS sem diagnóstico genético^{5,6}.

Relevante salientar que é fundamental dosar as células TDN pela citometria de fluxo adequadamente, marcando receptores de células T (TCR) com cadeias alfa e beta. A população de células CD3⁺ inclui células com TCR compostos por cadeias alfa-beta e por cadeias gama-delta. As células com cadeias gama-delta são constitutivamente CD4⁻CD8⁻ (duplo negativas). Há variadas condições clínicas de natureza infecciosa, inflamatória ou maligna que promovem aumento de células CD3⁺TCR $\lambda\delta$ ⁷. Portanto, a estratégia de inferir o valor de células TDN $\alpha\beta$ por meio de subtração entre total de células CD3⁺ e células CD4⁺ e CD8⁺ é inadequada, pois pode, em muitos casos, superestimar o valor de TDN, orientando erradamente para um diagnóstico de ALPS ou ALPS-*like*.

Diante de quadro clínico sugestivo (linfoproliferação e citopenias, particularmente) com exame genético inconclusivo ou indisponível e/ou indisponibilidade de ensaios de citometria de fluxo e/ou funcionais que possibilitem o diagnóstico preciso, sugerimos que o diagnóstico de ALPS deve ser considerado diante dos critérios de Bosco de 2010, no entanto, utilizando-se valores $\geq 6\%$ de células TDN com TCR $\alpha\beta$ dentre linfócitos CD3⁺. Pacientes com células TDN TCR $\alpha\beta$ entre 2,5 e 6% dos linfócitos CD3⁺ podem apresentar um dos defeitos relacionados à ALPS-*like*, que podem requerer medidas terapêuticas específicas e diferentes dos pacientes com ALPS.

Referências

1. Oliveira JB. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. In: Sullivan K, Stiehm ER, eds. Stiehm's Immune deficiencies: inborn errors of immunity. 2ª ed. Elsevier Inc.; 2020.
2. Lopez-Nevaldo M, Gonzalez-Granado LI, Ruiz-Garcia R, Pleguezuelo D, Cabrera-Marante O, Salmon N, et al. Primary Immune Regulatory Disorders With an Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype: Immunologic Evaluation, Early Diagnosis and Management. *Front Immunol*. 2021;12:671755.
3. Hafezi N, Zaki-Dizaji M, Nirouei M, Asadi G, Sharifinejad N, Jamee M, et al. Clinical, immunological, and genetic features in 780 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) and ALPS-like diseases: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(7):1519-32.
4. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010;116(14):e35-40.
5. European Society for Immunodeficiencies – ESID [site na Internet]. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID2019. Disponível em: <https://www.esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. Acessado em: 01/12/2021.
6. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al.; ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763-70.
7. Liapis K, Tsagarakis NJ, Panitsas F, Taparkou A, Liapis I, Roubakis C, et al. Causes of double-negative T-cell lymphocytosis in children and adults. *J Clin Pathol*. 2020;73(7):431-8.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Fernanda Pinto-Mariz

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pediatria (UFRJ). IPPMG-UFRJ, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Elaine Sobral da Costa

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pediatria (UFRJ). IPPMG-UFRJ, Hematologia - Laboratório Multiprofissional - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ekaterini Simões Goudoris

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pediatria (UFRJ). IPPMG-UFRJ, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Regionais da ASBAI – Biênio 2021/2022

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

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

Amazonas

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

Bahia

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

Ceará

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

Distrito Federal

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

Espírito Santo

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

Goias

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

Maranhão

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

Mato Grosso

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

Mato Grosso do Sul

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

Minas Gerais

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

Pará

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

Paraíba

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

Paraná

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

Pernambuco

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

Piauí

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

Rio de Janeiro

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

Rio Grande do Norte

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

Rio Grande do Sul

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

Santa Catarina

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

São Paulo

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

Sergipe

Presidente: Jackeline Motta Franco
Secretária: Camila Budin Tavares
Tesoureira: Maria Eduarda Cunha P. de Castro
Avenida Min. Geraldo Barreto Sobral, 2131 -
Salas 605-606 – Jardins
49026010 – Aracaju – SE
Tel.: (79) 3249.1820

Tocantins

Presidente: Raquel P. de Carvalho Baldaçara
Secretária: Edna Cláudia Mendes Barbosa
Tesoureira: Lorena Carla Barbosa Lima Lucena
Quadra ACSU 40 (401 Sul) – Av. Joaquim Teotônio
Segurado, s/nº - S. 1005 - cj. 1 - Ed. Espaço Médico
77015-550 – Palmas – TO
Tel.: (63) 3217.7288

Informação, serviços e atualização
para o **profissional** da área de
ALERGIA e IMUNOLOGIA

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br