

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 7 • Número 1 • Janeiro-Março 2023

7/1

■ EDITORIAL

O centenário da atopia

■ ARTIGOS ESPECIAIS

Reações de hipersensibilidade a vacinas

Conhecer antes de incorporar: um retrato dos programas para alergia ao leite implementados no Brasil

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Risco de exacerbação de asma em adolescentes usuários de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina

Comparative effects of aerobic, combined, and intermittent exercise in children and adolescents with asthma

Intervenções educativas na dermatite atópica em crianças

Mastócitos e síndrome de ativação mastocitária

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Tradução e validação do Questionário de Qualidade de Vida em Hipersensibilidade a Drogas (DrHy-Q) para a língua portuguesa (cultura brasileira, DrHy-Qb)

Presença do alérgeno de soja Gly m 1 no ar em Maringá - PR

Polymorphism in cytolytic pathway genes in patients with pediatric inflammatory multisystemic syndrome temporally associated with SARS-CoV-2

Bioequivalence of 2 formulations of montelukast (5 mg chewable tablet) in the fasting state

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Pork-cat syndrome as cause of anaphylactic reaction to well-cooked meat

Artrite reativa pós-COVID-19

Hemofagocitose em cultura de sangue periférico precedendo hemofagocitose em biópsia de medula óssea na síndrome hemofagocítica secundária

Myasthenia gravis in the complex scenario of LRBA-related immune dysregulation

O fruto proibido, um caso de alergia oral

■ CARTA AO EDITOR

Teste de proficiência para o teste por punção: uma certificação de qualidade premente do especialista da ASBAI



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Associe-se à ASBAI

E usufrua das seguintes vantagens:



O nome e endereço na sessão "Procure seu Especialista".

Relação dos associados com Título de Especialista pela ASBAI e quites com a entidade.



Descontos no Congresso Brasileiro e em todos os eventos promovidos pela ASBAI.



Afiliação à World Allergy Organization (WAO).



Acesso à Universidade ASBAI (Educação Médica Continuada on-line).



Acesso on-line à revista "Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia".



Receber 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 2023

Volume 7, Número 1

Editorial / Editorial

- O centenário da atopia 1
The centenary of atopy
FÁBIO CHIGRES KUSCHNIR

Artigos Especiais / Special Articles

- Reações de hipersensibilidade a vacinas 3
Hypersensitivity reactions to vaccines
ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO, ADRIANA AZOUBEL ANTUNES,
BIANCA NOLETO AYRES GUIMARÃES, CLARISSA MORAIS BUSATTO GERHARDT,
CLAUDIA FRANÇA CAVALCANTE VALENTE, CLAUDIA LEIKO YONEKURA ANAGUSKO, EMANUEL SARINHO,
FÁTIMA RODRIGUES FERNANDES, GILBERTO SACIOTO, GISELE FEITOSA ZUVANOV CASADO,
IRMA CECILIA DOUGLAS PAES BARRETO, RONNEY CORRÊA MENDES,
MÔNICA DE ARAÚJO ÁLVARES DA-SILVA, ALUCE LOUREIRO OURICURI, LORENA DE CASTRO DINIZ
- Conhecer antes de incorporar: um retrato dos programas para alergia ao leite implementados no Brasil 23
Understanding before incorporating: a portrait of milk allergy programs implemented in Brazil
CINTHYA VIVIANNE DE SOUZA ROCHA CORREIA, MARIA SUELI SOARES FELIPE

Artigos de Revisão / Review Articles

- Risco de exacerbação de asma em adolescentes usuários de dispositivos eletrônicos
de liberação de nicotina: uma revisão sistemática e metanálise 41
*Risk of asthma exacerbation in adolescent users of electronic nicotine delivery systems:
a systematic review and meta-analysis*
ANNE KAROLINE CARDOZO DA ROCHA, ANDRESA EMY MIYAWAKI, MARINA ALVES TROMBINI,
VICTÓRIA AUGUSTA CAVASSIM COSTA ROSA, RAUL CESAR SANTOS PRESTES, THAMIRES BEZERRA COSTA,
HERBERTO JOSÉ CHONG NETO, MARILYN URRUTIA-PEREIRA, DIRCEU SOLÉ,
NELSON AUGUSTO ROSÁRIO-FILHO, MIGUEL MORITA FERNANDES SILVA, DÉBORA CARLA CHONG SILVA

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 Moraes, 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 de Revisão / Review Articles

Comparative effects of aerobic, combined, and intermittent exercise in children and adolescents with asthma: a systematic review	49
<i>Efeitos comparativos dos exercícios aeróbicos, combinados e intermitentes em crianças e adolescentes com asma: uma revisão sistemática</i>	
DENISE LAUTENSCHLEGER FISCHER, KAMILA DE LIMA SOUZA, MAURO HENRIQUE MORAES VARGAS	
Intervenções educativas na dermatite atópica em crianças: o que há de novo?	60
<i>Educational interventions for atopic dermatitis in children: what's new?</i>	
RENATA ROBL IMOTO, THAIS BRAGA CERQUEIRA, VÂNIA OLIVEIRA DE CARVALHO	
Mastócitos e síndrome de ativação mastocitária: o que há de novo?	69
<i>Mast cells and mast cell activation syndrome: what's new?</i>	
SOFIA COUTO, TIAGO RAMA, CATARINA MARTINS, LUÍS MIGUEL BORREGO	

Artigos Originais / Original Articles

Tradução e validação do Questionário de Qualidade de Vida em Hipersensibilidade a Drogas (DrHy-Q) para a língua portuguesa (cultura brasileira, DrHy-Qb)	78
<i>Translation and validation of the Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire (DrHy-Q) to Brazilian Portuguese</i>	
DENISE NEIVA SANTOS DE AQUINO, LIGIA MARIA DE OLIVEIRA MACHADO, INÊS CRISTINA CAMELO NUNES, ILARIA BAIARDINI, LUIS FELIPE ENSINA, DIRCEU SOLÉ	
Presença do alérgeno de soja Gly m 1 no ar em Maringá - PR	89
<i>Levels of airborne soy allergen Gly m 1 in Maringá, PR, Brazil</i>	
CINTHYA COVESSI THOM DE SOUZA, NELSON AUGUSTO ROSARIO FILHO, ERNESTO AKIO TAKETOMI, JULIANA SILVA MIRANDA, RICARDO HENRIQUE MORETON GODOI	
Polymorphism in cytolytic pathway genes in patients with pediatric inflammatory multisystemic syndrome temporally associated with SARS-CoV-2	96
<i>Polimorfismos em genes da via citolítica em pacientes com Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica Temporariamente Associada ao SARS-CoV-2 (SIMP-TS)</i>	
ALINE CRISTINA ZANCHETTIN, LAIRE SCHIDLOWSKI, ANDERSON AZEVEDO DUTRA, VANESSA LIBERALESSO, ANA PAULA DE OLIVEIRA PACHECO, HELOISA ILHE GARCIA GIAMBERARDINO, VICTOR HORÁCIO DE SOUZA COSTA JUNIOR, ALINE SIMONETI FONSECA, LUCIANE REGINA CAVALLI, LÚCIA NORONHA, CAROLINA CARDOSO MELLO PRANDO, CLEBER MACHADO SOUZA	
Bioequivalence of 2 formulations of montelukast (5 mg chewable tablet) in the fasting state: an open-label randomized, single-dose, 2-period, crossover study	103
<i>Estudo de bioequivalência entre duas formulações de comprimidos mastigáveis de Montelukaste de 5 mg em condições de jejum: um estudo randomizado, de dose única, aberto, dois períodos, cruzado</i>	
PAULO ALEXANDRE REBELO GALVINAS, SIMONE GRIGOLETTO SCHRAMM, CARLOS EDUARDO SVERDLOFF, CLAUDIA VIANA, VINICIUS MARCONDES REZENDE, GUILHERME ARAÚJO PINTO, KLAUS NUNES FICHER, FERNANDO BASTOS CANTON PACHECO	

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

Pork-cat syndrome as cause of anaphylactic reaction to well-cooked meat <i>Síndrome gato-porco como causa de reação anafilática à carne cozida</i> INÊS SANGALHO, SUSANA PALMA CARLOS, PAULA LEIRIA PINTO, BORJA BARTOLOMÉ	109
Artrite reativa pós-COVID-19: relato de caso <i>Reactive arthritis after COVID-19: a case report</i> MARCELLE RASCHIK RICHE, HENRIQUE MACIEL VIEIRA DE MORAES, WANDA VIANNA MURY	114
Hemofagocitose em cultura de sangue periférico precedendo hemofagocitose em biópsia de medula óssea na síndrome hemofagocítica secundária <i>Hemophagocytosis in peripheral blood culture preceding hemophagocytosis in bone marrow biopsy in secondary hemophagocytic syndrome</i> BRUNO MACEDO PINTO, CRISTINA HAN HUE LIN, TAINÁ MOSCA, ADEMIR VERAS DA SILVA, GUSTAVO NUNES WAKIM, WILMA CARVALHO NEVES FORTE	118
Myasthenia gravis in the complex scenario of LRBA-related immune dysregulation <i>Myasthenia gravis no cenário clínico complexo das imunodesregulações relacionadas ao gene LRBA</i> MARCELA SANTARELLI CASELLA, ROBERTA ISMAEL LACERDA MACHADO, IGOR BRAGA FARIAS, BRUNO DE MATTOS LOMBARDI BADIA, PAULO DE LIMA SERRANO, JOSÉ MARCOS VIEIRA DE ALBUQUERQUE FILHO, GLENDA BARBOSA BARROS, HÉLVIA BERTOLDO DE OLIVEIRA, SAMIA ROGATIS CALIL, ISABELA DANZIATO FERNANDES, ROBERTA CORREA RIBEIRO, WLADIMIR BOCCA VIEIRA DE REZENDE PINTO, PAULO VICTOR SGOBBI DE SOUZA, ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA	123
O fruto proibido, um caso de alergia oral <i>The forbidden fruit, a case of oral allergy</i> INÊS FALCÃO, LEONOR CUNHA	127

Carta ao Editor / Letter to the Editor

Teste de proficiência para o teste por puntura: uma certificação de qualidade premente do especialista da ASBAI <i>Proficiency testing for the skin prick test: the pressing need for quality certification among ASBAI specialists</i> HERBERTO JOSÉ CHONG NETO	130
---	-----

A revista "Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia" é a publicação científica trimestral da **Associação Brasileira de Alergia e Imunologia**, Rua Domingos de Morais, 2187 - 3º andar - salas 315-317 - Bloco Xangai - Vila Mariana - CEP 04035-000 - São Paulo - SP - Brasil. Tel./Fax: 55 (11) 5575.6888, e-mail: aaai@asbai.org.br - Home Page: www.asbai.org.br. Aos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia reservam-se todos os direitos, inclusive os de tradução em todos os países signatários da Convenção Panamericana e da Convenção Internacional sobre Direitos Autorais. Os Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia não se responsabilizam por conceitos emitidos em matéria assinada. A publicação de propaganda não significa garantia ou apoio dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia ou da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ao produto ou serviço anunciado, assim como as alegações feitas pelo anunciante. Os Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia não aceitam matéria paga em seu espaço editorial. Os trabalhos publicados terão seus direitos autorais resguardados por © Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, que em qualquer circunstância agirá como detentora dos mesmos. Tradução e revisão em inglês: Scientific Linguagem. Produção, edição e comercialização: Arte e Composição Ltda. - Fones: (51) 3026.5031 / (51) 991772047. E-mail: artecom@terra.com.br |





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2023/2024

Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

1ª Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

2ª Vice-Presidente

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

Diretor Secretário

Marcelo Vívolo Aun (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor Financeiro

Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Científica

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretor de Comunicação e Divulgação

Eli Mansur (SP)

Diretora de Educação Médica a Distância

Solange Oliveira Rodrigues Valle (RJ)

Diretor de Integração Nacional

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha (DF)

Diretora de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Coordenadora do Título de Especialista

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

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

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Conselho Fiscal

Raul Emrich Melo (SP)

Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)

Nelson Guilherme Bastos Cordeiro (RJ)

Membros suplentes:

Maria das Graças Franco Daguer (PA)

Sérgio Duarte Dortas Junior (RJ)

Cármio Caliano (SP)

Suporte Executivo

José Roberto Colchibachi (SP)

Henrique Ataíde da Silva (SP)

Keyla Cristina Padilha de Almeida (SP)

Roseli Marino (SP)

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editor da Revista:

Pedro Giavina-Bianchi

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

Editor Adjunto:

Fernando Monteiro Aarestrup

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

Editores Associados:

Antônio Condino Neto

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

Dirceu Solé

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

Ekaterini Goudouris

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

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

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

Ernesto Akio Taketomi

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

Fábio Chigres Kuschnir

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

Gustavo Falbo Wandalsen

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

Herberto Jose Chong Neto

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

Régis de Albuquerque Campos

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

Editores Associados Internacionais:

Edgardo José Jares

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

Fátima Ferreira-Briza

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

Ignacio Ansotegui

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

Luis Caraballo

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

Luis Garcia-Marcos

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

Maria Antonella Muraro

Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Itália

Mariana Castells

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

Mario Morais-Almeida

Immunology Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

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

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

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

Alfeu Tavares França

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

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

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

Antonio Abilio Motta

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

Antônio Carlos Pastorino

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

Ataualpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

Edécio Cunha Neto

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

Eduardo Costa de Freitas Silva

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

Eli Mansour

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

Eliana Cristina Toledo

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

Emília Faria

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

Faradiba Sarquis Serpa

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

Fátima Rodrigues Fernandes

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

Flávio Sano

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

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

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

Javier Mallol

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriçá

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín Sastre Dominguez

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

Jorge Kalil

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

José E. Rosado Pinto

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Luiz de Magalhães Rios

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

Luís Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luís Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goiânia, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2023-2024

Departamentos Científicos

* Coordenadores(as), § Membros titulares, ¶ Membros integrantes.

Alergia a Medicamentos

Maria Inês Perelló Lopes Ferreira *
Adriana Teixeira Rodrigues §
Diogo Costa Lacerda §
Fernanda Casares Marcelino §
Gladys Reis e Silva de Queiroz §
Inês Cristina Camelo Nunes §
Laila Sabino Garro §
Mara Morelo Rocha Felix §
Marcelo Vivolo Aun §
Maria Fernanda Malaman §
Tânia Maria Tavares Gonçalves §
Ullissis Pádua de Menezes §
Beni Morgenstern ¶
Denise Neiva Santos de Aquino ¶
Heloiza Helena Nunes da Silveira ¶
Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha ¶
Paula Wanderley Leva Martin ¶

Alergia Alimentar

Lucila Camargo Lopes de Oliveira *
Ana Paula Beltran Moschione Castro §
Ariana Campos Yang §
Fabiane Pomieciniski Frota §
Germana Pimentel Stefani §
Ingrid P. Cunha Magalhães Souza Lima §
Jackeline Motta Franco §
José Carlison Santos de Oliveira §
José Luiz de Magalhães Rios
Natalia Rocha do Amaral Estanislau §
Renata Rodrigues Cocco §
Valéria Botan Gonçalves §
Adriana Marcia da Silva Cunha Barbosa ¶
Ana Carolina Rozalem Reali ¶
Lais Ferreira Lopes Brum ¶
Liziane Nunes de Castilho Santos ¶
Maria Gabriela Viana de Sá ¶
Marina Benevides Pinheiro Cavalcante ¶
Patricia Salles Cunha ¶
Paula Rezende Meireles Dias ¶

Alergia na Infância e na Adolescência

Bruno Acatuassu Paes Barreto *
Alessandra Miramontes Lima §
Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo §
Cristine Secco Rosario §
Darlan de Oliveira Andrade §
Décio Medeiros Peixoto §
Joseane Chiabai §
Lillian Sanchez Lacerda Moraes §
Marisa Lages Ribeiro §
Neusa Falbo Wandalsen §
Érica Azevedo de Oliveira Costa Jordão ¶
Maria Eduarda Pontes Cunha de Castro ¶
Paula Dantas Meireles Silva ¶
Wellington Gonçalves Borges ¶

Alergia Ocular

Leda das Neves Almeida Sandrin *
Elizabeth Maria Mercer Mourão §
Francisco de Assis Machado Vieira §
Maria Claudia Pozzebon Tacco Schulz §
Mariana Senff de Andrade §
Paula Nunes Guimarães de Sá Barreto §
Rosa Cristina Oliveira Gaia Duarte §

Anafilaxia

Albertina Varandas Capelo *
Alex Eustáquio de Lacerda §
Alexandra Sayuri Watanabe §
Ana Carolina D' Onofrio e Silva §
Elaine Gagete Miranda da Silva §
Fabiana Andrade Nunes §
Jane da Silva §
Mario Geller §
Marisa Rosimeire Ribeiro §
Nathalia Coelho Portilho Kelmann §
Renata Neiva Parrode Bittar §
Chayanne Andrade de Araújo ¶
Cynthia Mafra Fonseca de Lima ¶
Maria Cecília Barata dos Santos Figueira ¶

Asma

Gustavo Falbo Wandalsen *
Adelmir de Souza Machado §
Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho §
Antonio Carlos Pastorino §
Faradiba Sarquis Serpa §
José Ângelo Rizzo §
José Elabras Filho §
Luane Marques de Mello §
Patrícia Polles de Oliveira Jorge §
Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr. §
Andréa Almeida de Souza Teófilo ¶
Carolina Gomes Sá ¶
Priscila Geller Wolff ¶
Tessa Rachel Tranquillini Gonçalves ¶

Dermatite Atópica

Evandro Alves Prado *
Cláudia Soído Falcão do Amaral §
Danielle Kiertzman Harari §
Dayanne Mota Veloso Bruscky §
Eliane Miranda da Silva §
Julianne Alves Machado §
Lívia Costa de Albuquerque Machado §
Márcia Carvalho Mallozi §
Mario Cezar Pires §
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro §
Patsy Luciana Valadares Lanza França §
Janaina Michelle Lima Melo ¶
Maria Eduarda Pontes Cunha de Castro ¶
Nayara Maria Furquim Nasser ¶

Dermatite de Contato

Claudia dos Santos Dutra Bernhardt *
Cristina Worm Weber §
Eliana Cristina Toledo §
Juliano José Jorge §
Kleiser Aparecida Pereira Mendes §
Melissa Thiesen Tumelero §
Octavio Grecco §
Paulo Eduardo Silva Belluco §
Vanessa Ambrósio §
Ana Carolina de Oliveira Martins ¶
Anne-Rose Leopoldina Wiederkehr Bau ¶

Erros Inatos da Imunidade

Anete S. Grumach *
Adriana Azoubel Antunes §
Antonio Condino Neto §
Carolina Cardoso de Mello Prando §
Carolina Sanchez Aranda §
Cristina Maria Kokron §
Ekaterini Simões Goudouris §
Fabiola Scancetti Tavares §
Fernanda Pinto Mariz §
Gesmar Rodrigues Silva Segundo §
Helena Fleck Velasco §
Irma Cecilia Douglas Paes Barreto §
Leonardo Oliveira Mendonça §
Luciana Araújo Oliveira Cunha §
Maria Luiza Oliva Alonso §
Mariana de Gouveia Pereira Pimentel §
Mayra de Barros Dorna §
Wilma Carvalho Neves Forte §

Alex Isidoro Ferreira Prado ¶
Almerinda Maria Rego Silva ¶
Ana Carla Augusto Moura Falcão ¶
Ana Carolina da Matta Ain ¶
Danielli Christinni Bichuetti Silva Diniz ¶
Fabiana Mascarenhas Souza Lima ¶
Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos ¶
Flavia Amendola Anísio de Carvalho ¶
José Roberto Mendes Pegler ¶
Lara Novaes Teixeira ¶
Olga Akiko Takano ¶
Renan Augusto Pereira ¶

Imunizações

Cláudia França Cavalcante Valente *
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho §
Angélica Varela Rondon §
Barbara Cristina Ferreira Ramos §
Bianca Noleto Ayres Guimarães §
Clarissa Moraes Busatto Gerhardt §
Claudia Leiko Yonekura Anagusko §
Fátima Rodrigues Fernandes §
Gisele Feitosa Zuvanov Casado §
Lorena de Castro Diniz §
Mônica de Araújo Álvares da Silva §
Ronney Correa Mendes §
Antonio Paulo Costa Penido ¶

Imunobiológicos

Norma de Paula Motta Rubini *
Aldo José Fernandes da Costa §
Eduardo Costa de Freitas Silva §
Filipe Wanick Sarinho §
João Negreiros Tebyriçá §
Marta de Fatima R. da Cunha Guidacci §
Martti Anton Antila §
Nelson Augusto Rosário Filho §
Sérgio Duarte DORTAS Junior §
Fabricio Prado Monteiro ¶

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

Biênio 2023-2024

Departamentos Científicos

* Coordenadores(as), § Membros titulares, ¶ Membros integrantes.

Imunossenência

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros *
Dewton de Moraes Vasconcelos §
José Laerte Boechat Morandi §
Magna Adaci de Quadros Coelho §
Maria Elisa Bertocco Andrade §
Natasha Rebouças Ferraroni §
Roberto Magalhães de Souza Lima §
Valéria Soraya de Farias Sales §

Imunoterapia

Fernando Monteiro Aarestrup *
Clóvis Eduardo Santos Galvão §
Ernesto Akio Taketomi §
Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira §
Gil Bardini Alves §
Marcos Reis Gonçalves §
Sidney Souteban Maranhão Casado §
Veridiana Aun Rufino Pereira §
Mariana Graça Couto Mizziara ¶

Provas Diagnósticas

Herberto Chong Neto *
Bárbara Gonçalves da Silva §
Camila Belloni Budin §
Daniel Strozzi §
Manoela Crespo de Magalhães Hoff §
Marcelo Jeferson Zella §
Victor Nudelman §

Rinite

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria *
André Felipe Maranhão Casado §
Carolina Tavares de Alcântara §
Fausto Yoshio Matsumoto §
Gabriella Melo Fontes Silva Dias §
Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu §
João Ferreira Mello Jr. §
João Vianney Brito de Oliveira §
Maria Cândida Faria Varanda Rizzo §
Raphael Coelho Figueredo §
Simone Valladão Curi §
Danilo Gois Gonçalves ¶
Gabriela Aline Andrade Oliveira ¶
Isabella Diniz Braga Pimentel ¶
Márcio Miranda dos Santos ¶
Priscila Megumi Takejima ¶

Urticária

Régis de Albuquerque Campos *
Eduardo Magalhães de Souza Lima §
Eli Mansur §
Fernanda Lugão Campinhos §
Gabriela Andrade Coelho Dias §
Janaina Michelle Lima Melo §
Larissa Silva Brandão §
Luis Felipe Chiaverini Ensina §
Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos §
Rosana Câmara Agondi §
Solange Oliveira Rodrigues Valle §
Bruna Gehlen ¶
Leila Vieira Borges Trancoso Neves ¶
Paula Natassya Barbosa Argolo de Freitas ¶
Rozana de Fátima Gonçalves ¶

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as)

**Comissão de Ensino e
Credenciamento de Serviços**

Fátima Rodrigues Fernandes *
Albertina Varandas Capelo
Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo
Carolina Sanchez Aranda
Mariana Paes Leme Ferriani
Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Marisa Rosimeire Ribeiro
Monica Soares de Souza
Olga Akiko Takano
Roberto Magalhães de Souza Lima
Rosana Câmara Agondi
Valéria Botan Gonçalves

Comissão de Compliance

Marisa Lages Ribeiro *
Celso Taques Saldanha
Dirceu Solé
Eduardo Magalhães de Souza Lima
Fátima Rodrigues Fernandes
Gustavo Falbo Wandalsen
Irma Cecília Douglas Paes Barreto
Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Maria Cândida Faria Varanda Rizzo

Comissão de Título de Especialista

Márcia Carvalho Malloz *
Adriana Azoubel Antunes
Albertina Varandas Capelo
Antonio Carlos Pastorino
Iramirton Figueredo Moreira
José Elabras Filho
Maria Elisa Bertocco Andrade
Maria Cândida Faria Varanda Rizzo
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2023-2024

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as)

Comissão de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha *
Adriana Teixeira Rodrigues
Ana Carolina A. Feliciano de Sousa Santos
Caroline dos Santos Cezar Ferreira Cury
Lorena Viana Madeira
Luiz Augusto Pereira Inez de Almeida
Milton Martins Castro
Rafael Pimentel Saldanha

Comissão de Honorários e Exercício Profissional

Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu *
José Carlos Perini
Maria das Graças Martins Macias
Maria de Fátima Marcelos Fernandes
Octavio Grecco
Paula Wanderley Martin
Waldemir da Cunha Antunes Neto
Yara Arruda Marques Figueiredo Mello

Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas

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

Comissões Especiais

* Coordenadores(as)

Alérgenos

Clóvis Eduardo Santos Galvão *
Cinthya Covessi Thom de Souza
Ernesto Akio Taketomi
Luisa Karla de Paula Arruda
Laura Maria Lacerda de Araújo
Priscila Megumi Takejima
Rafaella Amorim Gaia Duarte
Stella Arruda Miranda

Biodiversidade, Poluição, Clima

Marilyn Nilda Esther Urrutia Pereira *
Adelmir de Souza Machado
Celso Taques Saldanha
Eliane Miranda da Silva
José Carlos Perini
Luciana Varanda Rizzo
Marcelo de Paula Corrêa
Rafael Pimentel Saldanha
Raphael Coelho Figueiredo
Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara

Políticas de Saúde

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

Assuntos Comunitários

Maria de Fátima Epaminondas Emerson *
Annie Mafra Oliveira
Bianca da Mota Pinheiro
Fernanda Lugão Campinhos
Germana Pimentel Stefani
Giordana Portela Lima
Ingrid Pimentel Cunha Magalhães Souza Lima
Leila Vieira Borges Trancoso Neves
Liana Maria Jucá Bezerra
Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Maria das Graças de Melo Teixeira Spengler
Marly Marques da Rocha
Mayara Madruga Marques
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Patsy Valadares Lanza França
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

Diogo Costa Lacerda *
Alex Isidoro Ferreira Prado
Bruna Gehlen
Camila Vazquez Penedo
Caroline Danza Errico Jerônimo
Cristine Secco Rosário
Filipe Wanick Sarinho
Gabriele Moreira Fernandes Camilo
Gabiella Melo Fontes Silva Dias
Marina França de Paula Santos
Renata Caetano Kuschner
Renato Leão Praxedes Araújo



ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Agradecimento aos Revisores dos AAI – volume 6 (2022)

Os Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia agradecem aos profissionais que atuaram como revisores em 2022, contribuindo com seu tempo, esforço e a análise dos manuscritos enviados para garantir a qualidade dos trabalhos publicados no periódico científico oficial da ASBAI e SLaaI:

Anete Sevciovic Grumach
Dirceu Solé
Ekaterini Simões Goudouris
Eli Mansour
Fábio Chigres Kuschmir
Faradiba Sarquis Serpa
Fernando Monteiro Aarestrup
Flavio Sano
Herberto José Chong Neto
Jane da Silva
José Ângelo Rizzo
Lorena Diniz
Lucila de Oliveira Camargo Lopes de Oliveira
Mara H. Giavina-Bianchi
Mara Morelo Rocha Félix
Marcelo Vivolo Aun
Marisa R. Ribeiro
Nelson Augusto Rosário Filho
Octávio Grecco
Pedro Giavina-Bianchi
Regis de Albuquerque Campos
Renata Rodrigues Cocco
Rosana Câmara Agondi
Solange Oliveira Rodrigues Valle
Veridiana Aun Rufino Pereira

Regionais da ASBAI – Biênio 2023/2024

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Rosa Maria Maranhão Casado
Secretária: Gisele Feitosa Zuvanov Casado
Tesoureiro: Cynthia Mafra Fonseca de Lima
Científica: Fernanda Gaia Duarte Fiuza de Souza
Ética e Defesa Profissional: Maria Lúcia Lira França
Rua Epaminondas Gracindo, 22
Caixa Postal 275 – Pajuçara
CEP 57030-101 – Maceió – AL
Tel.: (82) 3338-1020 | E-mail: asbaial@asbai.org.br

Amazonas

Presidente: Nádia de Melo Betti
Secretária: Paola Lizane Bazilio Dalmácio Ricci
Tesoureira: Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Científica: Rosilane dos Reis Pacheco
Ética e Defesa Profissional: Joana Araújo Simões
Av. Djalma Batista, 1719, Sala 106 – Torre Médica
CEP 69050-010 – Manaus – AM
Tel.: (92) 3342-6819

Bahia

Presidente: Régis de Albuquerque Campos
Secretário: José Carlison Santos de Oliveira
Tesoureira: Gabriela Paranhos de Castro Sampaio
Av. Prof. Magalhães Neto, 1541, sala 7015 – Pituba
CEP 41810-011 – Salvador – BA
Tel. (71) 2109-2716 | E-mail: asbaiba@asbai.org.br

Ceará

Presidente: Fabiane Pomieciniski Frota
Secretária: Mariana Castiglioni
Tesoureira: Paula Danielle S. M. A. de Andrade
R. Marcos Macedo, 1333, Torre II, sala 617 – Aldeota
60150-190 – Fortaleza – CE
Tel.: (85) 4011-6373 | E-mail: asbaice@asbai.org.br

Distrito Federal

Presidente: Natasha Rebouças Ferraroni
Secretária: Clarissa de Lima Honório
Tesoureira: Laiza Machado Bomfim
Científica: Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci
Ética e Defesa Profissional: Rafael Pimenta Saldanha
SMHN QD. 2 BL. C, sala 1205 – Asa Norte
CEP 70710-904 – Brasília – DF
Tel.: (61) 3328-5040

Espírito Santo

Presidente: Fernanda Lugão Campinhos
Secretária: Juliana Salim Gonçalves Freitas
Tesoureira: Cláudia Rabelo Vieira
Científica: Joseane Chiabai
Ética e Defesa Profissional: Thais Sterza
R. Misael Pedreira da Silva, 138, 7º andar – S. Lúcia
CEP 29056-230 – Vitória – ES
Tel.: (27) 3325-3513 | E-mail: asbaies@asbai.org.br

Goiás

Presidente: Lucas Reis Brom
Secretária: Caroline dos Santos Cezar Ferreira Cury
Tesoureiro: Júlio César Gontijo Júnior
Científico: Darlan de Oliveira Andrade
Ética e Defesa Profissional: Daniéli C. B. S. Diniz
Avenida Portugal, 1148 - sala C3705
CEP 74150-030 – Goiânia – GO
Tel.: (62) 3224-8234

Maranhão

Presidente: Newlena Luzia Lemos Felício Agostinho
Secretária: Alanna Batalha Pereira
Tesoureira: Édyla Cristina Carvalho Ribeiro
Av. Colares Moreira, Ed. Office Tower - sala 226
CEP 65075-060 – São Luís – MA
Tel.: (98) 3190-6611

Mato Grosso

Presidente: Ana Carolina Alves F. de Sousa Santos
Secretária: Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Tesoureiro: Luiz Augusto Pereira Inês de Almeida
Rua Montreal, 11 – Jardim das Américas
CEP 78060-648 – Cuiabá – MT
Tel.: (65) 99229-1492

Mato Grosso do Sul

Presidente: Stella Arruda Miranda
Secretário: Leandro Silva de Britto
Tesoureiro: Adolfo Adami
Científica: Adriana Cunha Barbosa
Ética e Defesa Profissional: Elke C. F. Mascarenhas
Avenida Hiroshima, 773 – Carandá Bosque
CEP 79032-050 – Campo Grande – MS
Tel.: (67) 3047-6701

Minas Gerais

Presidente: Roberto Magalhães de Souza Lima
Secretária: Isabella Diniz Braga Pimentel
Tesoureira: Cláudia Rosa e Silva
Científico: Ernesto Akio Taketomi
Ética e Defesa Profissional: Antonio Paulo C. Penido
Avenida Pasteur, 40 - Sala 208 – Santa Efigênia
CEP 30150-290 – Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3226-2246 | E-mail: asbaimg@asbai.org.br

Pará

Presidente: Irma Cecília Douglas Paes Barreto
Secretária: Carolina Tavares de Alcântara
Tesoureira: Naiana Quadros Rodrigues de Almeida
Científico: Bruno Acatauassu Paes Barreto
Ética e Defesa Profissional: Juliano Ximenes Bonucci
Rua dos Mundurucus, 3100 – Sala 2101 – Guamá
CEP 66073-000 – Belém – PA
Tel. (91) 3242-5260

Paraíba

Presidente: Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Secretária: Pryscilla Ferreira Coutinho
Tesoureira: Gabriele Moreira Fernandes Camilo
Científica: Catherine Solany Ferreira Martins
Ética e Def. Profissional: Zulmira Ernestina P. Lopes
Avenida Mal. Floriano Peixoto, 776, 2º andar, sala 8
CEP 58400-180 – Campina Grande – PB
Tel.: (83) 3066-5733 | E-mail: asbaipb@asbai.org.br

Paraná

Presidente: Marcelo Jefferson Zella
Secretária: Cristine Secco Rosário
Tesoureira: Paula Bley Strachman
Científico: Herberto José Chong Neto
Ética e Defesa Profissional: Juliano José Jorge
Rua Cândido Xavier, 575 – Água Verde
CEP 80240-280 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 3014-4413 | E-mail: asbaipr@gmail.com

Pernambuco

Presidente: Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha
Secretária: Ana Carla Melo Gomes Pereira Soares
Tesoureira: Liane Leão dos Santos
Científico: Filipe Wanick Sarinho
Ética e Def. Profissional: Janaina H. D. B. Mariano
Rua José de Alencar, 725 – Boa Vista
CEP 50070-030 – Recife – PE
Tel.: (81) 3221-7676

Piauí

Presidente: Daniel Brunno Airemoraes Sousa
Secretário: Carlos Alves Bezerra Filho
Tesoureira: Giordana Portela Lima
Científica: Simone Soares Lima
Ética e Defesa Profissional: Mariana L. M. Fernandes
Rua Deputado Vitorino Correia, 1645 – São Cristóvão
CEP 64051-070 – Teresina – PI
Tel.: (86) 3233-4700

Rio de Janeiro

Presidente: Maria Luiza Oliva Alonso
Secretário: Rossy Moreira Bastos Júnior
Tesoureiro: Sérgio Duarte Dortas Júnior
Científica: Albertina Varandas Capelo
Ética e Defesa Profissional: Priscila Wolf Geller
Rua Siqueira Campos, 43, s. 927/928 – Copacabana
CEP 22031-070 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2256-4256 | E-mail: asbairj@asbairj.org.br

Rio Grande do Norte

Presidente: Fernando Antonio Brandão Suassuna
Secretária: Raissa Monteiro Soares dos Anjos Roque
Tesoureira: Eliane Paiva de Macêdo Oliveira
Científica: Valéria Soraya de Farias Sales
Ética e Defesa Profissional: Simone Leite Diniz
Rua Raimundo Bastos da Silva, 3606 - Bl. A - ap. 901
CEP 59064610 – Natal – RN
Tel.: (84) 99169-2875

Rio Grande do Sul

Presidente: Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Secretário: Renan Augusto Pereira
Tesoureira: Luciane Failace Antunes de Oliveira
Científica: Helena Fleck Velasco
Ética e Def. Profissional: Susana Lopes R. Frasson
Praça Dom Feliciano, 39, conj. 503 - Centro Histórico
CEP 90020-160 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 3225-6927 | E-mail: asbairs@asbai.org.br

Santa Catarina

Presidente: Leda das Neves Almeida Sandrin
Secretário: Gil Bardini Alves
Tesoureira: Claudia dos Santos Dutra Bernhardt
Científico: Phelipe dos Santos Souza
Ética e Defesa Profissional: Maria Claudia P. T. Schulz
Rodovia José Carlos Daux, 3854 – Saco Grande
CEP 88032-005 – Florianópolis – SC
Tel.: (47) 99214-8220 | E-mail: asbaisc@asbaisc.org.br

São Paulo

Presidente: Veridiana Aun Rufino Pereira
Secretária: Adriana Teixeira Rodrigues
Tesoureiro: Fausto Yoshio Matsumoto
Científica: Rosana Câmara Agondi
Ética e Defesa Profissional: Octavio Grecco
Rua Domingos de Moraes, 2187, Bloco Xangai,
3º andar, sala 317 – Vila Mariana
CEP 04035-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5575-6888 | E-mail: regionalsp@asbai.org.br

Sergipe

Presidente: Nayra Valdete Andrade Vasconcelos
Secretária: Julianne Alves Machado
Tesoureira: Gabriella Melo Fontes Silva Dias
Rua Campos, 671 – São José
CEP 49150220 – Aracaju – SE
Tel.: (79) 2105-2600

Tocantins

Presidente: Edna Cláudia Mendes Barbosa
Secretária: Ludmila Franco
Tesoureira: Karla Michely Inácio de Carvalho
Diretora Científica: Raquel Prudente de C. Baldaçara
Ética e Def. Profissional: Lorena Carla B. L. Lucena
Rua 13 de Maio, 285 – Centro
CEP 77600-000 – Paraíso do Tocantins – TO
Tel.: (63) 3602-6764 | E-mail: asbaito@asbai.org.br

O centenário da atopia

The centenary of atopy

Fábio Chigres Kuschnir¹

Em 1923, os imunologistas/alergistas norte-americanos Arthur F. Coca (1875-1959) e Robert A. Cooke (1880-1959) propuseram em seu celebre trabalho uma classificação para as diferentes formas de hipersensibilidade, que anteriormente não eram bem caracterizadas clinicamente e tinham terminologia mal definidas. Assim, ao designar um lugar para o grupo de distúrbios respiratórios como a asma e “hay fever” (febre do feno), introduziram o conceito de atopia (do grego *atopos* - “fora de lugar”), propiciando um avanço inovador na compreensão dos fenômenos alérgicos, empregados até os dias atuais^{1,2}.

As descobertas e conceitos científicos do passado como a “atopia” de Coca e Cooke, assim como as de hoje, sempre serão submetidas a reinterpretações, mas uma realidade permanece imutável ao longo do tempo: apesar do avanço na compreensão dos mecanismos das doenças alérgicas e imunológicas, estes pacientes, cada vez mais numerosos, continuarão necessitando de mais e novos tratamentos.

Relembrar e comemorar os marcos históricos e avanços científicos de nossa especialidade é um dos objetivos da ASBAI, que, com seus 50 anos de existência, é parte viva desta história.

Como associação científica, um dos nossos principais objetivos é divulgar os temas mais relevantes de nossa especialidade de forma atualizada e baseada

em evidências aos nossos associados, e também às demais instituições e sociedades médicas e de saúde, e à sociedade como um todo.

Neste contexto, os Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia (AAAI), publicação oficial da ASBAI e da Sociedade Latino-Americana de Asma, Alergia e Imunologia (SLAAI) vem cumprindo seu papel com excelência.

Lançada em 2017, a AAAI a cada ano vem recebendo cada vez mais artigos, elaborados por colegas de diferentes instituições do mundo, cuja qualidade e diversidade aumentam progressivamente. A disponibilização dos artigos em português e inglês, e sua indexação em bases de dados como o LILACS, e mais recentemente no Google Acadêmico, vêm aumentando a atenção internacional, com mais *downloads* e citações dos artigos publicados.

O trabalho em equipe é condição essencial para o sucesso dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. Além das diretorias que nos antecederam, gostaria de destacar o trabalho de nosso Editor, Pedro Giavina-Bianchi, por sua visão e trabalho incansável em busca do crescimento de nossa revista científica. Também gostaríamos de agradecer ao Editor Adjunto, Fernando Aarestrup, aos editores associados e ao nosso competente Conselho Editorial, e aos revisores dos AAAI, lembrando que todos trabalham voluntariamente pela ASBAI.

1. Presidente da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - biênio 2023-2024.

Em suma, os AAAI representam a credibilidade científica da ASBAI, e a força, riqueza e diversidade dos especialistas em Alergia e Imunologia Clínica brasileiros.

Esperamos que desfrutem deste fascículo do AAAI, que traz como artigo especial uma objetiva abordagem sobre as reações às vacinas elaborada pelo Departamento Científico de Imunizações da ASBAI³.

Entre os artigos de revisão, temos importante tema sobre o uso de dispositivos eletrônicos para fumar e risco de asma em adolescentes⁴, e entre os artigos originais destacamos o estudo vencedor do prêmio “Osvaldo Seabra” de Temas Livres no Congresso da ASBAI de 2022⁵.

A vida associativa é uma experiência coletiva e compartilhada, e é com grande prazer que a Diretoria

2023-24 convida a todos para continuar construindo a história da nossa ASBAI.

Até 2123!

Referências

1. Chase MW. Irreverent recollections from Cooke and Coca, 1928-1978. *J Allergy Clin Immunol*. 1979 Nov;64(5):306-20.
2. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol*. 1923;8:163-82.
3. Marinho AKB, Antunes AA, Guimarães BNA, Gerhardt CMB, Valente CFC, Anagusko CLY, et al. Reações de hipersensibilidade a vacinas. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(1):3-22.
4. Rocha AKC, Miyawaki AE, Trombini MA, Rosa VACC, Prestes RCS, Costa TB, et al. Risco de exacerbação de asma em adolescentes usuários de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina: uma revisão sistemática e metanálise. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(1):41-8.
5. Thom-de-Souza CC, Rosario-Filho NA, Taketomi EA, Miranda JS, Godoi RHM. Presença do alérgeno de soja Gly m 1 no ar em Maringá - PR. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(1):89-95.

Reações de hipersensibilidade a vacinas

Hypersensitivity reactions to vaccines

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho¹, Adriana Azoubel Antunes²,
Bianca Noletto Ayres Guimarães³, Clarissa Moraes Busatto Gerhardt⁴, Claudia França Cavalcante Valente⁵,
Claudia Leiko Yonekura Anaguso¹, Emanuel Sarinho⁶, Fátima Rodrigues Fernandes⁷, Gilberto Saciloto⁸,
Gisele Feitosa Zuvanov Casado⁹, Irma Cecília Douglas Paes Barreto¹⁰, Ronney Corrêa Mendes¹¹,
Mônica de Araújo Álvares da-Silva⁵, Aluce Loureiro Ouricuri¹², Lorena de Castro Diniz¹³

RESUMO

O desenvolvimento e a ampliação do uso das vacinas durante décadas contribuíram para o controle e erradicação de doenças infecciosas, causando um grande impacto na saúde pública no mundo. A análise de segurança das vacinas percorre criteriosos processos e fases dos estudos clínicos, um dos pilares essenciais para aprovação regulatória e utilização do produto na população. O evento supostamente atribuído à vacinação e imunização (ESAVI), terminologia atual, é definido como qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação que possui, ou não, uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico. Cabe ressaltar que eventos adversos mais raros ou inesperados, incluindo os eventos de hipersensibilidade, poderão ocorrer na fase pós-comercialização, quando as vacinas são aplicadas em milhões de pessoas. Neste artigo, serão discutidos os principais aspectos relacionados aos eventos adversos de hipersensibilidade pós-vacinais de interesse do especialista, e os desafios frente ao reconhecimento do agente causal e conduta a ser adotada. Além disso, serão revisados os potenciais alérgenos presentes nas vacinas de uso rotineiro para auxiliar o profissional de saúde na identificação de pacientes com potencial de risco de ESAVI por tais componentes. A atualização do conhecimento acerca da segurança e dos benefícios das vacinas pelos profissionais de saúde, sobretudo em populações especiais, contribui para condutas em imunização mais apropriadas, reduzindo o risco de exposição a um possível alérgeno em pessoas comprovadamente alérgicas às vacinas ou a alguns dos seus componentes, além de evitar contraindicações desnecessárias em eventos coincidentes ou não graves.

Descritores: Hipersensibilidade, vacinas, imunização.

ABSTRACT

The expansion of vaccine use and development in recent decades has contributed to the control and eradication of infectious diseases, causing a major impact on public health worldwide. Vaccine safety analysis, which involves careful processes and clinical study, is one of the essential pillars of regulatory approval and use in the population. In current terminology, events supposedly attributable to vaccination and immunization (ESAVI) are defined as any unwanted medical occurrence after vaccination that may or may not have a causal relationship with vaccines or other immunobiologicals. It is noteworthy that rare or unexpected adverse events, including hypersensitivity, can occur during the post-marketing phase, when vaccines are administered to millions of people. In this article, we will discuss the main aspects of post-vaccine hypersensitivity events of interest to specialists and challenges to recognizing the causal agent and appropriate clinical practice. Potential allergens in routine vaccines will also be reviewed to help health professionals identify patients with a potential risk of ESAVI due to such components. Updating health professionals' knowledge about the safety and benefits of vaccines, particularly in special populations, can contribute to more appropriate clinical practice regarding immunization, reducing the risk of exposure to possible allergens in people with allergies to vaccines or their components, avoiding unnecessary contraindications in coincidental or non-serious events.

Keywords: Hypersensitivity, vaccines, immunization.

1. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
2. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas - UFPE e Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia - CPAI - Recife, PE, Brasil.
3. Secretaria Municipal de Saúde, Hospital Municipal Rocha Maia, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 28/11/2022, aceito em: 11/02/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):3-22.

4. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Divisão de Alergia e Imunologia, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
 5. Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Setor de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
 6. Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (PPGSCA) - Recife, PE, Brasil.
 7. Hospital Infantil Sabará, Fundação José Luiz Egydio Setúbal, Instituto PENSI - São Paulo, SP, Brasil.
 8. Clínica de Alergia e Imunologia - Guarapuava, PR, Brasil.
 9. Clínica ImunoSim - Maceió, AL, Brasil.
 10. Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Departamento de Pediatria, Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica - Belém, PA, Brasil.
 11. Clínica Alergocenter Vacinação - São Luís, MA, Brasil.
 12. Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
 13. Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais - CRIE - Goiânia, GO, Brasil.
-

Introdução

A vacinação é uma das ações de saúde pública mais exitosas, tendo contribuído para a redução da incidência das doenças imunopreveníveis no Brasil, através da obtenção de altas coberturas vacinais¹.

As vacinas disponíveis na rede pública e privada no Brasil passaram por diversos testes clínicos de eficácia e segurança antes de serem aprovadas pelos órgãos regulatórios para uso na população, no entanto, eventos supostamente atribuídos a vacinação e imunização podem ocorrer^{2,3}.

O evento supostamente atribuído à vacinação e imunização (ESAVI) é definido como qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação que possui, ou não, uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Qualquer evento indesejável ou não intencional, como por exemplo, sintoma, doença ou um achado laboratorial anormal, pode ser classificado como ESAVI^{4,5}. Um ESAVI pode ser causado por vários fatores: (1) fatores relacionados à vacina: incluindo o tipo (atenuada ou inativada), a cepa, o meio de cultura dos microrganismos, o processo de inativação ou atenuação, adjuvantes, estabilizadores ou substâncias conservadoras, o lote da vacina; (2) fatores relacionados aos vacinados: idade, sexo, número de doses e doses anteriores da vacina, eventos adversos às doses prévias, doenças concomitantes, doenças alérgicas, autoimunidade, deficiência imunológica; (3) fatores relacionados à administração: agulha e seringa, local de inoculação, via de inoculação (vacinação intradérmica, subcutânea ou intramuscular)⁵.

A experiência acumulada ao longo do desenvolvimento do Programa Nacional de Imunizações (PNI) permitiu o acúmulo de conhecimentos sobre os ESAVI que podem ser classificados em esperados e inesperados, tendo em vista a natureza e características

do imunobiológico. Entre os eventos esperados, pode haver eventos relativamente triviais, como febre, dor e edema local, ou eventos graves, como convulsões febris, episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH), anafilaxia, etc. Os eventos inesperados são aqueles não identificados anteriormente, como no caso da vacina rotavírus *rhesus/humana* (invaginação intestinal), ou mesmo com vacinas de uso mais antigo, como por exemplo, visceralização e falência múltipla de órgãos, raramente observada após a vacina contra febre amarela (FA). Ainda dentre os eventos inesperados estão aqueles decorrentes de problemas ligados à qualidade do produto, como contaminação de lotes que podem provocar abscessos locais, ou teor indevido de endotoxina em certas vacinas, levando a reações febris e sintomatologia semelhante a seps⁵.

Os eventos adversos também podem ocorrer coincidentemente após as vacinas e não ter relação direta com o seu efeito biológico (ou seja, ocorreriam mesmo na ausência de vacinação)⁶.

Os ESAVI podem se apresentar de forma grave ou não grave. Os eventos adversos *graves* (EAG) são aqueles que requerem hospitalização por mais de 24 horas ou prolongamento de hospitalização já existente, disfunção significativa e/ou incapacidade persistente, resultam em anomalia congênita, causam risco de morte e/ou causa o óbito. Os eventos adversos *não graves* são qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de EAG⁵.

Outra característica dos eventos é a forma como as reações se manifestam, podendo ser *locais* ou *sistêmicas*. Após a administração de algumas vacinas é comum ocorrerem reações locais como edema, hiperemia e sensibilidade no local da injeção. Estes sintomas não são contraindicações para vacinações subsequentes⁷. As reações sistêmicas são em sua maioria leves e podem variar desde febre, mialgia,

irritabilidade, anorexia, sonolência, choro persistente, cefaleia, até eventos moderados e graves (raros) como anafilaxia, convulsões, episódio hipotônico-hiporresponsivo, doença viscerotrópica aguda e doença neurológica aguda.

Neste artigo, serão discutidos os principais aspectos relacionados aos eventos adversos de hipersensibilidade pós-vacinais de interesse do especialista e desafios frente ao reconhecimento do agente causal e manejo ao paciente. Além disso, revisaremos os principais alérgenos presentes nas vacinas de uso rotineiro para auxiliar a identificação de pacientes com potencial de risco de ESAVI por tais componentes.

Reações de hipersensibilidade do tipo I

As reações de hipersensibilidade do tipo I são mediadas por anticorpos IgE pré-formados contra componentes da vacina. Raramente ocorrem, mas são considerados eventos adversos potencialmente graves que requerem investigação e compreensão da relação risco *versus* benefício para a administração de doses subsequentes⁷. Podem ocorrer após qualquer vacina ou soro, especialmente os de origem não humana (equina).

Tipicamente, as reações podem ocorrer imediatamente ou em até 4 horas após a exposição ao alérgeno e podem se manifestar com sintomas cutâneos ou sistêmicos (anafilaxia)^{7,8}. A taxa estimada de anafilaxia varia de 1 para 100.000 a 1 para 1.000.000 de doses para a maioria das vacinas comumente administradas⁹⁻¹¹. Um estudo avaliou os casos de anafilaxia reportados no sistema de notificação de eventos adversos dos Estados Unidos no período de 1990 a 2016, e identificou 8 casos fatais, dos quais 4 não tinham história pessoal de hipersensibilidade¹².

Outro estudo demonstrou a incidência de anafilaxia para vacinas de 1,31 casos para cada 1.000.000 de doses de vacinas aplicadas (95% CI - 0,90 - 1,84). Embora a anafilaxia seja uma reação potencialmente grave, pode ser tratada com um desfecho sem sequelas ou fatalidades⁸.

Durante a investigação de uma reação alérgica à vacina, é fundamental uma anamnese detalhada para excluir que a reação não estava associada a outras etiologias não relacionadas aos componentes vacinais (por exemplo, exposição ao látex em pacientes alérgicos, uso de anti-inflamatórios).

A principal causa de reação adversa imediata à vacina é a gelatina. Outros constituintes presentes em

determinadas vacinas também podem ser implicados em reações, como antígenos vacinais, proteínas carreadoras, ovo, leite, leveduras, látex, antimicrobianos e polietilenoglicol^{8,13}. As reações alérgicas a vacinas podem ser decorrentes do componente ativo (o antígeno) ou componentes adicionais^{7,8}. Os antígenos das vacinas contêm o microrganismo inteiro ou partes dele, toxinas inativadas (toxóide) ou ambos, e tem a função de induzir resposta imunológica protetora. Esses antígenos raramente são a causa das reações de hipersensibilidade. Geralmente, a causa da hipersensibilidade à vacina está relacionada aos componentes adicionais utilizados⁸. A Tabela 1 resume os principais componentes da vacina que podem causar reações IgE mediadas.

Componentes das vacinas e reações de hipersensibilidade imediata

Ovo

Algumas vacinas comumente usadas contêm pequenas quantidades residuais de proteína de ovo (ovalbumina) decorrente do processo de manufatura. As concentrações de ovalbumina geralmente são mais altas em vacinas cultivadas em ovos embrionados de galinha (vacina contra influenza, febre amarela e raiva) e menor em vacinas cultivadas em fibroblasto de embrião de galinha (vacina contra sarampo, caxumba e rubéola – tríplice viral)⁸.

A vacina tríplice viral é considerada segura para pacientes alérgicos a ovo, já que contém quantidades mínimas de proteína, que não são capazes de gerar resposta alérgica^{7,13,14}. Diversos estudos comprovaram a segurança da vacina em pacientes alérgicos ao ovo e não há contraindicação ao seu uso^{7,14,15}. A maioria das reações anafiláticas da vacina tríplice viral foram atribuídas à alergia a gelatina⁷.

A vacina influenza já foi considerada contraindicação aos alérgicos a ovo por muitos anos, porém atualmente sabe-se que essa vacina também é segura nesse perfil de pacientes. Uma revisão de 28 estudos que administraram vacina influenza em 4.315 pacientes alérgicos a ovo, sendo que 656 tinham antecedente de anafilaxia a ovo, mostrou que não houve reações graves com a vacina¹⁶. Além disso, nos estudos que continham pacientes controles, não alérgicos a ovo, a taxa de reação leve foi semelhante aos alérgicos¹⁶. Portanto, a recomendação atual é que a vacina influenza pode ser realizada em pacientes alérgicos ao ovo^{7,8}.

A vacina da febre amarela contém quantidades maiores de proteína e a avaliação da indicação ou não, deve ser realizada com cautela. A vacina da febre amarela não é aquecida em nenhum momento de seu processo de fabricação, por isso mesmo o paciente que tolera o ovo cozido/frito pode apresentar reação à vacina¹⁷. Um estudo brasileiro avaliou o perfil de segurança na aplicação da vacina em pacientes alérgicos ao ovo. No protocolo do estudo, todos pacientes foram submetidos ao teste de puntura (*prick-test*) com a vacina na apresentação pura. Se negativo, era realizado o teste intradérmico (ID) com a vacina na diluição de 1:100. Se o teste ID fosse negativo, a vacina era aplicada em dose plena. Se o teste de puntura ou ID fosse positivo, a

vacina era aplicada de forma fracionada, segundo o protocolo de dessensibilização. No estudo, todos os 58 pacientes tiveram teste de puntura negativo e 10 apresentaram ID positivo e foram dessensibilizados. Desses 10 pacientes, 4 não apresentaram reações de hipersensibilidade, 4 apresentaram reações locais (urtica no local da aplicação) e 2 apresentaram urticária com sintomas subjetivos. Dos outros 48 pacientes com teste ID negativo, nenhum teve reação à vacina que foi feita em única aplicação¹⁸. Portanto, pacientes alérgicos a ovo com indicação de vacina contra a febre amarela devem ser encaminhados para o especialista para a avaliação através de testes cutâneos e para a avaliação de necessidade de dessensibilização¹⁸.

Tabela 1

Principais componentes da vacina relacionados a reações IgE mediadas

Componente	Vacina	Orientação
Ovo	Tríplice viral	Administrar vacina sem precaução especial
	Influenza	Administrar vacina sem precaução especial
	Febre amarela	Avaliação individualizada. Considerar teste cutâneo com a vacina em pacientes anafiláticos a ovo. Se positivo, administrar em doses gradativas
Leite	Tríplice viral	Contraindicar vacina tríplice viral do laboratório <i>Serum Institute of India Ltd.</i> e administrar vacina de outro laboratório que não contenha leite
	DTaP	Sem contraindicação. Avaliação individualizada em pacientes com alergia
	Tdap	ao leite de vaca na forma grave e com baixo limiar
Gelatina	Influenza, tríplice viral, raiva, varicela, zoster	Considerar teste cutâneo com a vacina. Se positivo, administrar em doses gradativas
Fungos	Hepatite B	Considerar teste cutâneo com a vacina
	Quadrivalente HPV	Se positivo, administrar em doses gradativas
Látex	http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/latex-table.pdf	Administrar vacina. Não utilizar luvas com látex

Leite

Pacientes com alergia ao leite de vaca (ALV) não devem usar a vacina tríplice viral do laboratório *Serum Institute of India Ltd.* que pode conter alfa-lactoalbumina. Estudos no Brasil e no Chile reportaram casos de reações alérgicas após exposição a essa vacina nesse perfil de pacientes^{19,20}. No Chile, foi relatado uma série de 9 casos de reações de hipersensibilidade imediata após a vacina tríplice viral em pacientes alérgicos ao leite. Todos tinham o diagnóstico de ALV antes da aplicação da primeira dose da vacina tríplice viral, porém nenhum desses pacientes tinha antecedente de anafilaxia. Todos os casos ocorreram em menos de 2 horas da aplicação da vacina tríplice viral do laboratório *Serum Institute of India Ltd.*, sendo que 6 tiveram anafilaxia, 2 casos apresentaram apenas manifestações respiratórias e 1 caso apenas manifestação cutânea²⁰. Portanto, pacientes com ALV que têm indicação dessa vacina devem realizar a vacina tríplice viral provenientes de outros laboratórios, que não contenham proteínas do leite.

As proteínas do leite podem ser usadas como meio de crescimento das vacinas difteria tétano-coqueluche (DTaP e Tdap). Uma série de casos com 8 pacientes com ALV grave reportou reações anafiláticas com vacinas DTPa ou dTpa. No estudo, foi identificado que essas vacinas continham derivados da caseína, que potencialmente poderiam justificar as reações imediatas graves nos pacientes com ALV²¹. Porém, a metodologia utilizada para a identificação de causalidade das reações descritas é controversa. Sendo assim, de acordo com uma posição da EAACI, a vacinação com as vacinas DTaP e Tdap não contribuem para a patogênese de doenças alérgicas, e a atopia não é uma contraindicação para o uso destas vacinas²².

Dessa forma, pacientes com ALV IgE mediada, especialmente os pacientes com a forma grave e com baixo limiar para o desenvolvimento de reações, devem estar atentos a medicações e vacinas que potencialmente podem ter traços ou mínimas quantidades de proteína do leite de vaca. Nestes casos, recomenda-se uma avaliação individual de risco e a vacinação sob supervisão pode ser indicada.

Gelatina

A gelatina é adicionada à vacina como estabilizante, na maioria das vezes, em vacinas de vírus atenuado, e é a principal responsável pelas reações alérgicas⁷. Estudos demonstraram que a gelatina era

o agente desencadeador de reações anafiláticas à vacina tríplice viral²³⁻²⁵ e varicela^{26,27}.

Deve-se avaliar a história prévia de reação à gelatina antes de indicar vacinas que contenham este componente, porém o fato de não ter esse antecedente não exclui a possibilidade de ter reação a esse tipo de vacina, já que a ingestão da gelatina permite a digestão da gelatina em fragmentos de peptídeos menos alergênicos⁷. Pacientes com alergia ao alfa-gal também devem ser avaliados com cautela⁸.

Pacientes com história prévia de alergia após a ingestão de gelatina ou a uma vacina que contenha gelatina e que tenham indicação de realizar vacina que contenha este componente devem ser investigados. Pode-se realizar a dosagem de IgE específica para gelatina, *prick-test* com a vacina pura e, se negativo, teste ID com a vacina diluída a 1:100⁷. Se os testes cutâneos forem negativos, a vacina pode ser realizada da forma usual em dose única e deve-se manter o indivíduo vacinado em observação por 30 a 60 minutos. Se os testes cutâneos forem positivos, pode-se realizar um esquema de doses fracionadas em ambiente preparado para atendimento de anafilaxia⁷.

Fungos

No processo de fabricação de vacinas como a hepatite B, HPV e um dos tipos de meningocócica conjugada, os antígenos são proteínas recombinantes expressas em *Saccharomyces cerevisiae*⁸. Em um estudo de revisão, DiMiceli e cols. identificaram 180.895 eventos adversos, sendo 15 relatos de anafilaxia provável ou possível após vacinação em pacientes com história de alergia a fungos. Desses pacientes, 11 tinham recebido vacina de hepatite B que continham traços de proteína de levedura, porém nesses casos não foram realizados testes para comprovar sensibilização à proteína em questão²⁸. Portanto, reações alérgicas a vacina supostamente causadas por leveduras ou fungos são muito raras. Em alguns casos, pode-se considerar a avaliação de testes cutâneos em pacientes com antecedente de alergia *S. cerevisiae* e se positivo, considerar a administração supervisionada com doses fracionadas da vacina que possa conter a levedura⁸.

Látex

A exposição ao látex durante a vacinação pode estar relacionada à embalagem do frasco ou da seringa da vacina, porém casos de reações alérgicas devido

a esse contato são extremamente raras. Diferente de balões e luvas, em que o alérgeno do látex pode ser facilmente eluído, não é possível eluir este componente das embalagens de vacinas. Portanto, a recomendação é que a aplicação de vacinas em pacientes alérgicos a látex seja realizada com luvas sem látex (*latex free*)⁷. Em caso de vacinas com a apresentação multidoses, uma sugestão é a administração da primeira dose do frasco ao paciente alérgico ao látex.

Antimicrobianos

No processo de produção de vacinas, alguns antimicrobianos, como gentamicina, tetraciclina, neomicina, estreptomicina e polimixina B, são usados para prevenir crescimento bacteriano ou fúngico. No processo de purificação, a maioria desses agentes antimicrobianos são removidos, mas traços desses agentes podem estar presentes em algumas vacinas, porém raramente causam reações sistêmicas. Pessoas com história de alergia grave (anafilaxia) a agentes antimicrobianos contidos em alguma vacina poderão ter uma conduta de imunização individualizada, podendo ser considerada a substituição do imunógeno ou a vacinação sob supervisão⁸.

Polietilenoglicol (PEG) e Polissorbato 80 (PS80)

O polietilenoglicol, utilizado como estabilizante em formulações de medicamentos, cosméticos e outros produtos, foi recentemente implicado como possível causa de reações anafiláticas após vacinas de mRNA COVID-19. No entanto, as evidências que apoiam esta hipótese são contraditórias, e outros fatores podem estar envolvidos nas reações imediatas²⁹.

Um estudo correlacionou um episódio de reação anafilática após vacina Pfizer/BioNTech em uma mulher com a presença de anticorpos anti-PEG, determinados por testes cutâneos de leitura imediata. No entanto, o estudo também demonstrou que três outros participantes que tiveram eventos adversos sistêmicos semelhantes, não apresentaram anticorpos anti-PEG. Apesar do número limitado de casos descritos neste estudo, os resultados sugerem que o papel do PEG na ocorrência de reações anafiláticas pode ser limitado. O monitoramento contínuo de dados sobre o raro potencial de risco de anafilaxia e a vigilância ativa da população vacinada com as vacinas COVID-19, poderá auxiliar na identificação de fatores de risco para o desenvolvimento de reações alérgicas graves

pós-vacinais. Cabe ressaltar que pessoas com histórico de alergia grave comprovada ao PEG não devem receber vacinas que contenham este componente. O melhor entendimento da frequência, características e mecanismos das reações ao PEG poderão auxiliar no desenvolvimento de vacinas cada vez mais seguras para os pacientes alérgicos²⁹.

Neste contexto, o polissorbato (PS80) é uma molécula estruturalmente relacionada ao PEG e pode ser encontrado em algumas vacinas. Já foram descritos na literatura alguns eventos adversos (anafilaxia) após vacinação com produtos que continham o PS80, o que leva os pesquisadores a levantar a hipótese do papel do PS80 em induzir anafilaxias^{30,31}.

Eventos adversos compatíveis com reações de hipersensibilidade de tipo II (citotóxica)

As reações de hipersensibilidade de tipo II são caracterizadas pela formação de anticorpos que se fixam a células do organismo, levando à sua destruição por ação do complemento e por linfócitos que se fixam aos anticorpos provocando destruição celular. Esse mecanismo provavelmente está envolvido na destruição da bainha de mielina dos nervos que pode ocorrer após certas vacinas virais vivas ou após vacina antirrábica preparada em tecido nervoso, ocasionando doenças como a encefalomielite disseminada aguda (ADEM) ou Síndrome de Guillain-Barré (SGB). As vacinas cujas descrições na literatura reportam a associação temporal (vacina e eventos neurológicos descritos acima) são: febre amarela, influenza, DTP e meningocócica⁵.

Embora sejam raros os casos de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) associados às vacinas, devemos considerar que existe um risco aumentado de PTI até seis semanas após vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR). Em revisão sistemática de 2010, a mediana de incidência de PTI após vacina SCR foi de 2,6 casos por 100.000 doses aplicadas. Essa incidência é menor do que a causada pela infecção natural por sarampo e rubéola e semelhante à incidência de PTI na população geral³².

Eventos adversos compatíveis com reações de hipersensibilidade de tipo III (complexo imune)

São reações provocadas pela formação de complexos imunes, que levam à vasculite e à necrose tecidual no sítio da aplicação, como pode ocorrer após múltiplos reforços de vacinas contra a difteria e

o tétano (fenômeno de *Arthus*), ou a manifestações generalizadas, como na doença do soro. Reações de *Arthus* têm sido reportadas após a administração de vacinas como tétano, difteria, hepatite B, pneumocócica 23 valente e meningocócica conjugada³³.

A conduta nas reações de *Arthus* baseia-se no uso de corticosteroides tópicos para aliviar o desconforto causado pelo prurido e erupção cutânea, anti-histamínicos que também auxiliam no alívio da erupção cutânea e do prurido, e anti-inflamatórios não esteroides para aliviar a dor articular, quando presente⁵.

A doença do soro, caracterizada por erupções cutâneas, artralgia ou artrite, febre, linfadenopatia e inapetência cerca de 1 a 2 semanas após a exposição ao antígeno, pode manifestar-se após vacinação antirrábica e mais raramente após a administração das vacinas influenza, tétano e pneumocócica³⁴.

Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo IV (tardia)

Reações de hipersensibilidade do tipo IV são reações inflamatórias iniciadas por leucócitos mononucleares. O termo “tardia” é usado para diferenciar uma resposta celular secundária, que aparece entre 48-72 horas após a exposição ao alérgeno, de uma resposta de hipersensibilidade imediata, que geralmente aparece dentro de 12 minutos. Estas reações são mediadas por células T e monócitos / macrófagos, e não por anticorpos⁵.

As reações de hipersensibilidade tardia podem ser localizadas, como em indivíduos que apresentam reações cutâneas à neomicina e ao timerosal, usados como conservantes em algumas vacinas⁵.

As vacinas contendo adjuvantes de alumínio podem induzir a formação de nódulos subcutâneos crônicos no local da injeção³⁵. As vacinas contra difteria, tétano e coqueluche (isoladas ou em combinação com outras vacinas), bem como papilomavírus humano e vacinas contra hepatite A e B podem conter alumínio. O risco desta complicação é estimado em torno de 0,03% a 0,83%. Os nódulos geralmente aparecem após cerca de 3 meses de vacinação e podem durar muitos anos (até 3-4 anos). Prurido intenso e eczema local, hipertricrose e descoloração podem estar presentes no local do nódulo. A sensibilidade de contato ao alumínio pode ser confirmada na prática clínica através do teste de contato³⁶.

Manifestações graves como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Pustulosa Exantemática Generalizada são relatadas como eventos adversos pós-vacinais, embora a frequência dessas reações seja extremamente rara. Os mecanismos supostamente envolvidos nas reações pós-vacinais tardias não são bem estabelecidos, embora a alergia pré-existente aos componentes da vacina ou possíveis variações genéticas na apresentação de antígenos ou processamento podem ser fatores predisponentes para o desenvolvimento do quadro clínico grave³¹.

Vacinas relacionadas a eventos adversos de hipersensibilidade

Vacina Febre Amarela

A vacina Febre Amarela (FA) é cultivada em ovos embrionados de galinha. Devido o processo de produção, quantidades residuais de proteína do ovo podem estar presentes nesta vacina. No Brasil, existem duas vacinas disponíveis, e as quantidades de ovalbumina podem variar entre 2,43 e 4,42 µg/mL de acordo com o lote. Além da ovalbumina, podem ser considerados como possíveis causadores de reação de hipersensibilidade à vacina Febre Amarela o próprio agente vacinal (vírus vivo atenuado da Febre Amarela), gelatina bovina, eritromicina, canamicina e látex (sendo estes quatro últimos presentes apenas em algumas apresentações)⁵.

O questionamento sobre alergia grave após a ingestão ou contato com o ovo é considerado adequado para as pessoas com história de outras alergias graves que irão receber a vacina Febre Amarela. Devemos lembrar que em crianças sem qualquer história clínica compatível com alergia a ovo e que estejam em introdução da alimentação complementar, não existe nenhuma evidência sobre a necessidade de ingestão prévia do ovo à vacinação contra a Febre Amarela. Do mesmo modo, não há recomendação para realização de IgE específica para ovo em crianças sem história de alergia após a ingestão do alimento antes da realização da vacina³⁷.

Se o indivíduo tem diagnóstico ou suspeita clínica de alergia a ovo, deve ser encaminhado ao especialista para a realização de investigação de possível sensibilização a ovo empregando-se os testes cutâneos de leitura imediata ou IgE específica sérica. Se os testes forem negativos, a vacina poderá ser administrada com a dose padrão e o indivíduo mantido sob

supervisão por 30 a 60 minutos. Caso o diagnóstico de alergia IgE mediada ao ovo seja confirmado com critérios clínicos e laboratoriais pelo médico alergista, o indivíduo poderá receber a vacina FA por meio de protocolos de dessensibilização ou fracionamento da dose em ambiente apropriado para o manejo de possível anafilaxia^{16,17,37}.

Um aspecto importante a ser considerado é se o paciente refere tolerar o ovo cozido ou frito, mas não sabe se tolera o ovo cru. A vacina FA não é submetida a altas temperaturas em nenhum momento de seu processo de fabricação, portanto mesmo que o paciente tenha tolerância ao ovo cozido/frito, poderá apresentar uma reação imediata após a aplicação da vacina³⁷.

Vacina Influenza

A vacina Influenza é cultivada em fluido alantoide de ovos embrionados de galinha e contém diferentes quantidades de ovalbumina, dependendo do fabricante. Em geral, as vacinas contra Influenza comercializadas atualmente contêm menos do que 1,2 µg/mL.

A alergia ao ovo já foi considerada uma contraindicação à vacinação contra Influenza, porém estudos que incluíram 4.300 indivíduos com história de alergia a ovo, dos quais 650 referiram reação anafilática, mostraram ter boa tolerância à vacina. A recomendação atual é que pessoas com história de alergia grave (anafilaxia) ao ovo de galinha recebam a vacina influenza e permaneçam em observação por 30 a 60 minutos. A Academia Americana de Pediatria (AAP) orienta que a vacinação contra Influenza em alérgicos ao ovo é um procedimento seguro sem necessidade de precauções adicionais, uma vez que já existe a recomendação formal sobre a necessidade de precaução padrão para todos os pacientes que recebam qualquer tipo de imunizante³⁸.

Vacina tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola - SCR)

A vacina tríplice viral contém quantidades desprezíveis de proteína do ovo. Em muitos estudos, indivíduos alérgicos ao ovo, mesmo com história de hipersensibilidade grave, tiveram risco insignificante de reações anafiláticas. O teste cutâneo com a vacina SCR não é recomendado, pois não tem valor preditivo estabelecido¹⁶. Muitas reações atribuídas à vacina tríplice viral possivelmente são decorrentes de outros componentes, como a gelatina³⁷.

Em 2014 foram documentados alguns casos de crianças alérgicas ao leite que tiveram anafilaxia após receberem a vacina tríplice viral do fabricante *Serum Institute of India Ltd.*^{19,20}. Após a investigação dos casos observou-se que a vacina continha traços de lactalbumina em sua composição. Deste modo, a orientação do Ministério da Saúde é de que as crianças com ALV recebam outra marca de vacina tríplice viral que não contenha proteínas do leite, ou, na indisponibilidade da vacina substituta, seja adiada a vacinação³⁹.

Vacina Varicela

Trata-se de uma vacina com cepa de vírus vivo atenuado (Oka) e pode conter gelatina e traços de neomicina. A taxa estimada de anafilaxia à vacina varicela relatada ao VAERS de 2006 a 2016 foi de 1,2 por 1 milhão de doses distribuídas^{7,12}. Ozaki e cols. descreveram 28 reações anafiláticas graves e 139 reações alérgicas não graves após a vacina varicela contendo gelatina de 1994 a 1999 em 1,41 milhão de doses da vacina no Japão (11,6 / 100.000). Todos os nove soros disponíveis nas crianças com anafilaxia foram IgE específico-positivo para gelatina, enquanto 55 dos 70 soros disponíveis de crianças com alergia não grave foram positivos. Por outro lado, foram descritas 5 reações alérgicas não graves e nenhuma grave em 1,3 milhão de doses da vacina varicela sem gelatina no período de 1999 a 2002 (0,38/100.000). Os autores concluíram que a vacina sem gelatina era mais segura e forneceram dados de que a imunogenicidade era comparável à vacina anterior contendo gelatina⁴⁰.

Os ESAVI graves e não graves já descritos para cada vacina estão citados na Tabela 2.

Vacinas pneumocócicas

Streptococcus pneumoniae é a maior causa de morbimortalidade em crianças no mundo. Sendo a principal causa de otites e doença bacteriana invasiva nas crianças (pneumonia, bacteremia e meningite)⁷.

Mais de 90 sorotipos de pneumococo já foram identificados, mas aproximadamente 20 sorotipos causam a maioria das infecções em todo o mundo⁸.

No momento, temos dois tipos de vacinas pneumocócicas disponíveis comercialmente no Brasil: vacina polissacarídica 23 valente (VPPS), disponível desde os anos 1980, e vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) 10 e 13 valente³⁷.

A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente contém os 23 sorotipos mais prevalentes do pneumococo e tem em sua formulação, o fenol como preservativo. A vacina pneumocócica conju-

gada 13-valente contém polissorbato 80. Na vacina pneumocócica conjugada 10-valente a conjugação é com a lipoproteína D não tipável do *Haemophilus influenzae* em 8 sorotipos de pneumococo e 2 com a

Tabela 2

Vacinas e eventos adversos

Vacina	Eventos adversos			Reação de hipersensibilidade
	Locais	Gerais	Específicos	
Hepatite B	Dor, endureção e rubor	Febre, irritabilidade, fadiga, cefaleia	PTI	Sim
DPT-HB/Hib	Dor, endureção e rubor	Febre, irritabilidade, fadiga, cefaleia, sonolência	Apneia, encefalopatia, convulsão, choro persistente, EHH	Sim
VOP		Exantema, urticária	Paralisia flácida aguda pelo vírus vacinal, meningite asséptica	Sim
Rotavírus		Náuseas, vômitos	Invaginação intestinal	
Febre Amarela	Dor, eritema e endureção	Febre, mialgia e cefaleia	Encefalite, doença viscerotrópica aguda, doença neurotrópica aguda	Sim
Tríplice viral (Sarampo, Caxumba, Rubéola)	Ardência, hiperestesia, eritema, abscesso, linfadenopatia	Febre, cefaleia, irritabilidade, exantema	Encefalite, meningite, panencefalite esclerosante subaguda, Guillain-Barré, orquite, parotidite, PTI	Sim
Pólio inativada	Eritema, endureção, dor	Febre		Raro
Hepatite A	Eritema, endureção, dor	Febre, cefaleia, mal-estar, fadiga		Raro
Varicela	Eritema, endureção, dor	Febre, exantema com poucas vesículas	Reações mais frequentes em imunossuprimidos	Raro
Pneumo 10	Eritema, endureção, dor	Irritabilidade, sonolência, choro excessivo		Raro
Pneumo 23	Eritema, edema, dor	Febre, mialgia, artralgia, cefaleia, astenia	Manifestações locais são mais frequentes em revacinados	Raro
Meningo C	Eritema, endureção, dor	Febre e irritabilidade		Raro

PTI = púrpura trombocitopênica idiopática.

EHH = episódio hipotônico-hiporresponsivo.

proteína CRM₁₉₇. No geral, as vacinas pneumocócicas são bem toleradas, tendo sido mais descritos eventos adversos locais^{41,42}.

Dois casos de anafilaxia associados à vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente foram relatados em crianças, em 2001 e 2010, e os testes cutâneos de leitura imediata demonstraram sensibilização aos polissacarídeos pneumocócicos. Os casos descritos ressaltam que as reações de hipersensibilidade ao antígeno vacinal são eventos raros, e sua comprovação é desafiadora na prática clínica⁴³.

O primeiro caso de anafilaxia à vacina pneumocócica conjugada 13-valente relatado na literatura ocorreu em uma criança de 1 ano de idade que recebeu várias vacinas ao mesmo tempo. A investigação pelo especialista com testes cutâneos e teste de ativação de basófilos concluiu como sendo a proteína CRM₁₉₇ o agente causal da anafilaxia⁴⁴.

Vacina Adsorvida Difteria e Tétano Adulto (dT)

A vacina difteria e tétano adulto é composta por anatoxina diftérica, anatoxina tetânica, hidróxido de alumínio, timerosal e solução fisiológica tamponada pH 6,4. As reações de hipersensibilidade são raras, sendo a maioria causada pelos timerosal e alumínio presentes em sua composição⁵.

Vacinas com componente pertussis

Vacina tríplice bacteriana acelular DTPa

A maioria das reações alérgicas a vacinas é relatada em pacientes imunizados contra tétano, difteria e coqueluche⁴⁵. Entretanto, as reações de hipersensibilidade são extremamente raras, 2 por 1 milhão de doses de DTPa³⁵, e estão associadas a reações alérgicas como urticária, ou, em casos mais graves, a anafilaxia⁴⁵.

Além do princípio ativo (toxóide diftérico, toxóide tetânico, componentes da cápsula da bactéria *Bordetella pertussis*, hemaglutinina, pertactina, fenoxietanol) os excipientes variam, inclusive em concentração, de acordo com o fabricante, e são os principais causadores de reações alérgicas. Os utilizados são: hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, cloreto de sódio e água para injeção. As seguintes substâncias são encontradas como resíduos: formaldeído, polisorbato 80, glutaraldeído e glicina⁵.

O alumínio pode estar presente como excipiente e como adjuvante para potencializar a imunogenicidade

do componente ativo e pode induzir a hipersensibilidade do tipo IV (alergia de contato). Portanto, devemos ter atenção aos indivíduos com história pregressa de hipersensibilidade ao alumínio (mais comum aos antitranspirantes)³. Em raras situações (< 1%) as crianças vacinadas podem apresentar prurido e formação de nódulo no local de aplicação devido ao alumínio da composição e sua causa ainda não está bem definida²². Hipersensibilidade de contato foi demonstrada em 77% das crianças com nódulos pruriginosos, e em 8% dos irmãos assintomáticos que receberam as mesmas vacinas³⁵. Os nódulos subcutâneos podem se desenvolver e persistir por meses ou anos antes de desaparecer gradualmente. Os fatores de risco para a sensibilização ao alumínio durante a vacinação parecem estar relacionados à quantidade de alumínio na vacina, número de vacinações e o tipo do componente de alumínio, sendo o hidróxido de alumínio mais propenso de induzir sensibilização do que o fosfato de alumínio²².

Muitos fabricantes incluem glicina na sua composição (gelatina), aumentando o potencial alergênico. Investiga-se a correlação da imunização pregressa com doses de DTPa com desenvolvimento de hipersensibilidade à gelatina, fato que poderia justificar a alergia a outras vacinas que contêm glicina, como por exemplo, a vacina contra sarampo, rubéola e caxumba (tríplice viral). A maioria das reações anafiláticas e de urticária relacionadas à tríplice viral estão relacionadas a níveis elevados de IgE específica à gelatina, e não ao antígeno vacinal⁴⁶.

Vacina tríplice bacteriana DTP

A vacina DTP, composta por células inteiras do componente celular pertussis, apresenta maior frequência de reações adversas reportadas em relação à DTPa. No entanto, a composição dos adjuvantes é semelhante entre as duas vacinas e o risco de reações alérgicas pode ser o mesmo. Em alguns países, a DTP com células inteiras não possui alumínio na sua composição⁴⁷, portanto as reações alérgicas são relatadas em menor frequência.

Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2, 3 (inativada) e Haemophilus influenzae b (conjugada) (DTPa-HB-IPV+Hib) - Hexavalente

A vacina hexavalente tem como composição o componente ativo toxóide diftérico, toxóide tetânico, toxóide *pertussis*, hemaglutinina filamentosa,

pertactina, antígeno de superfície da hepatite B, poliovírus, polissacarídeo *Haemophilus influenzae* tipo b. Adjuvante hidróxido de alumínio hidratado. Excipientes: lactose, cloreto de sódio, Meio 199 (M-199), hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e água para injeções. Componentes residuais: cloreto de potássio, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, polissorbato 20 e 80, glicina, formaldeído, sulfato de neomicina e sulfato de polimixina B. Reações locais a antibióticos não contraindicam a vacinação. As reações ao alumínio e à glicina são semelhantes às que ocorrem com a DTPa³⁷.

Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2, 3 (inativada) e Haemophilus influenzae b (conjugada) (DTPa-IPV+Hib) - Pentavalente

Os componentes ativos da vacina pentavalente são toxoide diftérico, toxoide tetânico, antígenos da *Bordetella pertussis*, toxoide pertussis (PT) 25 µg, Hemaglutinina filamentosa Pertactina (PRN), poliovírus (inativado) (IPV) Tipo 1 (cepa Mahoney) 2, polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b (fosfato de polirribosilribitol), hidróxido de alumínio. Os excipientes: lactose, cloreto de sódio, sais de alumínio, meio 199 (M-199) e água para injeção. Resíduos: cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico, polissorbato 80, glicina, formaldeído, sulfato de neomicina, sulfato de polimixina B. Reações locais a antibióticos não contraindicam a vacinação⁴⁶. As reações ao alumínio e à glicina são semelhantes às que ocorrem com a DTPa.

Em um estudo prospectivo de 4.758 crianças, 0,66% (n = 38) desenvolveram granuloma pruriginoso após aplicação da vacina pentavalente, Pentavac® (DTaP-Hib-Polio). Sugeriu-se a realização de teste de contato para alumínio elementar e cloridrato de alumínio hexahidratado 2%, mas alguns casos podem não ser diagnosticados e identificadas a sensibilização. Neste caso, uma alternativa para melhorar a sensibilidade do teste, seria utilizar como antígeno o cloridrato de alumínio hexahidratado a 10%. Para auxiliar na confirmação do diagnóstico de hipersensibilidade, recomenda-se que o teste de contato realizado com o hidróxido de alumínio a 10% seja lido após 3 a 4 dias e 1 semana⁴⁷.

COVID-19

No atual cenário de pandemia do novo coronavírus 2019 (COVID-19), as vacinas têm sido uma

das principais medidas promissoras para o controle da transmissão, redução de casos graves e óbitos. As vacinas COVID-19 foram desenvolvidas com diversas tecnologias, pela vasta experiência com as plataformas anteriores e pelo grande impacto social e econômico da pandemia. Os principais tipos de vacina em uso na população mundial são de vírus inativado, vetor viral recombinante, baseadas em ácido nucleico (RNAm), partículas semelhantes ao vírus e subunidades de proteínas. Outras vacinas estão em fases distintas de desenvolvimento, como as de vírus atenuado e vacinas de DNA⁴⁸.

Reações com características de anafilaxia após a administração de vacinas de mRNA COVID-19 (Moderna e Pfizer/BioNTech) foram relatadas no Reino Unido e nos Estados Unidos. A incidência dessas reações indica que, embora ainda rara, a taxa pode ser maior com essas vacinas em relação às descrições anteriormente relatadas na literatura, em torno de 2,5 a 4,7 eventos por milhão de doses⁴⁹.

Alguns casos caracterizados e tratados como anafilaxia foram posteriormente resolvidos e os pacientes receberam a segunda dose das vacinas sem intercorrências⁵⁰. Outros casos foram descritos com início rápido dos sintomas e necessidade de intubação orotraqueal que parecem claramente reações anafiláticas, embora nenhuma investigação do mecanismo tenha sido descrita⁴⁹.

Ocasionalmente, os pacientes desenvolvem urticária com ou sem angioedema leve algumas horas ou dias após receber a vacina. A maioria das reações alérgicas sistêmicas potencialmente graves relacionadas às vacinas de RNAm COVID-19 ocorreram dentro de 30 minutos após a vacinação (a maioria dentro de 15 minutos). A ocorrência do início dos sintomas em curto espaço de tempo pode auxiliar no reconhecimento da anafilaxia, além de definir as medidas de precaução necessárias na sala de vacinação³⁷.

O edema tardio intermitente persistente (ETIP) facial em áreas previamente injetadas com preenchedimentos dérmicos cosméticos foi relatado após a administração da vacina mRNA, Moderna. A fisiopatologia ainda não está clara e pode não envolver mecanismos alérgicos, embora tenha sido observado inflamação local⁵¹.

As reações locais tardias são eventos raros e descritas em diversas vacinas. No estudo de fase 3 com a vacina mRNA-1273 (Moderna), as reações locais tardias foram observadas em 0,8% dos pacientes após a primeira dose, e em 0,2% após a segunda

dose⁵². Blumenthal e cols. descreveram 12 pacientes com reações locais extensas tardias, após a aplicação da vacina mRNA-1273 (Moderna). A mediana do início da reação foi de 8 dias (intervalo de 4 a 11 dias), após a primeira dose. Alguns pacientes tiveram sintomas sistêmicos concomitantes e dois pacientes tiveram outras alterações cutâneas. A maioria dos pacientes foi tratada com sintomáticos (por exemplo, aplicação de gelo no local e anti-histamínicos). Os sintomas se resolveram com uma média de 6 dias do início dos sintomas (intervalo 2 a 11 dias). Todos os pacientes foram vacinados com a segunda dose, já que esse tipo de reação não contraindica a vacinação subsequente. Apesar de metade dos pacientes não apresentarem reação, três pacientes tiveram reações semelhantes à inicial, e três pacientes tiveram recorrência da reação local em menor grau comparado à reação da primeira dose⁵³.

A maioria das reações ocorre nas primeiras doses, o que sugere que os pacientes eram previamente sensibilizados a algum componente vacinal ou o mecanismo envolvido nas reações poderá ser diferente dos mecanismos de hipersensibilidade conhecidos. As reações alérgicas às vacinas geralmente não são atribuídas aos componentes ativos, mas aos excipientes. A Tabela 3 demonstra as vacinas existentes com seus tipos, componentes e reações de hipersensibilidade relatados até janeiro de 2021.

As reações de hipersensibilidade imediata têm sido mais frequentes com as vacinas de mRNA do que com as outras vacinas comumente aplicadas, conforme descrito anteriormente. Por esse motivo, tem se buscado entender os mecanismos de hipersensibilidade envolvidos com estas vacinas. As vacinas da Pfizer-BioNTech e da Moderna não contêm nenhum alimento, droga ou látex, mas ambas contêm o polietilenoglicol (PEG), que foi utilizado como excipiente com o objetivo de estabilizar as nanopartículas lipídicas que contêm RNAm. O tipo específico de PEG utilizado nessas vacinas foi diferente do PEG usado na maior parte de outros produtos comerciais. Existem numerosos produtos contendo PEG, também chamado de macrogol, como medicamentos, cosméticos e alimentos⁵⁴. Apesar do uso em diversos produtos, a alergia ao PEG é muito rara. A maior parte das reações ao PEG descritas na literatura está relacionada ao PEG de alto peso molecular, sendo o PEG de baixo peso molecular, mais comum nos produtos do cotidiano, uma menor causa de reações adversas. O mecanismo fisiopatológico da alergia ao PEG ainda não está claro, mas já foi descrita a presença de IgE

ao PEG em alguns pacientes com anafilaxia induzida por esta substância. O PEG também parece induzir mecanismos de ativação de complemento *in vitro*⁵⁵. A maior parte das alergias ao PEG usualmente são descobertas durante a avaliação de pacientes que aparentemente tem reações a produtos não associados como: corticoides injetáveis, alimentos processados, cosméticos, drogas e outras substâncias⁵⁴.

O polissorbato, assim como o PEG, é um excipiente usado em múltiplas preparações de medicamentos (incluindo vacinas), cremes, loções e comprimidos de medicamentos. Os polissorbitos são derivados do PEG, mas têm um peso molecular muito baixo e por isso é muito menos comum desencadear reação alérgica. A vacina da AstraZeneca ChAdOx1 é produzida por meio de um vetor viral, o adenovírus de chimpanzés, não replicante e contém histidina, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, polissorbato 80, edetato dissódico (EDTA) e etanol. O polissorbato 80 está em uma concentração menor do que 100 µg por dose, que é a mesma quantidade encontrada em outras vacinas, como a vacina Influenza, com a qual não se observou taxas mais altas de reações alérgicas⁵⁵.

A vacina Janssen (Johnson & Johnson) também utiliza a tecnologia de vetor viral (adenovírus recombinante) e apresenta o polissorbato 80 em sua composição. Nos estudos de Fase III, reações de hipersensibilidade (urticária) foram eventos raros (entre 1/10.000 e 1/1.000) e reações anafiláticas têm sido notificadas, mas a frequência ainda não pôde ser calculada através dos dados disponíveis⁵⁶.

A vacina CoronaVac é manufaturada a partir de vírus inativado, e possui em sua composição hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injeção e hidróxido de sódio. Nos estudos de Fase III de análise de segurança, realizado em 5.051 participantes, 50,8% apresentaram eventos adversos em até 7 dias, sendo que 40,1% das reações foram dor no local da aplicação. Reações de hipersensibilidade foram raras e ocorreram em uma frequência entre 1/1.000 e 1/100)^{57,58}.

Dos 221 participantes de um estudo turco, 62 (28,1%) relataram reações alérgicas ou cutâneas (dor no local da injeção e/ou reações inflamatórias) temporalmente relacionadas à vacina CoronaVac. Dos 62 pacientes que apresentaram reações cutâneas, 25 (11,3%) não tinham histórico pessoal de alergia ou qualquer histórico familiar, enquanto os 37 restantes referiam antecedentes de alergia. Os 25 pacientes

Tabela 3

Vacinas COVID e reações de hipersensibilidade

Vacina/fabricante	Situação legal (a partir de Janeiro de 2021)	Tipo	Excipientes	Reações de hipersensibilidade
CoronaVac (Sinovac, China)	EUA para uso na China (trabalhadores essenciais e grupos de alto risco), Turquia. Pendente: Indonésia	Vacina inativada (formalina com alumínio adjuvante)	Hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, dihidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio	Nenhum evento de anafilaxia relatado durante ensaios de Fase 3 (33.620 participantes)
Convidicea Ad5-nCoV (CanSino Biologics, Beijing Inst. Biotech., NPO Petrovax)	EUA na China (limitado a uso apenas por militares). Pendente: México	Vetor viral de adenovírus tipo 5 recombinante contra proteína <i>spike</i> RBD	N/A	Nenhum evento de anafilaxia relatado durante ensaios de Fase 3 (40.000 participantes)
BBIBP-CorV (Sinopharm, Beijing Institute & Wuhan Inst. of Biological Products)	Autorização total para uso na China, EUA no Bahrein, Egito, Emirados Árabes Unidos	SARS-CoV-2 inativado (células vero) + hidróxido de alumínio adjuvante	Hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, dihidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, M199	Nenhum evento de anafilaxia relatado durante ensaios de Fase 3 (48.000 participantes)
Pfizer-BioNTech BNT162b2	EUA na Argentina, Bahrain, Canadá, Chile, Costa Rica, Equador, UE, Israel, Jordânia, Kuwait, México, Omã, Panamá, Arábia Saudita, Cingapura, Suíça, Reino Unido, EUA, OMS. Pendente: Austrália, Índia e Japão	Vacina de RNAm - codificação da glicoproteína <i>spike</i> (S)	(4-hidroxibutil) azanedil]bis (hexano6,1-diyl]bis (2-hexildecanoato)] (ALC0315), 2- [(polietileno glicol) -2000] -N, N-ditetradecilacetamida (ALC-0159), 1,2-Distearoil-sn-glycero-3-fosfocolina colesterol, cloreto de potássio, Dihidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, hidrogenofosfato dissódico dihidrato, sacarose, água para injeção	Nenhum evento de anafilaxia atribuído à vacina relatado em testes clínicos (~ 22.000 participantes randomizado para dosagem ativa). Incidência de anafilaxia aproximada de 1: 100.000 com uso rotineiro
Moderna mRNA1273	EUA no Canadá, UE, Israel, Suíça, Reino Unido, EUA	Vacina de RNAm - codificação da glicoproteína <i>spike</i> (S)	Lipídios (SM-102, 1,2-dimiristoil-rac-glicero3-metoxipolietileno glicol-2000 [PEG2000-DMG], colesterol e 1,2-distearoil-snglycero-3-fosfocolina [DSPC]), trometamina, trometamina cloridrato acético ácido, acetato de sódio e sacarose	Nenhum evento agudo de anafilaxia relatado em ensaios clínicos (~ 15.000 participantes randomizado para dosagem ativa)

Tabela 3 (continuação)

Vacinas COVID e reações de hipersensibilidade

Vacina/fabricante	Situação legal (a partir de Janeiro de 2021)	Tipo	Excipientes	Reações de hipersensibilidade
ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) (Covishield - Índia)	EUA na Argentina, República Dominicana, El Salvador, UE, Índia, México, Marrocos, Reino Unido. Pendente: Austrália e Canadá	Vetor viral não replicante (adenovírus de chimpanzé)	L-histidina, L-histidina cloridrato monohidrato, Cloreto de magnésio hexahidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetato dissódico dihidrato, água para injeção	Nenhum evento de anafilaxia relatado em ensaios clínicos (~ 12.000 participantes randomizados para dosagem ativa)
Covaxin (BBV152) (Bharat Biotech, Índia)	EUA na Índia	Vírus inativado	N/A	Nenhum evento reportado em estudos de Fase 1 (n = 300)
Sputnik V (Gamaleya Research Inst)	Rússia, Palestina	Vetor viral não replicante (adenovírus) contra glicoproteína <i>spike</i> (S)	Tris (hidroximetil) aminometano, cloreto de sódio, sacarose, cloreto de magnésio hexahidratado, EDTA de sódio, polissorbato 80, etanol, água para injeção	Nenhum evento reportado em estudos de Fase 1 e 2 (n = 76)
EpiVacCorona (Federal Budgetary Research Institution State Research Ctr, Russia)	Aprovação regulatória concedida na Rússia com base nos estudos de Fase 1 e 2	Vacina de peptídeo com adjuvante de alumínio	Hidróxido de alumínio, potássio dihidrogênio fosfato, cloreto de potássio, fosfato de hidrogênio dodecahidratado, cloreto de sódio, água para injeção	Desconhecido

Modificado de Turner PJ, et al.⁵⁵.

sem antecedentes pessoais/familiares relataram os seguintes eventos (alguns pacientes tiveram > 1 reação): urticária (n=12, 5,4%); reações papuloescamosas (ex.: pitiríase rósea) (n=8; 3,6%); infecção por herpes (n=4; 1,8%), composta por herpes zoster (HZ) (n=2) e herpes simples (HS) (n=2); angioedema (n=3; 1,4%); reações de hipersensibilidade tipo IV, como eritema multiforme, erupção liquenoide a drogas e síndrome de hipersensibilidade a drogas (n=3; 1,4%); eritema palmar (n=2; 0,9%); anafilaxia (n=1; 0,5%); conjuntivite (n=1; 0,5%); e vasculite

de pequenos vasos (n=1; 0,5%). No entanto, cabe ressaltar que os eventos reportados neste estudo foram temporalmente relacionados à vacinação, sem investigação e comprovação de causalidade⁵⁹.

Racional de investigação de reações de hipersensibilidade pós-vacinais

Quando o paciente é encaminhado ao alergista e imunologista para avaliação de uma possível reação de hipersensibilidade a uma vacina, o raciocínio

deve sempre iniciar pelas questões relacionadas a seguir^{7,17,22,37,60-62}.

- (a) O esquema vacinal está incompleto, ainda são necessárias novas doses da mesma vacina?
- (b) Qual o risco *versus* benefício de seguir com a vacinação (risco da doença)?

A investigação inicia-se com a história clínica, como a de uma reação a medicamento ou reação pós-vacinal anterior, sendo importante avaliar a extensão da reação (local x sistêmica), tempo de início da reação (imediate ou tardia) e a necessidade de uso de medicações (anti-H1, adrenalina) para o tratamento. Neste contexto é fundamental a checagem e anotação do fabricante e lote da vacina em questão. A bula da vacina deve ser checada para análise dos constituintes como adjuvantes (alumínio), preservativos (formaldeído, timerosal e 2-fenoxietanol), estabilizadores (lactose, gelatina), antibióticos, látex e meios de cultura (ovo, fungos)^{61,62}. Se a história for compatível com reação de hipersensibilidade à vacina, deve-se proceder à investigação diagnóstica de acordo com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido (Figura 1).

Na avaliação de reações de hipersensibilidade, testes cutâneos com as vacinas ou seus componentes, quando recomendados, devem ser realizados em ambiente preparado e equipe treinada, com acompanhamento do médico alergista. Todos os testes cutâneos precisam ser interpretados cuidadosamente, com controles positivo e negativo. Resultados positivos devem ser considerados como indicativos de sensibilização, mas não como comprovação de alergia, pois resultados falso-positivos podem ocorrer em pessoas sem manifestação clínica relevante ou por efeitos irritativos do antígeno utilizado para o teste.

Nas reações de hipersensibilidade imediata deve ser feita avaliação com os testes puntura ou intradérmico de leitura imediata, com a vacina e seus constituintes, e se comprovada a sensibilização à determinada vacina, pode-se proceder a vacinação com a aplicação em doses escalonadas^{61,62}. Pré-medicação com anti-histamínicos após testes cutâneos e antes do fracionamento é controverso e não está recomendado antes da aplicação da dose inicial ou de reforço.

Uma série de abordagens para testes cutâneos com vacinas têm sido sugerida, mas as diretrizes atuais recomendam que o teste de puntura seja iniciado com a vacina pura 1:1, a menos que o paciente tenha histórico de anafilaxia grave. Neste caso é apropriado

diluir a vacina 1:10 ou mesmo 1:100, que são consideradas concentrações não irritantes⁶³.

Se o teste cutâneo de puntura for negativo, um teste intradérmico com a vacina diluída 1:100 deve então ser realizado^{7,60,62}. O teste intradérmico não diluído é desencorajado devido à alta taxa de irritabilidade. Resultados falso-positivos por reações irritativas foram mais frequentes com a vacina pura ou diluída 1:10, especialmente com as vacinas Influenza, SRC e Varicela. Nas diluições 1:100, reações por irritabilidade foram menos comuns, 5% para DT e DTPa e 15% para Influenza^{7,22,55,63,64}. Sempre que possível, fazer o teste com a mesma vacina do mesmo fabricante do momento da reação.

Caso a reação de hipersensibilidade seja confirmada, outra opção para seguir com a imunização do paciente é recomendar a troca da vacina por um produto que não contenha o alérgeno possivelmente envolvido da reação^{7,22,55,63}. As reações não alérgicas locais como vermelhidão, dor e edema, assim como a febre não contraindicam a aplicação de doses subsequentes da vacina^{7,22,55,63}.

A imunização não deve ser retardada, sendo o papel do alergista proceder a avaliação e abordagem adequada dos casos. Com a queda das coberturas vacinais em nosso país desde a década de 1990, houve aumento dos indivíduos suscetíveis às doenças infecciosas, muitas vezes com alta transmissibilidade e morbimortalidade. Em 2020, até o mês de outubro já haviam sido confirmados 8.000 casos de sarampo no Brasil. O médico especialista em alergia e imunologia deve ser acionado para elucidação do caso em conjunto com as unidades de vacinação ou os centros de referência em imunobiológicos especiais (CRIE)⁶⁵.

Lembrando mais uma vez que as reações graves às vacinas são eventos raros e que os locais de imunização devem dispor de material necessário para uso em caso de reações de hipersensibilidade imediata: adrenalina, anti-histamínicos, corticoides, beta 2-agonistas e fonte de oxigênio⁷.

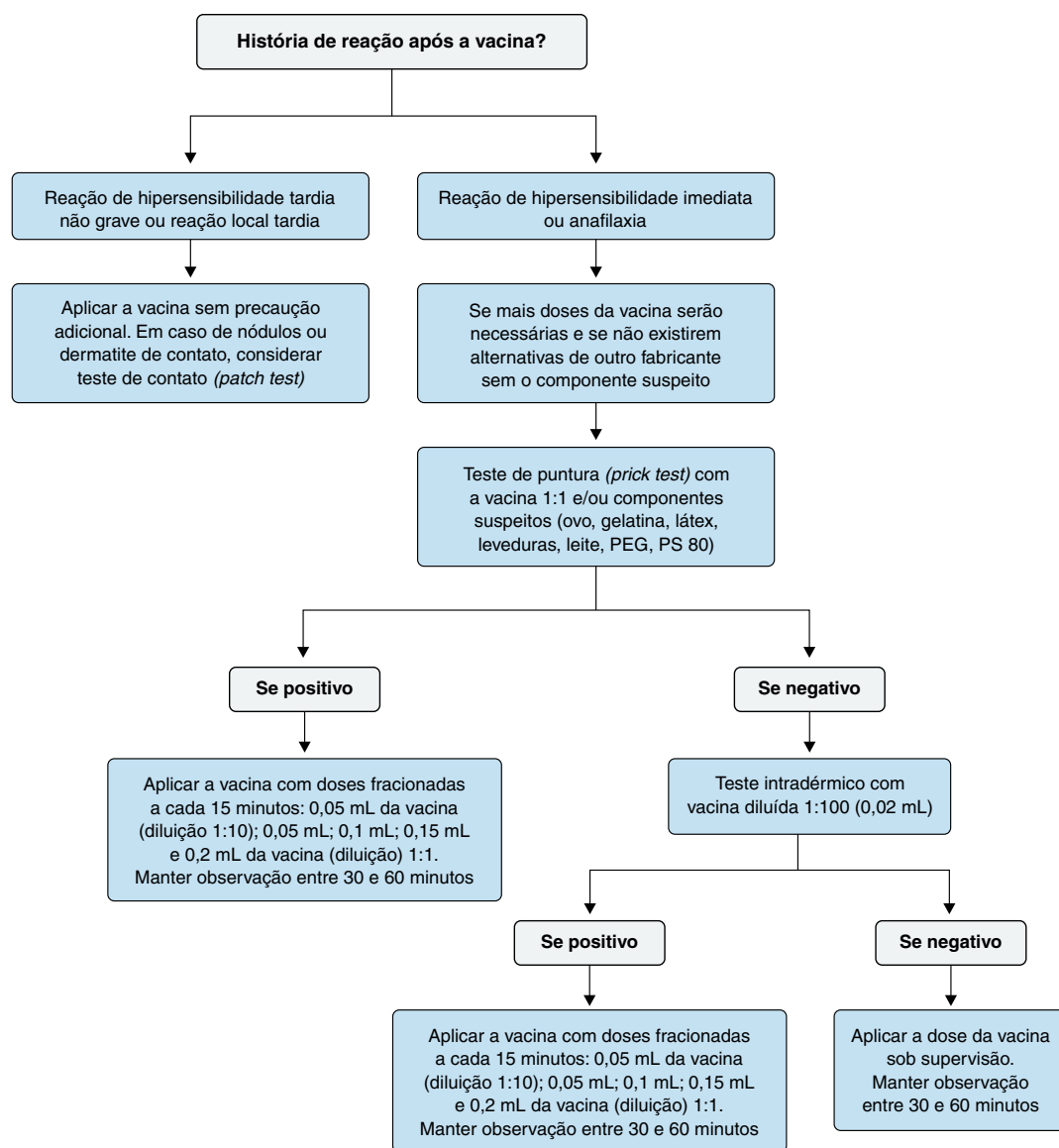
Testes diagnósticos

Para avaliação de uma reação anafilática à vacina, recomenda-se, quando possível, a dosagem de triptase sérica dentro de 2 horas e a dosagem da triptase sérica basal 48 horas após a reação²².

Na suspeita de uma reação alérgica grave à vacina, a identificação do alérgeno causal é importante, pois pode permitir o uso de outras formulações da

vacina e o paciente pode evitar outros produtos que contenham o mesmo alérgeno. Se for determinado que doses adicionais da vacina devem ser administradas, testes cutâneos com a vacina e/ou componentes devem ser realizados. Este processo pode ser

relativamente simples se apenas uma única vacina (antígeno) foi administrada, ou mais complicado, se a vacinação simultânea ou combinada (por exemplo, SRC) foi realizada, situação que ocorre frequentemente na Pediatria⁷.



Leitura em 15 min, considerar positivo pápula = 3 mm. Controles positivo (histamina) e negativo (salina). Se teste cutâneo negativo para vacina: considerar teste intradérmico (ID).

Considerar teste positivo se pápula final for o dobro da pápula do ID inicial. A leitura e assinatura do paciente ou responsável de um termo de consentimento antes da realização do procedimento são mandatórias, bem como o esclarecimento com detalhes sobre o risco e benefício da dessensibilização.

Figura 1

Algoritmo de investigação para reações de hipersensibilidade a vacinas

A investigação do alérgeno presente na vacina pode ser realizada *in vitro* e/ou *in vivo*, a depender da disponibilidade de extratos alergênicos. Testes de IgE específica para a maioria dos componentes antimicrobianos não estão disponíveis comercialmente, e frequentemente são inúteis em prever reações alérgicas às vacinas. Para alguns outros constituintes (por exemplo, ovoalbumina e gelatina), a capacidade preditiva de reação às vacinas é muito baixa²². No entanto, se a vacina suspeita da reação contém constituintes específicos conhecidos por serem potencialmente alergênicos (por exemplo, ovo, gelatina, látex ou levedura), a pesquisa alérgica deve ser conduzida para estes componentes. Teste de puntura para gelatina pode ser preparado dissolvendo uma colher de chá de gelatina em pó em 5 mL de solução salina normal.

Reações locais não imediatas como dermatite de contato, nódulos subcutâneos ou reações de hipersensibilidade tipo IV a conservantes, alumínio e antibióticos podem ser avaliadas por meio do teste de contato. Embora o teste de contato alérgico não seja essencial para decisões terapêuticas, ele pode ajudar na escolha de vacinas alternativas, quando disponíveis⁷.

A pesquisa de IgE específica *in vitro* está disponível na maioria dos laboratórios comerciais para ovo, gelatina, látex e levedura. Exemplos de testes cutâneos e sorológicos que seriam apropriados na avaliação de reações suspeitas a vacinas específicas são apresentadas na Tabela 4⁷.

Tratamento da anafilaxia

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistêmica, que progride com rapidez e é potencialmente fatal, envolvendo vários órgãos (ao menos dois) – *pele e mucosa*: é o acometimento mais frequente e ocorre em mais de 90% dos casos com eritema, prurido, urticária e angioedema; *trato respiratório*: ocorre em 40% a 70% dos casos, com disfonia, tosse, estridor, sibilos, dispneia, opressão, asfixia, morte; *trato digestório*: acomete em 30% dos casos, com náuseas, vômitos, cólicas e diarreias; *sistema cardiovascular*: taquicardia, hipotensão, tontura, lipotímia, choque (10%) e morte; *sistema nervoso*: síncope, convulsões, coma. A incidência estimada da anafilaxia é de 10 a 20 casos por 100.000 pessoas por ano, com observação de tendência a aumento desta entidade nas últimas décadas. Com vacinas, esta incidência é ainda mais baixa – cerca de um caso por milhão de doses. A rapidez no tratamento é fator fundamental para a recuperação do paciente, sendo o atraso na administração de adrenalina identificado como um fator relacionado ao desfecho desfavorável. Importante ressaltar que a primeira droga a ser utilizada é a adrenalina IM, seguida de anti-histamínicos e corticoides³⁷.

Outros fatores que podem impactar de modo negativo o desfecho da anafilaxia são o uso de doses ou vias de administração inadequadas para a adrenalina (subcutânea, por exemplo), e o uso concomitante de outros medicamentos, como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA),

Tabela 4

Exemplos de testes usados para pesquisa de sensibilização a vacinas ou a componentes específicos

Vacina	Teste cutâneo	IgE sérica específica
DTPa, dT, dTpa	DTPa, dT, dTpa, Toxóide tetânico, gelatina, leite	Gelatina, leite, látex
Hepatite B	Hepatite B, levedura	Levedura, gelatina, látex
Influenza	Influenza, ovo, gelatina	Ovo, gelatina, látex
SRC	SRC, Sarampo, Rubéola, Caxumba, gelatina	Gelatina, látex
Varicela ou Herpes Zoster	Varicela ou Zoster, gelatina	Gelatina, látex
Febre amarela	Febre amarela, ovo, gelatina	Gelatina, látex

inibidores da monoamina oxidase (MAO) e antidepressivos. Após a fase aguda, pode ocorrer uma fase tardia, após 6 a 12 horas, com o reaparecimento dos sintomas. Portanto, os pacientes devem permanecer supervisionados na unidade de saúde por pelo menos 12 horas após o evento inicial da anafilaxia³⁷.

Notificação

Em 1992, atendendo às recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Programa Nacional de Imunizações/Ministério da Saúde (PNI/MS) iniciou a estruturação do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinais - EAPV (SNVEAPV). Dentre os seus objetivos, destacam-se normatizar o reconhecimento e a conduta em casos suspeitos de ESAVI, permitir maior conhecimento sobre a natureza dos eventos e identificar possíveis falhas no transporte, armazenamento, manuseio ou administração (erros de imunização) que resultem em eventos adversos. Através de uma cuidadosa análise, é realizada a verificação da causalidade do evento adverso e a relação com o produto administrado, além disso há posterior divulgação das informações, incluindo incidência e gravidade das reações observadas⁵.

Reconhecendo a importância da vigilância desse tipo de evento adverso, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do MS o incluiu como agravo de notificação compulsória na Portaria nº 33/SVS/MS de 2005, revogada pela Portaria nº 1.271/SVS/MS de 2014⁵.

Pontualmente:

- Qualquer efeito adverso causado pela imunização deve ser notificado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através do Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (NOTIVISA). Deve ser considerado o intervalo entre a vacinação e o início dos sintomas.
- Reações locais como abscesso, celulite ou nodulação no sítio de administração; enduração ou edema próximo ou no sítio de administração; granuloma; reação de *Arthus*; dor no local e no momento da aplicação, ou logo após receber a vacina devem ser notificadas.
- Reações sistêmicas como anafilaxia, assim como reações anafilactoides e choque anafilático também devem ser notificadas. Assim como: choro persistente, com duração de 3 horas ou mais, até 48 horas após aplicação da vacina; convulsões, encefalite, mielite, encefalomielite aguda disse-

minada; encefalopatia; episódio hipotônico-hiporresponsivo; febre; invaginação intestinal; meningite asséptica; narcolepsia; neurite óptica; paralisia facial; polirradiculoneuropatias inflamatórias, como Síndrome de Guillain-Barré; síncope vasovagal; Síndrome Dolorosa Complexa Regional; Síndrome de Reação Sistêmica Precoce; Trombocitopenia ou Plaquetopenia.

- Também devem ser notificados óbitos temporariamente associados a eventos adversos vacinais, como Morte súbita inexplicável, Síndrome da Morte Súbita na Infância e óbitos com causas mal definidas. Nestes casos, deve ser realizado em coordenação com o departamento médico legal: Instituto Médico Legal (IML) e Serviço de Verificação de Óbitos (SVO). Nos locais onde forem disponíveis, recomenda-se a realização de necrópsia nas primeiras 72 horas, para se evitar a produção de lesões dos tecidos, o que pode dificultar o diagnóstico.

Conclusões

Fazem parte da atuação do profissional de saúde a avaliação da situação vacinal dos seus pacientes e cuidadores e a recomendação formal das vacinas indicadas nos calendários de imunizações, considerando faixas etárias, situações especiais (alérgicos e imunocomprometidos) e possíveis contraindicações e precauções. Além de contribuir para a recomendação da imunização necessária, o alergista/imunologista deve estar preparado para lidar com os eventos adversos relacionados às vacinas, de tal modo que possa estabelecer o diagnóstico com precisão e orientar adequadamente os pacientes.

Referências

1. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. *Lancet*. 2011;47-60.
2. Veve MP, Athans V. Vaccines. In: Sidhartha R, ed. *Side Effects of Drugs Annual* 40. Elsevier; 2018. p. 694.
3. Teuwen DE, Barrett ADT. Vaccine Safety. In: Milligan GN, Barrett ADT (eds). *Vaccinology: An Essential Guide*. Wiley-Blackwell; 2014. p. 400.
4. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Definition and Application Pharmacovigilance. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. CIOMS, WHO; 2012. p.193.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [recurso eletrônico] - 4ª ed. - Brasília: Ministério da Saúde; 2020; p.340. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf . Acessado em: novembro/2022.
6. Miller ER, Haber P, Hibbs B, Broder K. Surveillance for Adverse Events Following Immunization Using the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *VPD Surveillance Man.* 2011;1:1-14.
7. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):32.
8. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):463-72.
9. 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(3):868-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048.
10. Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 2012;97(6):487-90. doi: 10.1136/archdischild-2011-301163.
11. Cheng DR, Perrett KP, Choo S, Danchin M, Buttery JP, Crawford NW. Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine.* 2015;33(13):1602-7.
12. Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano M V. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1465-73.
13. Giavina-Bianchi P, Kalil J. Polyethylene Glycol Is a Cause of IgE-Mediated Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1874-5.
14. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med.* 1995;332(19):1262-6. doi: 10.1056/NEJM199505113321904.
15. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine.* 1996;14(2):131-4.
16. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(8):1049-57. doi: 10.1586/14760584.2014.933079.
17. Marinho AKBB, Ouricuri AL, Valente CFC, Fernandes FR, Saciloto G, Diniz L de C, et al. Vacina contra a febre amarela: reações adversas e populações de risco. *Arq Asma, Alerg e Imunol.* 2017;1(3):245-56.
18. Gerhardt CMB, Feitosa G de SJ, Aquilante BP, Dorna M de B, Santos C de JN dos, Pastorino AC. Segurança da vacina de febre amarela em pacientes comprovadamente alérgicos à proteína do ovo. *Arq Asma, Alerg e Imunol.* 2019;3(2):143-50.
19. Fantinato FFST, Vargas A, Carvalho SMD, Domingues CMAS, Barreto G, Fialho AS, et al. Anafilaxia relacionada à vacina sarampo, caxumba e rubéola, Santa Catarina, Brasil, 2014 e 2015. *Cad Saude Publica.* 2018;34(3):e00043617. doi: 10.1590/0102-311X00043617.
20. Piñones M, Landaeta M, Bustos P, Toche P, Morales P, Escobar C, et al. Hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine in patients with IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):349-51.
21. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Węgrzyn A, Gimenez G, Sampson HA, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):215-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.046.
22. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):628-40. doi: 10.1111/pai.12762.
23. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(6 Pt 1):1058-61.
24. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(4):867-72.
25. Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(1):130-4.
26. Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, Sano Y, Fujita H, Miura T, et al. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):263-4.
27. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al.; VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics.* 2002;110(6):e71. doi: 10.1542/peds.110.6.e71.
28. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006;24(6):703-7.
29. Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA Jr, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB, et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA.* 2021;325(15):1562-5. doi: 10.1001/jama.2021.3976.
30. Bigini P, Gobbi M, Bonati M, Clavenna A, Zucchetti M, Garattini S, et al. The role and impact of polyethylene glycol on anaphylactic reactions to COVID-19 nano-vaccines. *Nat Nanotechnol.* 2021;16(11):1169-71. doi: 10.1038/s41565-021-01001-3.
31. Des Roches A, Graham F, Begin P, Paradis L, Gold M. Evaluation of Adverse Reactions to Vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3584-97.
32. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic Purpura after Measles-Mumps-Rubella Vaccination: A Systematic Review of the Literature and Guidance for Management. *J Pediatr.* 2010;156(4):623-8.
33. Peng B, Wei M, Zhu FC, Li JX. The vaccines-associated Arthus reaction. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(11):2769-77.
34. Fishbein DB, Yenne KM, Dreesen DW, Teplis CF, Mehta N, Briggs DJ. Risk factors for systemic hypersensitivity reactions after booster vaccinations with human diploid cell rabies vaccine: A nationwide prospective study. *Vaccine.* 1993;11(14):1390-4.
35. Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine.* 2003;22(1):64-9.
36. Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines-prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2):171-7.
37. SBIM/ASBAI. Guia de Imunização SBIm/ASBAI – Asma, Alergia e Imunodeficiências 2020-2021 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/guias/guia-sbim-asbai-miolo-201013b-web.pdf>. Acessado em: novembro/2022.
38. ASBAI. Posicionamento da ASBAI em relação à aplicação de vacina Influenza em pacientes alérgicos ao ovo [Internet]. 2016. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/imagebank/2016-09-26-PARECER-VACINA-INFLUENZA-X-ALERGIA-OVO-ASBAI-2016-Fatima.pdf>. Acessado em: novembro/2022.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Crianças ainda devem ser vacinadas contra sarampo e poliomielite em 2015 [Internet]. 2014 Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/svs/16091-estados-que-nao-atingiram-meta-devem-continuar-vacinando>. Acessado em: novembro/2022.

40. Ozaki T, Nishimura N, Muto T, Sugata K, Kawabe S, Goto K, et al. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine*. 2005;23(10):1205-8.
41. Huu TN, Toan NT, Tuan HM, Viet HL, Le Thanh Binh P, Yu TW, et al. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: a randomised, controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):95.
42. Ponvert C, Scheinmann P, de Blic J. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine: a second explored case by means of immediate-reading skin tests with pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2010;28(52):8256-7.
43. Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, Soufflet B, Hamberger C, De Blic J, et al. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: A case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine*. 2001;19(32):4588-91.
44. Arroabarren E, Anda M, Sanz ML. Anaphylaxis to pneumococcal vaccine; CRM(197): Novel cause of vaccine allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(4):433-7.
45. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux vaccins contenant des anatoxines. *Arch Pédiatrie*. 2009;16(4):391-5.
46. Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):591-2.
47. Netterlid E, Hindsén M, Björk J, Ekqvist S, Güner N, Henricson KÅ, et al. There is an association between contact allergy to aluminium and persistent subcutaneous nodules in children undergoing hyposensitization therapy. *Contact Dermatitis*. 2009;60(1):41-9.
48. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1969-73.
49. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA*. 2021;325(11):1101-2.
50. Kelso JM. Misdiagnosis of systemic allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(1):133-4.
51. Delayed Large Local Reactions to mRNA Vaccines. *N Engl J Med*. 2021;384(24):e98.
52. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
53. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1273-7.
54. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach - PubMed [Internet]. Vol. 9; p. 1423-37. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388478/>. Acessado em: 25/10/2022.
55. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021;14(2):100517.
56. Altrichter S, Wöhrl S, Horak F, Idzko M, Jordakieva G, Untermayr E, et al. Answers to burning questions for clinical allergologists related to the new COVID-19 vaccines. *Allergo J Int*. 2021;30(5):169-75.
57. Tuzer C, Terzioğlu K. Evaluation of the Autoimmunity and Preexisting Risky Conditions for Hypersensitivity Reactions to COVID-19 Vaccines. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(6):651-61. doi: 10.1159/000521709.
58. Bellinato F, Fratton Z, Girolomoni G, Gisondi P. Cutaneous Adverse Reactions to SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(9):1475. doi: 10.3390/vaccines10091475.
59. Durmaz K, Aykut Temiz S, Metin Z, Dursun R, Abdelmaksoud A. Allergic and cutaneous reactions following inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac®) in healthcare workers. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(1):171-3.
60. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):25-43.
61. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(4):394-403.
62. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al.; Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics*. 2008;122(3):e771-7. doi: 10.1542/peds.2008-1002.
63. Wood RA, Setse R, Halsey N. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):478-81.
64. Michalska-Krzanowska G. Tryptase in diagnosing adverse suspected anaphylactic reaction. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21(3):403-8.
65. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Nota Técnica: recuperação de esquemas de doses atrasados em decorrência da pandemia - SBIm [Internet]. 2020. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-recuperacao-doses-atrasadas-pandemia-v2.pdf>. Acessado em: novembro/2022.

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

Conhecer antes de incorporar: um retrato dos programas para alergia ao leite implementados no Brasil

Understanding before incorporating: a portrait of milk allergy programs implemented in Brazil

Cinthya Vivianne de Souza Rocha-Correia¹, Maria Sueli Soares Felipe^{2,3}

RESUMO

Este trabalho objetiva caracterizar a assistência ofertada às crianças com alergia ao leite em programas públicos, e os desafios enfrentados na sua implantação, no contexto da pré-incorporação no Sistema Único de Saúde, de três fórmulas infantis para alergia ao leite. Estudo exploratório, transversal e abordagem quantitativa. Foram avaliados 21 programas/serviços de todas as regiões brasileiras. O principal indutor da criação destes programas foi a judicialização (80,9%), e o fornecimento destas fórmulas especiais foi realizado para crianças com até 2 anos de idade. Os principais desafios para a criação e execução destes programas foram a falta de recursos humanos e financeiros, a falta da contrapartida da União, protocolo unificado para o diagnóstico (Teste de Provocação Oral), e a escolha dos tipos das fórmulas. A estratégia mais adotada para redução dos custos foi a adequação das normas e protocolos (61,9%). Não houve diferença significativa entre os programas estaduais e municipais. Este estudo apresenta uma avaliação inédita e detalhada sobre os programas, trazendo discussões que corroboram a tomada de decisões, o uso racional de recursos públicos, a melhor assistência às crianças e o fortalecimento do sistema de saúde nacional.

Descritores: Sistema Único de Saúde, avaliação de programas e projetos de saúde, continuidade da assistência ao paciente, hipersensibilidade a leite, gestor de saúde.

ABSTRACT

This paper aims to characterize the assistance offered to children with cow's milk allergy in public programs and challenges to their implementation, specifically assessing the pre-incorporation phase in the Brazilian Unified Health System of 3 formulas for infants with milk allergy. This exploratory, cross-sectional study with a quantitative approach assessed 21 programs/services from all regions of the country. The main motivation for the creation of these programs was judicialization (80.9%), and these special formulas were provided for children up to 2 years of age. The main challenges to creating and implementing these programs were a lack of human and financial resources, no counterpart federal program, no unified protocol for diagnosis (oral provocation test), and the selection of formula types. The most common strategy for reducing costs was updating norms and protocols (61.9%), which did not differ significantly between state and municipal programs. This study presents an unprecedented and detailed evaluation of the programs, raising discussion about decision-making, the rational use of public resources, better care for children, and means of strengthening of the national health system.

Keywords: Unified Health System, program evaluation, continuity of patient care, milk hypersensitivity, health manager.

Introdução

Doenças alérgicas representam uma causa relevante de morbidade em âmbito mundial e uma considerável carga nos sistemas de saúde das economias emergentes e desenvolvidas¹. A alergia às proteínas

do leite de vaca (APLV) é caracterizada por uma resposta imunológica às frações proteicas do leite de vaca, especialmente a α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e caseína². Esta alergia alimentar (AA) pode compro-

1. Universidade de Brasília, Diretoria de Atenção à Saúde da Comunidade Universitária - Brasília, DF, Brasil.

2. Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Saúde Coletiva - Brasília, DF, Brasil.

3. Universidade Católica de Brasília, Programa Stricto Sensu em Ciências Genômicas e Biotecnologia - Brasília, DF, Brasil.

meter vários sistemas orgânicos, contudo, os mais afetados são os sistemas gastrointestinal, cutâneo e respiratório³. Esta condição representa a AA mais presente em crianças, principalmente em recém-nascidos^{4,5}. Para a maioria das crianças com APLV, esta condição regride naturalmente ao longo do desenvolvimento⁶, pois alguns fatores contribuem para que a aquisição de tolerância ao leite de vaca ocorra mais precocemente, como APLV não mediada por imunoglobulina E (IgE), e tratamento com caseína hidrolisada + probióticos (cepas de *Lactobacillus rhamnosus*). Já fatores como parto cesárea e amamentação por menos de três dias colaboram para a tolerância tardia⁵. O diagnóstico da APLV é baseado em várias etapas, sendo bastante complexo⁷.

Segundo o Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar atual⁶, para crianças amamentadas que apresentem reação a proteínas veiculadas pelo leite materno recomenda-se para a mãe a dieta de exclusão e monitorar os sintomas do lactente. Para lactentes em uso de fórmulas lácteas infantis recomenda-se a exclusão de fórmulas à base de proteínas do leite de vaca, substituindo-a por fórmulas extensamente hidrolisadas à base da proteína do leite de vaca (FEH), e em caso de não melhora clínica, após duas semanas, realizar a substituição por fórmulas à base de aminoácidos (FAA)^{6,8-9}. Em caso de a criança apresentar melhora do quadro clínico, deverá ser realizado o Teste de Provocação Oral (TPO). Resultado positivo do TPO indica a necessidade de manutenção da dieta de exclusão terapêutica com a mesma fórmula por período de 6 a 12 meses⁶. No Brasil não existem inquéritos ou pesquisas no âmbito nacional sobre a prevalência de APLV^{10,11}.

Para Patton¹², “a avaliação dos programas consiste na coleta sistemática de informações sobre as atividades, as características e resultados desses programas a fim de se emitir julgamentos sobre eles, melhorar sua eficácia e esclarecer decisões relacionadas a novos programas”. A realização desse estudo apoia-se nessa definição e evidencia-se que estudos de avaliação dos programas que dispõem essas fórmulas infantis especiais são escassos, estando comumente relacionados à caracterização epidemiológica e clínica dos pacientes¹³, à apresentação do histórico de criação dos programas¹⁴, e a relatos de experiências em relação ao incentivo à amamentação¹⁵, sendo este o primeiro realizado em âmbito nacional com a descrição e avaliação dos programas e/ou serviços de todas as regiões brasileiras, refletindo suas diferenças e especificidades.

Em 2012, iniciaram-se discussões sobre a incorporação destas fórmulas especiais para APLV no Sistema Único de Saúde (SUS), motivados pelo aumento da demanda destas fórmulas, a crescente judicialização dirigida a Estados e Municípios e, devido à inexistência de iniciativas na esfera Federal, sendo propostas a incorporação de três fórmulas infantis para APLV: (1) à base de soja (FSO), (2) à base de proteína extensamente hidrolisada (FEH) e (3) à base de aminoácidos (FAA)¹⁰. Em 2014, foi aprovado por unanimidade essa incorporação, mas não foi implementada até que fosse definida a responsabilização pelo financiamento pela União, Estados e Municípios, sendo a proposta reaberta em 2017. Entretanto, até o momento esta decisão ainda não foi efetivada, o que impediu a sua implementação em nível nacional. Os programas existentes foram iniciativas tomadas pelos Estados e Municípios.

De acordo com a Política Nacional de Alimentação e Nutrição¹⁶, tanto a alimentação quanto a nutrição integram as condições básicas na promoção e proteção à saúde, permitindo o irrestrito desenvolvimento e crescimento humano, com qualidade de vida e dignidade, mas, apesar desse reconhecimento trazido por essa política, a mesma não contempla condições de saúde especiais, como as alergias alimentares. Esse fato reitera a necessidade de se promover discussões em torno de melhoria na assistência às crianças com AA e suas famílias, de forma a garantir saúde, cidadania e qualidade de vida.

Com base na relevância e atualidade do tema, faz-se necessário conhecer o funcionamento, rotinas e desafios diretamente envolvidos nos programas e/ou serviços de distribuição de fórmulas infantis já implementados, e naqueles que ainda estão em fase de implementação, em âmbito nacional, no contexto para a incorporação desta nova tecnologia no SUS, visando maior equidade, integralidade e universalidade deste serviço.

Métodos

Estudo exploratório, de recorte transversal e abordagem quantitativa. Para identificação dos Municípios/Estados que apresentavam programas e/ou serviços voltados à assistência para crianças com APLV, utilizou-se consulta direta ao Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS e Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS (n = 34 Municípios e 5 Estados) e busca na Internet a partir da combina-

ção dos termos “programa”, “alergia” e “leite de vaca” (n = 16 Municípios e 4 Estados).

Após esta etapa foram realizadas buscas sobre protocolos e normativos dos referidos programas, sendo excluídos aqueles que forneciam apenas por decisão judicial, totalizando 35 programas elegíveis para a pesquisa (26 municipais e 9 estaduais). Em relação ao programa estadual da Secretaria do Estado de Saúde de Sergipe e da Secretaria Municipal de Aracaju, constatou-se que os mesmos foram elaborados a partir de um Termo de Ajuste de Conduta entre o Ministério Público e estas duas secretarias, configurando-se nesta pesquisa como apenas um programa. A mesma situação foi verificada em relação ao município de Vitória, passando então para o total de 25 programas municipais e 9 estaduais a serem considerados na população deste estudo (Figuras 1 e 2).

Para avaliação dos programas e serviços já implementados no país, foram contatados os estados e municípios. O contato com as secretarias de saúde foi realizado por meio de informações disponíveis nos canais institucionais oficiais (*sites*, telefone, serviços de “Fale conosco” e mídias sociais). Organizou-se previamente um banco de dados com estas informações a fim de agilizar essa comunicação. Todavia, muitas destas informações para comunicação direta com os programas ou até mesmo com as secretarias de saúde estavam desatualizadas, o que motivou buscas por meio de mídias digitais oficiais e contatos com outras secretarias visando-se alcançar a Secretaria de Saúde e, a partir desta, localizar os setores responsáveis pelo programa.

A coleta de dados foi realizada com auxílio de entrevista semiestruturada, por telefone e/ou ferramentas de videoconferência (Microsoft Teams® ou Google Meet®), sendo entrevistados os coordenadores dos programas indicados pelas respectivas secretarias de saúde. Os dados que ficavam pendentes no momento da entrevista eram solicitados posteriormente via e-mail. O roteiro da entrevista foi elaborado a partir da leitura dos protocolos e da revisão de literatura, e foi dividido em 5 blocos, contendo 28 perguntas ao todo, distribuídos conforme descrito a seguir.

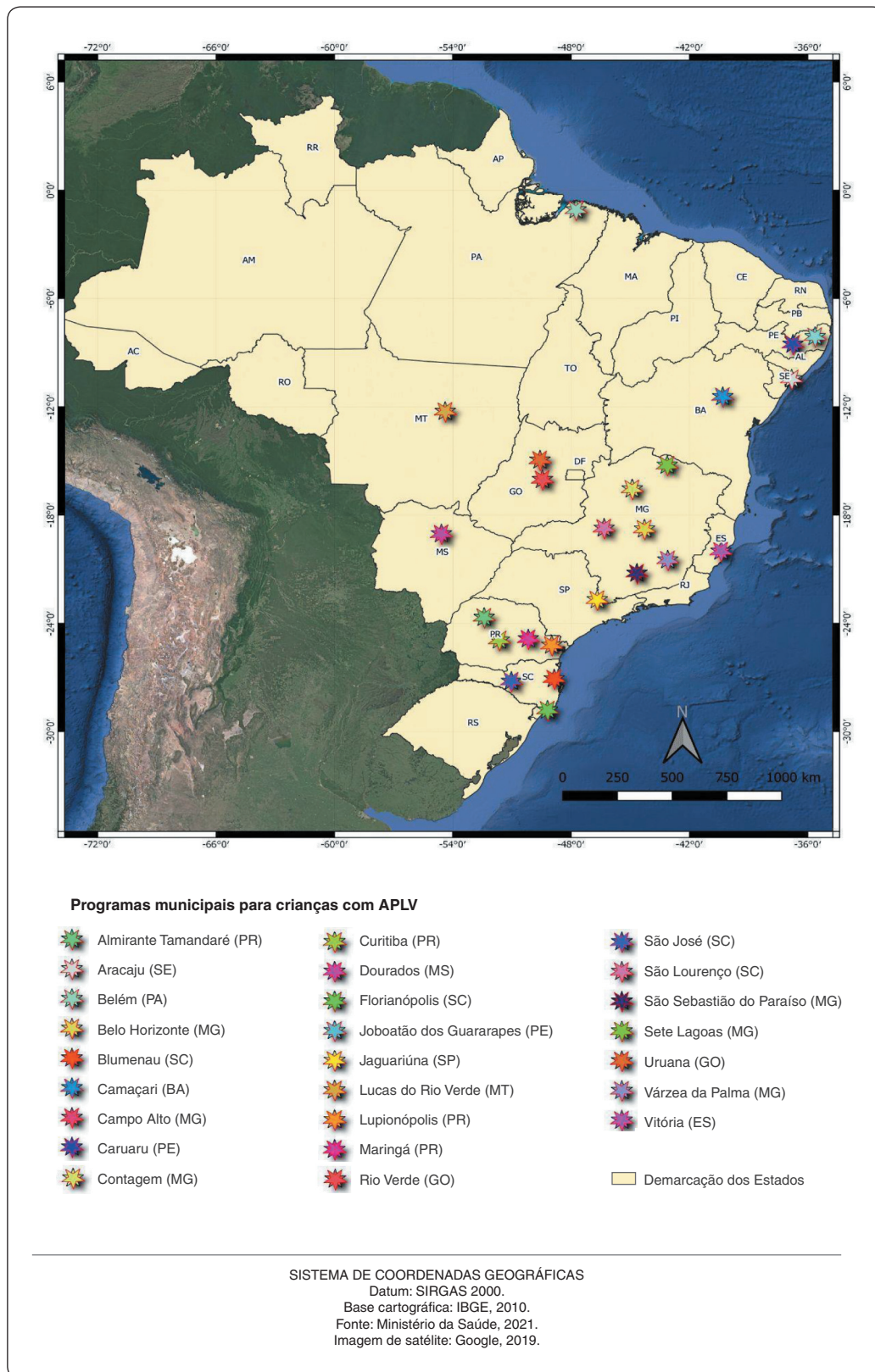
- *Institucionalização*: nível do programa (municipal ou estadual), nome oficial do programa, ano de início, motivação, secretaria responsável pela gestão do programa administrativa e financeiramente, presença de parcerias e comunicações com outras secretarias.

- *Dados epidemiológicos, tipos de fórmulas e custos diretos do programa*: número de crianças assistidas e custo com a aquisição das fórmulas nos últimos cinco anos (2015 a 2019), oferta de fórmulas para crianças maiores de 2 anos de idade, fórmulas mais utilizadas em menores e maiores de 6 meses de idade.
- *Composição e rotinas*: profissionais que assistem de forma direta às crianças com APLV, duração mínima e máxima desde o cadastro até o recebimento da primeira fórmula, periodicidade de acompanhamento por profissional, realização de testes no âmbito do programa, aspectos considerados no diagnóstico de APLV, realização do teste de provocação oral no município ou Estado, condições adequadas para realização do TPO.
- *Aleitamento materno*: orientação sobre a importância do aleitamento materno, recebimento de material educativo sobre a dieta de exclusão e presença de instituição ou iniciativas de apoio ao aleitamento materno no município/Estado.
- *Visão do gestor*: principais dificuldades na implantação e execução do programa, sugestões para resolução das dificuldades elencadas, estratégias adotadas para redução dos custos.

A realização das entrevistas foi precedida de contato via telefone e/ou e-mail institucional. As informações necessárias para caracterizar a assistência (diagnóstico, acesso e monitoramento) foram obtidas por meio da análise dos dados disponibilizados oficialmente pelas secretarias de saúde. As entrevistas foram realizadas no período de junho de 2020 a junho de 2022.

Os dados foram organizados em tabelas, sendo realizada análise estatística descritiva, com cálculos de frequências simples e relativas das variáveis qualitativas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas. Na análise inferencial foi utilizado o teste qui-quadrado de homogeneidade para verificar se uma variável aleatória se comporta de modo similar, ou homogêneo, em várias categorias da mesma variável. O nível de significância ou diferença estatística adotado foi de 5%, sendo utilizados o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 e *R-Project*, versão 3.6.0 para as análises.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP-FS), CAAE: 29583520.4.0000.0030, parecer 3.984.775 de 22

**Figura 1**

Disposição geográfica dos municípios brasileiros que apresentam programas de dispensação de fórmulas infantis para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), Brasil, 2022

de abril de 2020 e ainda pelo Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, CAAE 29583520.4.3001.0101, parecer 4.852.974, 16 de julho de 2021; Núcleo de Educação Permanente de Belém (autorizado em 28 de abril de 2021); Setor de

Pesquisas - Instituto de Ensino, Pesquisa e Inovação em Saúde (ICEPi) do Espírito Santo (autorizado em 20 de agosto de 2020) e pela Comissão Permanente de Avaliação de Processos de Maringá (autorizado em 02 de julho de 2021).

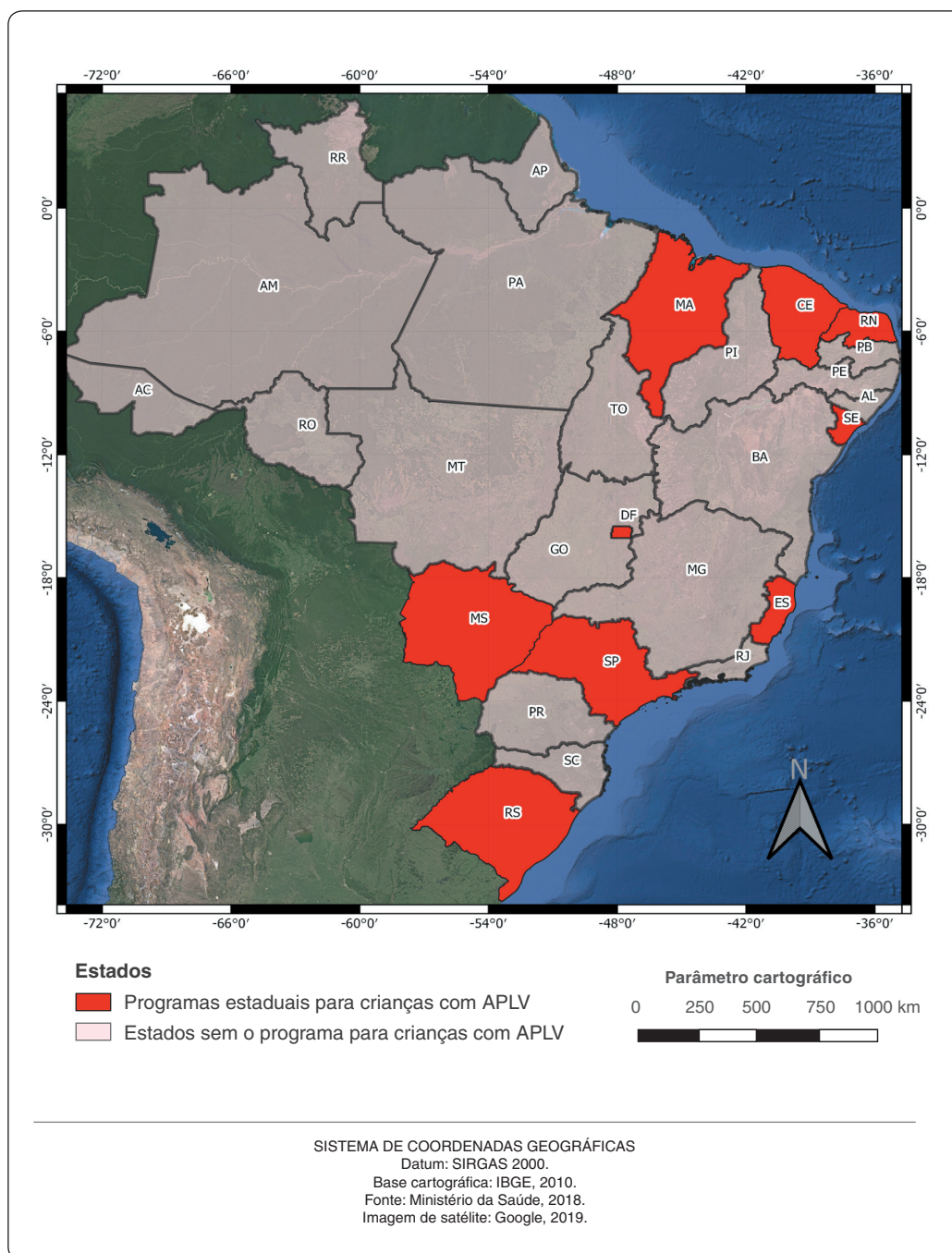


Figura 2

Disposição geográfica dos estados brasileiros que apresentam programas de dispensação de fórmulas infantis para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), Brasil, 2022

Resultados

Participaram do estudo 21 programas e/ou serviços, sendo 15 municipais (Afogados da Ingazeira, Belém, Belo Horizonte, Blumenau, Campos Altos, Caruaru, Contagem, Curitiba, Dourados, Florianópolis, Lucas do Rio Verde, Maringá, Rio Verde, São José e Várzea de Palma) e 6 estaduais (Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Maranhão, Rio Grande do Norte e Sergipe).

Os coordenadores dos programas dos municípios de Almirante Tamandaré (PR), Camaçari (BA), Jaboatão dos Guararapes (PE), Jaguariúna (SP), Lupionópolis (PR), São Lourenço (MG), São Sebastião do Paraíso (MG), Sete Lagoas (MG) e Uruana (GO) e dois coordenadores estaduais (São Paulo e Mato Grosso do Sul) não responderam após várias tentativas via telefone e e-mail. O coordenador do programa do Rio Grande do Sul informou não ser possível a participação no estudo.

A maioria destes programas estava inserida em outros que dispensavam ainda fórmulas enterais e outras dietas especiais (Campos Altos, Caruaru, Contagem, Distrito Federal, Espírito Santo, Blumenau, Curitiba e Rio Verde), alergias alimentares (Afogados da Ingazeira, Belém, Sergipe) ou à população infantil com necessidades especiais (Dourados, Florianópolis, Maringá, São José, Várzea de Palma), sendo os exclusivos para APLV (Belo Horizonte, Ceará, Maranhão, Rio Grande do Norte), ou como componente especializado municipal (Lucas do Rio Verde).

A judicialização foi significativamente o principal indutor para criação destes programas (80,9%) (Tabela 1). Todos os programas estão vinculados, administrativa e financeiramente, às secretarias de saúde de suas esferas municipal ou estadual, sendo que 80,9% não possui nenhuma parceria ou comunicação prevista com outras secretarias.

Os programas de Blumenau, Curitiba e São José têm comunicação com as secretarias de educação e assistência social, e ainda de segurança alimentar e nutricional (somente Curitiba), e Campos Altos tem parceria com a secretaria de assistência social (Tabela 1). Parceria, nesse contexto, refere-se às relações formais previstas dentro do programa e, as comunicações foram mencionadas como relações informais que não estavam estabelecidas nos normativos do programa.

As comunicações com a secretaria de educação eram realizadas quando as crianças assistidas adentravam nas creches municipais, a fim de garantir

refeições seguras sem a presença de alérgenos, e adequação da quantidade de latas fornecidas conforme a permanência da criança. Já as comunicações perante a secretaria de assistência social visam verificar as condições de higiene para o preparo seguro das fórmulas, condições sociais da família e acolhimento social com direcionamento para outros programas. Em Curitiba foi identificado comunicação com a Secretaria Municipal de Segurança Alimentar e Nutricional, onde as famílias em situação de vulnerabilidade são orientadas a realizar o cadastro no Programa Armazém da Família para aquisição de produtos básicos com preço inferior ao de mercado.

Para a maioria dos programas avaliados (Tabela 2), a idade de 2 anos completos (1 ano 11 meses e 29 dias) é adotada como limite para o recebimento das fórmulas especiais, contudo, nove destes – Afogados da Ingazeira, Belém, Curitiba, Florianópolis, Lucas do Rio Verde, Maranhão, Maringá, Rio Grande do Norte e Sergipe – permitem a extensão deste período segundo a avaliação de especialistas e/ou comissões internas do programa. Para os menores e maiores de 6 meses, as fórmulas mais disponíveis eram as FEH sem lactose e FAA, sendo a FSO também muito utilizada para os maiores de 6 meses (Tabela 2).

Na Tabela 3 estão descritas informações coletadas sobre o número de crianças assistidas pelos programas nos últimos cinco anos (2015 - 2019) e os custos diretos para compra destas fórmulas especiais. Não obstante, ainda não é possível realizar inferências sobre a relação entre as rotinas de acompanhamento e formato do programa com os custos por criança, pois a maioria dos programas e serviços avaliados não possuem estes dados. Todavia, se forem considerados os que apresentaram informações completas, como os programas do Espírito Santo, Maranhão, Blumenau e Curitiba, nota-se que o custo médio anual, por criança, varia de R\$ 1.663 (Curitiba) a R\$ 2.081 (Espírito Santo), o que está próximo aos dados de custo esperado. O Programa de Blumenau extrapolou em três vezes o valor apontado pelo Espírito Santo, mostrando um custo de cerca de R\$ 6.400, e o do Maranhão (R\$ 17.640,60) extrapolou em oito vezes também comparado com o do ES. Isto se caracteriza como um grande *segundo desafio*, ou seja, qual é a causa destas variações tão discrepantes?

Dispensação até 36 meses de idade, inconsistências no protocolo sobre o uso de fórmulas de soja em menores de 1 ano de idade (não recomenda o uso de FSO e Fórmula Infantil à Base de Arroz - FAZ, em

menores de 1 ano de idade), a ausência de alergologista ou alergopediatra na Comissão de avaliação do programa, logística e custos de transporte são aspectos que podem justificar essa importante discordância dos custos do Programa do Leite Especial (Maranhão) com os demais programas. As crianças são acompanhadas por gastropediatras e nutricionistas vinculados ao SUS, sendo realizado o TPO a cada 6 meses em ambiente domiciliar; contudo, o protocolo orienta que para os casos de APLV mediadas por IgE, a reintrodução deve ser programada com TPO

em ambiente controlado. O protocolo do programa limita o número de latas ofertadas por mês segundo a idade, sendo 8 latas/mês para crianças com até 12 meses, 6 latas/mês para crianças até 24 meses, e 4 latas/mês para crianças com até 36 meses de idade (Governo do Maranhão, s.d.).

As FSO são uma alternativa viável para redução dos custos diretos visto que apresenta menor custo e podem ser adotadas como opção a partir de 6 meses de idade para crianças com APLV mediada por IgE⁶. O componente especializado municipal

Tabela 1

Institucionalização dos programas e serviços de dispensação de fórmulas infantis para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca, Brasil, 2022

	Nº	%
Nível do programa		
Estadual	6	28,6
Municipal	15	71,4
Início do programa		
< Ano 2000	1	4,8
2001-2010	8	38,1
2011-2020	12	57,1
Justificativas da criação do programa ^a		
Aumento da demanda	8	38,1
Ausência de iniciativas semelhantes na esfera federal e estadual	2	9,5
Demanda reprimida	2	9,5
Falta de acompanhamento aos pacientes	4	19
Judicialização ou outras questões jurídicas	17	80,9
Organizar o fluxo de dispensação das fórmulas	2	9,5
Uso racional de recursos públicos	5	23,8
Secretaria ao qual o programa e/ou serviço está vinculado		
Saúde	21	100
Parcerias e/ou comunicações com outras secretarias		
Não	17	80,9
Sim	4	19,1
Assistência Social	4	
Educação	3	
Segurança Alimentar e Nutricional	1	

^a Teste de homogeneidade: p-valor < 0,001.

(Lucas do Rio Verde, MT) não fornece fórmulas para menores de 6 meses de idade, e a partir desta idade dispensa apenas a FSO, o que pode explicar o baixo custo encontrado (R\$ 204,17 por criança/ano). Não obstante, o Programa de APLV (Ceará) não fornece a FSO, a partir da reflexão que esta oferta implicaria em maior permanência no programa, o que elevaria os custos, visto que existem mais produtos similares que embora não incorporados podem suscitar novas judicializações.

O programa de Dispensação de Fórmulas Infantis Especiais (Maringá, PR) foi o único a mencionar além das fórmulas padrão para APLV (FAA, FEH e FSO) a oferta da FAZ, cuja proposta de incorporação não foi aprovada pela CONITEC. Como esta fórmula especial apresenta apenas um fabricante, há impossibilidade de concorrência, o que pode contribuir para aumento nos custos do programa, porém, como a FAZ só começou a ser ofertada em 2021, esse efeito ainda não pôde ser observado.

Tabela 2

Fornecimento de fórmulas e promoção ao aleitamento materno no âmbito dos programas e serviços que dispensam fórmulas infantis para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), Brasil, 2022

	Nº	%
Dispensação prevista para crianças maiores de 2 anos de idade?		
Sim	3	14,3
Não	18	85,7
Fórmulas para menores de 6 meses		
FAA	18	85,7
FAZ	1	4,8
FEH com lactose	14	66,7
FEH sem lactose	19	90,5
FSO	1	4,8
Não disponibiliza	1	4,8
Fórmulas para maiores de 6 meses		
FAA	19	90,5
FAA – para crianças a partir de 1 ano de idade	4	19,1
FAZ	1	4,8
FEH com lactose	14	66,7
FEH sem lactose	19	90,5
FSO	18	85,7
Orientação sobre importância da amamentação na APLV e dieta de exclusão		
Sim	17	80,9
Não	4	19,1
Recebimento de material educativo sobre dieta de exclusão		
Sim	15	71,4
Não	6	28,6
Presença de instituições/iniciativas/projetos de incentivo a amamentação		
Sim	16	76,2
Não	5	23,8

FAA = fórmula infantil à base de aminoácidos, FEH = fórmula infantil extensamente hidrolisada, FSO = fórmula infantil à base de soja, FAZ = fórmula infantil à base de arroz.

Tabela 3

Número de crianças e custos diretos com os programas que dispensam fórmulas infantis para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca nos últimos cinco anos, Brasil - 2022

Variáveis	PTNED (DF)	Programa Estadual de Alergia Alimentar (SE)	Portaria 054R de 28/04/10 (ES)	Programa Municipal de Dispensação de Fórmulas Infantis		Programa de Dispensação de Fórmulas Infantis					Programa de Dispensação de Fórmulas Infantis – Maringá – (PR)
				Florianópolis (SC)	Programa de Alimentação Especial – Blumenau (SC)	PAN Curitiba (PR)	Programa de Alergia Alimentar – Belém (PA)	Programa de Atenção Nutricional – Rio Verde (GO)	Programa de fórmulas especiais para pacientes com APLV com APLV (RN)	Programa Nutrir – Dourados (MS)	
2015 N° de crianças	395	NI	1211	NI	33	617	NI	291 ^d	NI	NI	NI
	R\$	NI	2.450.376,44	NI	201.834,68	1.009.657,22	NI	NI	NI	NI	NI
	R\$/criança	-	2.023,43	-	6.116,20	1.636,40	-	-	-	-	-
2016 N° de crianças	427	NI	1636	NI	38	629	385	266 ^d	NI	NI	NI
	R\$	NI	3.683.029,46	NI	215.811,12	884.428,90	NI	NI	NI	NI	NI
	R\$/criança	-	2.251,24	-	5.679,24	1.406,09	-	-	-	-	-
2017 N° de crianças	280	NI	1830	NI	36	664	329	227	NI	NI	NI
	R\$	2.172.222,48	4.159.091,60	NI	204.753,54	1.389.074,04	NI	NI	NI	NI	NI
	R\$/criança	-	2.272,73	-	5.687,60	2.091,98	-	-	-	-	-
2018 N° de crianças	362	NI	1958	NI	33	812	352	223	NI	NI	NI
	R\$	NI	4.287.135,05	NI	223.792,80	1.200.436,74	3.784.000,00	NI	NI	NI	NI
	R\$/criança	-	2.189,55	-	6.781,60	1.478,37	10.750,00	-	-	-	-
2019 N° de crianças	395	NI	1791	1407	43	773	398	150	NI	NI	175
	R\$	3.689.853,44	2.958.933,64	1.557.451,83	340.923,84	1.330.234,99	4.207.000,00	NI	NI	NI	931.860,00
	R\$/criança	9.341,40	1.652,11	1.106,93	7.928,46	1.720,87	10.570,35	-	-	-	5.324,91
Total N° de crianças	675a	-	8426	1407 ^b	183	3495	750 ^c	1157 ^d	NI	NI	175 ^e
	R\$	5.862.075,92 ^a	17.538.566,19	1.557.451,83 ^b	1.187.115,98	5.813.831,89	7.991.000,00 ^c	NI	NI	NI	931.860,00 ^e
	R\$/criança	8.684,56 ^a	2.081,48	1.106,93 ^b	6.486,97	1.663,47	10.654,67 ^c	-	-	-	5.324,91 ^e

PTNED = Programa de Terapia Nutricional Enteral Domiciliar. PAN = Programa de Atenção Nutricional às Pessoas com Necessidades Especiais de Alimentação. NI = Não informado.

^a Considerados o total de crianças assistidas pelo PTNED e os custos nos anos de 2017 e 2019 que apresentavam dados completos, nem todas as crianças tinham APLV, mas segundo a gestora, eram a maioria.^b Considerados o total de crianças assistidas pelo Programa Municipal de Dispensação de Fórmulas Infantis Especiais (Florianópolis - SC) e os custos nos anos de 2019 que apresentavam dados completos.^c Considerados o total de crianças assistidas pelo PAA e os custos nos anos de 2018 e 2019 que apresentavam dados completos.^d O programa de Rio Verde (GO) durante os anos de 2015 e 2016 dispensavam fórmulas para APLV a crianças com até 3 anos de idade, a partir de 2017 passou-se a limitar a idade de 2 anos de idade.^e Considerados o total de crianças assistidas pelo Programa de Dispensação de Fórmulas Infantis Especiais de Maringá e os custos de 2019 que apresentavam dados completos.^f Considerados o total de crianças assistidas pelo componente especializado municipal de Lucas do Rio Verde (MT) e os custos nos anos de 2017 e 2018 que apresentavam dados completos.^g O ambulatório de APLV de Belo Horizonte (MG) dispensava fórmulas para APLV a crianças com até 1 ano de idade.^h Considerados o total de crianças assistidas pelo ambulatório de APLV de Belo Horizonte (MG) e os custos nos anos de 2017, 2018 e 2019 que apresentavam dados completos.

Tabela 3 (continuação)

Número de crianças e custos diretos com os programas que dispensam fórmulas infantis para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca nos últimos cinco anos, Brasil - 2022

Variáveis	Programa de Dispensação de Fórmulas Lácteas para Intolerantes e com Sensibilidade - Atogados da Ingazeira (PE)	Protocolo municipal de dispensação de fórmulas nutricionais especiais indus- trializadas Varzea de Palma (MG)	Protocolo de Dispensação de Fórmulas Alimentares - Contagem (MG)	Protocolo de dietas enterais do sistema municipal de saúde de Caruaru (PE)	Protocolo do Programa Municipal de Distribuição de Fórmulas Infantis de Campos Altos (MG)	Protocolo de dietas enterais do sistema municipal de saúde de Caruaru (PE)	Componente especializado municipal - Lucas do Rio Verde (MT)	Programa de Assistência às crianças carentes com intolerância e/ou Alergia alimentar - Programa do Leite Especial (MA)	Programa São José Criança - São José (SC)	Programa APLV/SAME (CE)	Ambulatório de Alergia à Proteína do Leite de Vaca da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (MG)
2015											
Nº de crianças	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	451	132	NI	16 ^g
R\$	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	6.782.202,27	NI	NI	NI
R\$/criança	-	-	-	-	-	-	-	15.038,14	-	-	-
2016											
Nº de crianças	NI	NI	NI	NI	10	NI	NI	474	99	NI	80 ^g
R\$	NI	NI	NI	NI	NI	1.198,80	1.198,80	7.094.429,16	NI	NI	NI
R\$/criança	-	-	-	-	-	-	-	14.967,15	-	-	-
2017											
Nº de crianças	NI	NI	NI	NI	12	NI	6	608	100	NI	153 ^g
R\$	NI	NI	NI	NI	NI	959,00	959,00	9.719.704,98	NI	NI	682.800,94
R\$/criança	-	-	-	-	-	159,83	159,83	15.986,36	-	-	4.462,75
2018											
Nº de crianças	NI	NI	NI	NI	14	NI	9	815	94	NI	226 ^g
R\$	NI	NI	NI	NI	NI	2.103,53	2.103,53	15.389.690,54	NI	NI	579.896,64
R\$/criança	-	-	-	-	-	233,73	233,73	18.883,06	-	-	2.565,91
2019											
Nº de crianças	175	NI	NI	NI	NI	NI	3	750	107	NI	230 ^g
R\$	931.860,00	NI	NI	NI	NI	NI	NI	15.664.564,07	NI	NI	499.282,56
R\$/criança	5.324,91	-	-	-	-	-	-	20.886,09	-	-	2.170,79
Total											
Nº de crianças	NI 175 ^e	NI	NI	NI	NI	NI	15 ^f	3098	532	NI	609 ^h
R\$	931.860,00 ^e	NI	NI	NI	NI	NI	3.062,53 ^f	54.650.591,02	NI	NI	1.761.980,14 ^h
R\$/criança	5.324,91 ^e	-	-	-	-	-	204,17 ^f	17.640,60	-	-	2.893,24 ^h

PTNED = Programa de Terapia Nutricional Enteral Domiciliar. PAN = Programa de Atenção Nutricional às Pessoas com Necessidades Especiais de Alimentação. NI = Não informado.

^a Considerados o total de crianças assistidas pelo PTNED e os custos nos anos de 2017 e 2019 que apresentavam dados completos, nem todas as crianças tinham APLV, mas segundo a gestora, eram a maioria.^b Considerados o total de crianças assistidas pelo Programa Municipal de Dispensação de Fórmulas Infantis Especiais (Florianópolis - SC) e os custos nos anos de 2019 que apresentavam dados completos.^c Considerados o total de crianças assistidas pelo PAA e os custos nos anos de 2018 e 2019 que apresentavam dados completos.^d O programa de Rio Verde (GO) durante os anos de 2015 e 2016 dispensavam fórmulas para APLV a crianças com até 3 anos de idade, a partir de 2017 passou-se a limitar a idade de 2 anos de idade.^e Considerados o total de crianças assistidas pelo Programa de Dispensação de Fórmulas Infantis Especiais de Maringá e os custos de 2019 que apresentavam dados completos.^f Considerados o total de crianças assistidas pelo componente especializado municipal de Lucas do Rio Verde (MT) e os custos nos anos de 2017 e 2018 que apresentavam dados completos.^g O ambulatório de APLV de Belo Horizonte (MG) dispensava fórmulas para APLV a crianças com até 1 ano de idade.^h Considerados o total de crianças assistidas pelo ambulatório de APLV de Belo Horizonte (MG) e os custos nos anos de 2017, 2018 e 2019 que apresentavam dados completos.

Os programas do Ceará, Espírito Santo, Maranhão e Belém - PA dispensam ainda fórmula infantil à base de aminoácidos para crianças acima de 1 ano de idade (1 a 10 anos) como alternativa para crianças que estão em uso de FAA a partir 1 ano de idade. Esse produto também é produzido por apenas um fabricante, não apresentando concorrência a produto equivalente.

Programas que tiverem maior uso de FAA terão custo superior aos que utilizarem mais FEH e FSO, porém a disponibilidade destas três opções é necessária. Fatores como a logística de distribuição e processos de compra pela administração pública também contribuíram para essas diferenças. O relatório de recomendação da CONITEC¹¹ traz como menor valor pelas empresas os valores de: R\$ 15,12 para fórmula de soja (FSO), R\$ 20,33 para as extensamente hidrolisadas (FEH), e R\$ 36,37 para fórmula à base de aminoácidos (FAA), entretanto estes valores estão defasados. Como os programas não tinham dados dos valores gastos com cada tipo de fórmula neste interstício, não foi possível estimar estes valores por tipo de fórmula.

A maior parte dos programas realiza orientação sobre a importância da amamentação e dieta de exclusão (Tabela 2), esta deve conter instruções sobre restrições de leite e derivados, orientações complementares sobre a leitura de rótulos, termos técnicos que indiquem a presença de leite e suas frações proteicas e ainda sobre alimentos que a mãe pode consumir, a fim de evitar restrições desnecessárias. Com relação à disponibilização de materiais educativos que orientem as mães sobre a dieta de exclusão, 71,4% dos programas avaliados afirmaram possuir tal orientação. Os gestores dos programas, em sua maioria (76,2%), mencionaram iniciativas de promoção e proteção ao aleitamento materno em seus territórios.

O nutricionista foi o profissional mais presente no acompanhamento de crianças com APLV (85,7% dos programas; n = 18) (Tabela 4), à exceção dos programas do Espírito Santo, onde o acompanhamento obrigatório é realizado somente pelos profissionais assistentes/prescritores; de Florianópolis, onde o acompanhamento obrigatório do programa é realizado pelo nutrólogo; e em Campos Altos, onde os pacientes são assistidos por pediatra.

No entanto, apesar do nutricionista não constar no acompanhamento obrigatório, este profissional em Florianópolis é parte fundamental da Comissão Técnica Multiprofissional que avalia os casos que

não se enquadram nos critérios do programa e, ainda compõe a equipe básica do Núcleo Ampliado de Saúde da Família que apoia os casos assistidos na Atenção Primária à Saúde. No Espírito Santo este profissional compõe a equipe de perícia técnica, de modo que podemos afirmar que este profissional está presente em 95,2% dos programas avaliados, tanto na assistência como na gestão.

Médicos especialistas (alergopediatra e gastro-pediatra), pediatras e assistentes sociais também estavam muito presentes nas rotinas de acompanhamento dos programas. Em relação à periodicidade do acompanhamento, nota-se variações de acordo com a especialidade, e com média de até 3 meses para retorno.

A história clínica (anamnese), assim como a avaliação dos sinais e sintomas, foram os principais critérios presentes para o diagnóstico de APLV, seguidos do TPO (57,1%, n = 12) (Tabela 4). Dentre os ambientes apontados para realização do TPO, o ambiente hospitalar foi o mais mencionado pelos gestores, sendo que 80% consideravam esta estrutura adequada para responder a possíveis reações graves (anafilaxia).

Os gestores entrevistados apontaram a falta de recursos humanos – especialmente profissionais de saúde capacitados para organização dos fluxos e rotinas, criação de protocolos e assistência aos pacientes – como a principal dificuldade para implantação e execução dos referidos programas (Tabela 5). A falta de recursos financeiros mostrou-se também relevante neste contexto, visto que inexistem iniciativas federais e poucos Estados dispõem desta demanda organizada, mobilizando recursos próprios dos Municípios para manutenção dos programas.

A contrapartida financeira da União e dos Estados, ações de educação permanente com os profissionais de saúde e a contratação de profissionais de saúde, principalmente especialistas, foram pontuadas como ações relevantes para melhor gestão e assistência destes programas (Tabela 5).

A elaboração e atualização dos protocolos de gestão padronizados organizando os fluxos de atendimento aos pacientes de APLV foi apontada como a medida mais relevante para redução dos custos financeiros/orçamentários dos programas (Tabela 5), pois permite organizar as rotinas de dispensação e assistência dos pacientes, identificando os que apresentam real necessidade destas fórmulas, prevenindo o preparo inadequado (erros na manipulação, diluição

Tabela 4

Composição e rotinas dos programas e serviços que dispensam fórmulas infantis para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), Brasil, 2022

	N°	%
Profissionais que assistem diretamente às crianças com APLV		
Alergopediatra	6	28,6
Assistente social	8	38,1
Enfermeiro	5	23,8
Farmacêutico	1	4,8
Gastropediatra	11	52,4
Médico generalista	4	19,1
Nutricionista	18	85,7
Nutrólogo	2	9,5
Pediatra	6	28,6
Psicólogo	1	4,8
Técnico de enfermagem	1	4,8
Nenhum	1	4,8
Periodicidade do acompanhamento		
Assistente social		
Cadastro	5	62,5
Trimestral	1	12,5
Semestral	1	12,5
Anual	1	12,5
Enfermeiro		
Cadastro	2	40
Mensal	1	20
Bimestral	1	20
Trimestral	1	20
Farmacêutico		
Mensal	1	100
Médico generalista		
Trimestral	2	50
Semestral	2	50
Médico especialista (Alergopediatra e Gastropediatra)		
Bimestral	4	25
Trimestral	10	62,5
Semestral	2	12,5
Nutricionista		
Cadastro	1	5,5
Mensal	3	16,7
Trimestral	10	55,6
Semestral	4	22,2
Nutrólogo		
Bimestral	2	100
Pediatra		
Mensal	1	16,7
Trimestral	3	50
Semestral	2	33,3
Técnico de enfermagem		
Mensal	1	100

^a Teste de homogeneidade: p-valor = 0,002.

^b Teste de homogeneidade: p-valor = 0,004.

IgE = dosagem de imunoglobulina E, TPO = teste de provocação oral.

Tabela 4 (continuação)

Composição e rotinas dos programas e serviços que dispensam fórmulas infantis para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), Brasil, 2022

	N°	%
Testes ofertados no município/estado (conforme nível do programa) ^a		
Endoscopia diagnóstica	1	4,8
IgE (total e específicas)	13	61,9
Teste cutâneo de leitura	6	28,6
TPO	10	47,6
Nenhum	4	19,1
Aspectos considerados no diagnóstico de APLV ^b		
Dieta de exclusão	1	4,8
Endoscopia diagnóstica	1	4,8
Exames laboratoriais (IgE total, sangue oculto nas fezes, etc.)	7	33,3
História clínica	21	100
Sinais e sintomas	21	100
TPO	12	57,1
Realização do TPO		
Não	6	28,6
Sim	15	71,4
Obrigatoriedade do TPO		
Não	11	52,4
Sim	10	47,6
Local de realização do TPO (n = 15)		
Ambulatório	5	33,3
Centro de especialidades (atenção secundária)	3	20
Domicílio	4	26,7
Hospital	8	53,3
Unidade Básica de Saúde (atenção primária)	2	13,3
Não informado	1	6,7
Condições para a realização do TPO (n = 15)		
Adequadas	12	80
Inadequadas	2	13,3
Não informado	1	6,7

^a Teste de homogeneidade: p-valor = 0,002.

^b Teste de homogeneidade: p-valor = 0,004.

IgE = dosagem de imunoglobulina E, TPO = teste de provocação oral.

e preparo com água imprópria ao consumo) além da prevenção a desvios no uso destas fórmulas de alto custo (venda ou distribuição a terceiros).

Discussão

A definição do limite de idade dentro do programa é o *primeiro desafio*, visto que, com a alergia e suas restrições ao alimento-fonte, preocupações com situações fora do controle parental, como restaurantes e

creches, tornam a introdução alimentar um desafio ainda maior, onde a criança deve ser estimulada a comer outros alimentos com mudança de textura (líquido ao pastoso) com redução na ingestão das fórmulas, antes tidas como fonte principal de alimentação da criança. Essa mudança do estado “seguro” dos pais, onde eles conseguem preparar o alimento de forma segura e livre dos alérgenos, para um outro

Tabela 5

Desafios, sugestões e estratégias apontadas pelos gestores dos programas que dispensam fórmulas infantis para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), Brasil, 2022

	Nº	%
Dificuldades na implantação e execução do programa		
Ausência de protocolo normativo	4	19,1
Comunicação ineficaz com o Poder Judiciário e com os pais das crianças com APLV	3	14,3
Falta de acompanhamento dos pacientes	4	19,1
Falta de estrutura (armazenamento, distribuição, etc.)	8	38,1
Falta de orientação sobre amamentação na APLV e dieta de exclusão	3	14,3
Falta de recursos financeiros	13	61,9
Falta de recursos humanos	15	71,4
Falta de testes (laboratoriais, TPO, endoscopia, etc.)	4	19,1
Número elevado de diagnósticos errôneos	2	9,5
Sensibilizar o gestor sobre a necessidade do programa	2	9,5
Outros	3	14,3
Sugestões para resolução destas dificuldades		
Aprovação do programa pelo Conselho de Saúde (município ou estado)	1	4,8
Aumentar a oferta de exames	2	9,5
Construção de indicadores para avaliar o programa	1	4,8
Contrapartida financeira da União e dos Estados	12	57,1
Contratação de profissionais de saúde	8	38,1
Criação de centro de referência	2	9,5
Criação de Comissão Técnica Multiprofissional para dialogar com o Poder Judiciário	1	4,8
Distribuição bimestral das fórmulas	1	4,8
Educação permanente com os profissionais de saúde	11	52,4
Elaboração de relatórios aos gestores	3	14,3
Elaboração e atualização do protocolo normativo	1	4,8
Melhorar a comunicação com o Poder Judiciário e os pais das crianças assistidas	2	9,5
Melhorar a estrutura física e distribuição das fórmulas	6	28,6
Orientação sobre amamentação na APLV e dieta de exclusão	3	14,3
Realização do TPO	2	9,5
Separação entre a dispensação de fórmulas infantis especiais e as fórmulas padrão	1	4,8
Estratégias adotadas para redução de custos		
Acompanhamento das licitações	2	9,5
Aumento do uso de fórmulas de soja	1	4,8
Contratação de profissionais de saúde	5	23,8
Diálogo contínuo com os gestores sobre indicadores e importância do programa	2	9,5
Educação permanente com os profissionais de saúde	2	9,5
Elaboração e atualização do protocolo normativo	13	61,9
Estabelecer parcerias com as redes de apoio à amamentação	3	14,3
Formação de equipes multiprofissionais para acompanhar as crianças com APLV	5	23,8
Fornecimento proporcional à avaliação social/vulnerabilidade	4	19,1
Inclusão no TPO	2	9,5
Organização do fluxo de atendimento e da rede de saúde	8	38,1
Realização de perícias nos processos	1	4,8
Redução da idade para recebimento das fórmulas	2	9,5

TPO = teste de provocação oral.

cenário com novos desafios, implica no retorno da insegurança e ansiedade parental sobre o crescimento, desenvolvimento e saúde dos seus filhos. O acompanhamento multiprofissional de forma próxima e contínua contribui para fortalecer a importância de uma alimentação saudável, variada e sem alérgenos, e seguindo as recomendações nacionais¹⁷.

Um *segundo desafio* consiste em definir o tipo de fórmulas infantil a ser adotada. As mais oferecidas às crianças maiores e menores de 6 meses estão de acordo com as recomendações mais atuais sobre alergia alimentar⁶. Aguiar e cols.¹³ avaliaram 214 crianças assistidas pelo Programa de Avaliação da Indicação e Uso de Fórmulas Infantis Especiais para Alergia à Proteína do Leite de Vaca (PAIUFA), do Estado do Rio Grande do Norte, e relataram que a FEH e FSO foram as mais utilizadas entre menores e maiores de 6 meses de idade, respectivamente. É importante ressaltar que os programas adotam em relação às FEH as versões com e sem lactose, não especificadas no atual consenso de alergia alimentar⁶ e no Protocolo - Alergia à Proteína do Leite de Vaca¹⁰. Na prática clínica os gestores pontuaram que a opção pela fórmula com ou sem lactose realizada pelo médico considera principalmente o comprometimento gastrointestinal, devido à intolerância à lactose que pode ocorrer concomitantemente à alergia ao leite de vaca. A escolha adequada do tipo da fórmula, se for efetiva, contribuirá para redução dos custos, parâmetro este extremamente importante a ser considerado para a incorporação no SUS.

O diagnóstico assertivo de APLV é complexo, pois não existe parâmetro único para identificar se a criança possui ou não esta condição. O diagnóstico preciso deve seguir as etapas: (I) Anamnese e exame físico observando-se sinais, sintomas, frequência, reprodutibilidade e relatos dos pais e cuidadores; (II) Dieta de restrição, para as crianças amamentadas; (III) Testes de determinação de IgE, todavia, este é mais adequado para crianças com reações do tipo I (IgE mediadas) e mistas, e não deve ser o único teste realizado; e (IV) TPO realizado periodicamente de acordo com avaliação médica para verificar aquisição de tolerância oral, desde que realizado em ambiente adequado, com suporte para reações graves e sob supervisão médica⁷.

No TPO a criança é exposta ao alérgeno em condições controladas e sob supervisão médica, os pais devem ser orientados sobre os riscos e procedimentos a serem realizados e o ambiente deve estar preparado para possíveis reações sistêmicas. Dois

gestores entrevistados informaram que o teste é realizado, porém, sem as condições adequadas, o que pode trazer graves riscos aos pacientes assistidos. Para a realização do TPO não há consenso entre os especialistas, visto que o uso das fórmulas com lactose pode provocar sintomas gastrointestinais de intolerância que podem ser confundidos com APLV. O protocolo clínico de diagnóstico para APLV utiliza o leite de vaca ou fórmulas-padrão, preferencialmente sem ou com baixas quantidades de lactose para realização do TPO, a fim de se evitar o aparecimento de sintomas relacionados à intolerância a este açúcar e que possam ser confundidos com alergia. Contudo, alguns especialistas discordam desta exclusão (lactose). Isto implica em um *terceiro desafio* para a implementação deste programa, visto que ainda estão presentes dúvidas por parte dos especialistas de qual tipo de protocolo utilizar para o teste de diagnóstico de APLV, se leite de vaca ou fórmula-padrão sem lactose.

Manter a amamentação é a primeira conduta para reações via leite materno⁶, e caso seja necessário, deverá ser realizada a dieta de exclusão materna como instrumento de diagnóstico e/ou tratamento. Ampliar estratégias de apoio à amamentação é imprescindível, tanto na orientação da dieta de exclusão como no reforço positivo da amamentação para o binômio mãe-bebê, resultando na menor demanda para essas fórmulas. O Brasil é reconhecido mundialmente por possuir políticas e programas de incentivo e proteção ao aleitamento materno, instrumentos estes que apresentam alta capilaridade, como a rede brasileira de Bancos de Leite Humano com seus 224 Bancos de Leite Humano e 212 postos de coleta distribuídos por todas as unidades da Federação¹⁸. Essa *expertise* brasileira deve acompanhar discussões como essa a fim de proteger os lactentes do uso desnecessário de fórmulas e evitar o desmame precoce como resultado de orientações errôneas sobre dieta de exclusão, dentre outros agravos.

A falta de recursos humanos e financeiros foram os principais desafios apontadas pelos gestores para a implantação e execução do programa. Dentre os profissionais que mais podem realizar o diagnóstico assertivo e acompanhamento de crianças na área médica, estão os alergistas/alergologistas, pediatras e gastroenterologistas. Consulta realizada no *site* do Conselho Federal de Medicina mostrou que o Brasil tem 1648 alergistas, dos quais 134 são alergopediatras; 37.736 pediatras e 4.949 gastroenterologistas, dos quais 6 são gastropediatras (CFM, 2022), sendo a maioria concentrada na região Sudeste¹⁹. Segundo o

Conselho Federal de Medicina (CFM) as informações disponíveis no *site* oficial são retiradas do Cadastro Nacional dos Médicos e correspondem aos profissionais que optaram por registrar sua especialidade em um Conselho Regional de Medicina, sendo facultativo ao médico registrar seus títulos de especialista perante seu Conselho, sendo este registro obrigatório somente para fins de propaganda da especialidade.

Vieira e cols. constataram que os pediatras brasileiros têm baixa adesão às diretrizes de manejo das alergias alimentares, o que se torna ainda mais relevante visto que grande parte das crianças com suspeita de APLV e outras alergias alimentares serão tratadas e diagnosticadas por esta especialidade e sem a realização do TPO²⁰. O nutricionista é o profissional responsável por acompanhar o estado nutricional dessas crianças e, de acordo com consulta realizada no *site* no Conselho Federal de Nutrição (CFN), em 2022 o Brasil possuía 187.532 nutricionistas com inscrição ativa, dos quais 89.057 (47,49%) estão concentrados na região Sudeste²¹. A composição de equipes multiprofissionais permite diagnósticos mais assertivos e melhor assistência às crianças com APLV e a seus pais. A contratação de especialistas, bem como o desenvolvimento de ações de educação permanente com os profissionais que assistem diretamente estas crianças permitiria diagnósticos mais assertivos, excluindo-se outras condições de saúde passíveis de serem confundidas com APLV, e orientando sobre alterações comuns às crianças, de acordo com a faixa etária; além do uso de exames clínicos e laboratoriais como ferramentas de apoio ao diagnóstico.

Dentre os desafios apontados pelos gestores dos programas, a falta da contrapartida financeira da União e dos Estados, assim como a ausência de ações de educação permanente com os profissionais de saúde, foram os mais citados, reafirmando a importância da definição de competências entre os entes federativos e a necessidade de não somente contratar profissionais de saúde, mas também de realizar ações que promovam a atualização contínua destes profissionais, resultando em melhor assistência aos usuários, e uso racional de recursos.

Com a emergência da pandemia de COVID-19, os processos educativos sofreram modificações em decorrência do distanciamento social, como o aumento da oferta de cursos a distância e a ampliação de ações envolvendo telemedicina e saúde digital. O uso destas ferramentas, se bem conduzidas, poderá na fase pós-pandêmica ampliar e complementar a

formação de profissionais de saúde, permitindo uma melhor assistência às crianças com APLV, tornando-se um próximo desafio para a melhoria dos programas no país.

Outras sugestões, como aumentar a oferta de exames, realização do TPO, criação de centros de referência e orientação sobre aleitamento materno e dieta de exclusão colaboram para diagnósticos mais precisos. Em adição, aspectos como criação de comissões técnicas multiprofissionais para dialogar com o Poder Judiciário (e consequentemente reduzir a judicialização e o fornecimento de fórmulas não incorporadas ao SUS), construção de indicadores (permanência no programa, custos, etc.), elaboração de relatórios objetivos aos gestores, e aprovação do programa pelo Conselho de Saúde (municipal ou estadual) contribuem para o fortalecimento destes como Programas de Estado mais sólidos e equitativos.

Visando estabelecer um comparativo internacional, realizou-se uma busca nas páginas oficiais dos EUA²², Canadá²³, Inglaterra²⁴ e Alemanha²⁵, e nas bases de dados PubMed e SciELO utilizando as palavras-chave “Milk Hypersensitivity”, “cow's milk allergy”, “Program Evaluation”, “Infant Fórmula”, “Health Services Accessibility” e “Allergy Program”, e observou-se que nestes países não foram identificados nenhum programa semelhante nacional que realizasse essa dispensação de fórmulas infantis especiais para APLV.

O Governo Canadense possui o *Health Canada's Food Allergen Research Program* ²⁶, iniciativa criada na década de 1990 com foco em melhorias regulatórias nas políticas de rotulagem de alérgenos do Canadá e apoio ao desenvolvimento de pesquisas de prevalência de alergias alimentares, intolerâncias e doença celíaca. Na Austrália, uma parceria entre a *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* e a *Allergy & Anaphylaxis Australia*, juntamente com associações de pacientes e outras organizações, resultou no lançamento da *National Allergy Strategy*, que tem por objetivo “melhorar a saúde e a qualidade de vida dos australianos com doenças alérgicas e minimizar a carga das doenças alérgicas sobre os indivíduos, seus cuidadores, serviços de saúde e a comunidade”, sendo a primeira iniciativa mundial com esse enfoque a agregar associações médicas e de pacientes que conseguiu atrair significativo financiamento federal^{27,28}.

Nos Estados Unidos, o *WIC Nutrition Program for Women, Infants, and Children*²⁹ mostrou-se como um programa social que disponibiliza alimentos e fórmu-

las infantil padrão para mulheres, gestantes e crianças até 5 anos de idade em situação de vulnerabilidade; contudo, não há menção à dispensação de fórmulas especiais para APLV.

The Finnish Allergy Program^{30,31} (2008-2018), desenvolvido na Finlândia, foi um programa preventivo para alergias e asma que desenvolveu ações pra melhorar a formação dos profissionais de saúde, campanhas informativas direcionadas à população leiga com uso de redes sociais, para estabelecer contato com pacientes e a rede do programa, resultando, após 10 anos, na redução de 30% nos custos diretos com alergias, 50% menos dietas especiais para alergias alimentares entre pré-escolares, e 45% na incidência de alergias ocupacionais. Comparando ao nosso estudo, três pontos se destacam. O primeiro refere-se à iniciativa adotada pelo programa finlandês para padronização dos testes diagnósticos, ao mesmo tempo em que cerca de 90% dos testes eram realizados em laboratórios padronizados, certificados e auditados, o que conferia mais fidedignidade e menor custo. Iniciativas semelhantes seriam cruciais para uma melhor organização do SUS, que irá diagnosticar, acompanhar e dispensar estas fórmulas especiais. Em segundo lugar, esse programa apresentava metas, com ferramentas e métodos de mensuração de resultados específicos, o que permitiu melhor monitoramento e avaliação. E, por último, o envolvimento dos pacientes e da sociedade civil organizada, especialmente na construção dos materiais de divulgação para profissionais e ao público em geral, permitindo uma comunicação mais efetiva.

Na Finlândia, a maior parte do sistema de saúde é público, sendo que o setor privado atua de forma complementar, com semelhanças em relação ao SUS brasileiro, mas, para uma população significativamente menor (5,5 milhões de finlandeses³⁰ versus 215 milhões de brasileiros³²), e diferenças como o uso de reembolso parcial para compra destas fórmulas e outros produtos hipoalergênicos. A partir de 2006 o Governo finlandês adotou o protocolo de reembolso parcial apenas para aquelas crianças que tinham diagnóstico comprovado por TPO em ambulatório de pediatria, o que resultou em uma redução de 70% no custo³⁰. O protocolo para APLV¹¹ já traz essa previsão da dispensação ser condicionada à realização do TPO, diferindo na questão do reembolso.

A coleta de dados iniciou-se em junho de 2020 e sofreu adaptações em decorrência da pandemia da COVID-19 e suas medidas de enfrentamento emergenciais, como a substituição de entrevistas e visitas

in loco pelo formato digital. Algumas secretarias solicitaram ainda que o projeto tramitasse nos seus respectivos Comitês de Ética, Fundações de Pesquisa ou de forma interna nessas instituições, contudo, devido à pandemia houve atraso nas avaliações, pois eram priorizados os estudos relacionados à COVID-19. Estas limitações, porém, não reduziram a qualidade da coleta de dados e nem na amostra necessária.

Conclusão

O processo de incorporação no Sistema Único de Saúde de três fórmulas infantis para alergia ao leite teve início em 2012, entretanto, 10 anos após o começo das discussões ainda não foi concretizada. Com isso alguns Estados e Municípios motivados pela crescente judicialização decidiram criar programas para organizar esta demanda para FAA, FEH e FSO. A ausência de contrapartida financeira pela União e Estados, a indefinição de orçamento específico do SUS para esta demanda, e a definição de competências ainda vaga vêm provocando os gestores destes programas a estabelecerem protocolos e adotarem estratégias para reduzir esses custos, visto que estes insumos vêm sendo pagos com recursos próprios das secretarias de saúde. Este estudo é o primeiro a ser realizado em nível nacional e de natureza exploratória. Conhecer as experiências vivenciadas pelos gestores dos programas que já dispensam estas fórmulas infantis especiais é imprescindível para entender suas estruturas e a assistência prestada.

Estabelecer a idade de 2 anos como limite para recebimento das fórmulas, promover o acompanhamento multiprofissional destas crianças, discutir com os profissionais e gestores sobre os tipos de fórmulas a serem adotadas, e desenvolver protocolos com foco em diagnósticos mais precisos são desafios que precisam ser observados para que esta incorporação seja mais custo-efetiva e benéfica aos usuários.

O programa *The Finnish Allergy Program*, embora tenha sido planejado para todas as alergias e asma, nos apresenta importantes reflexões para o contexto brasileiro, como: definição de metas e ferramentas de avaliação e monitoramento, olhar atento ao processo de diagnóstico (padronização dos testes diagnósticos e certificação dos locais de realização dos mesmos), formação continuada para os profissionais de saúde, elaboração de campanhas educativas para o público leigo, envolvimento de pacientes e associações nas discussões, e, por fim, o planejamento em longo prazo, visto que esses programas têm grande impacto

social. Estas premissas e metas poderiam ser utilizadas no Brasil, visando o aprimoramento e avanço da efetivação da incorporação destas fórmulas no Sistema Único de Saúde.

Referências

- Sánchez-Borges M, Martin BL, Muraro AM, Wood RA, Agate IO, Ansotegui IJ, et al. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ*. 2018;11:8. (doi: 10.1186/s40413-018-0187-2).
- Shoormasti RS, Fazlollahi MR, Barzegar S, Teymourpour P, Yazdanyar Z, Lebaschi Z, et al. The Most Common Cow's Milk Allergenic Proteins with Respect to Allergic Symptoms in Iranian Patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(2):161-5. PMID: 27090370.
- Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(11):1054-63. doi: 10.1177/0009922816664512. 2016.
- Rangel AHN, Sales DC, Urbano SA, Galvão Júnior JGB, Andrade Neto JC, Macedo CS. Lactose intolerance and cow's milk protein allergy. *Food Sci. Technol (Campinas)*. 2016;36(2):179-87.
- Sánchez-Valverde F, Etayo V, Gil F, Aznal E, Martínez D, Amézqueta A, et al. Factors Associated with the Development of Immune Tolerance in Children with Cow's Milk Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):290-6. doi: 10.1159/000499319.
- Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):7-38.
- Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição - Asbai/Sban. Guia prático de diagnóstico e tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2012;35(6):203-33.
- Solé D, Silva LR, Rosário Filho NA, Sarni ROS. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007 - Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2008;31:64-89.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias J, Heuschkel R, Husby S; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV). 2017. 23 pág.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Alergia à Proteína do Leite de Vaca. 2022. p. 100.
- Patton MQ. Utilization-Focused Evaluation [1978]. Beverly Hills: Sage Publications, 1997. p. 23-24.
- Aguiar ALO, Maranhão CM, Spinell LC, Figueiredo RM, Maia JMC, Gomes RC, et al. Clinical and follow up assessment of children in a program directed at the use of formulas for cow's milk protein allergy. *Revista Paulista de Pediatria [online]*. 2013; 31(2):152-8.
- Pinheiro PARG, Oliveira ACL, Gomes KSG, Mazur CE, Schieferdecker MEM. Programa de atenção nutricional: marco histórico na política pública para pessoas com necessidades alimentares especiais no Município de Curitiba, Paraná. *Demetra*. 2014;9(Supl.1):287-96.
- Oliveira TL, Moraes BA, Salgado LLF. Relactação como possibilidade terapêutica como possibilidade terapêutica na atenção a lactentes com necessidades alimentares especiais. *Demetra*. 2014;9(Supl.1):297-309.
- Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 84.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia Alimentar para Crianças Brasileiras menores de 2 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. p. 265.
- Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Rede BLH em números. Disponível em: https://producao.redeblh.iciet.fiocruz.br/portal_blh/blh_brasil.php. Acessado em: 16/03/2022.
- Conselho Federal de Medicina (CFM). Lista com número de médicos ativos por estado e especialidade. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/busca-medicos/>. Acessado em: 29/10/2022.
- Vieira S, Santos VS, Franco JM, Nascimento-Filho HM, Barbosa K, Lyra-Junior DP, et al. Brazilian pediatricians' adherence to food allergy guidelines-A cross-sectional study. *PloS one*. 2020;15(2), e0229356. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229356>.
- Conselho Federal de Nutricionistas. Estatística: Quadro estatístico 2º trimestre de 2022. Disponível em: <https://www.cfn.org.br/>. Acessado em: 17/10/2022.
- United States of América. Official Guide to Government Information and Services. Disponível em: <https://www.usa.gov/>. Acessado em: 19/10/2022.
- Canada. The Official website of the Government of Canada. Benefits. Family and caregiving benefits. Disponível em: <https://www.canada.ca/en.html>. Acessado em: 19/10/2022.
- United Kingdom. National Health System. Disponível em: <https://www.nhs.uk/>. Acessado em: 19/10/2022.
- Germany. The Federal Government. Disponível em: <https://www.bundesregierung.de/breg-en>. Acessado em: 19/10/2022.
- Canada. Health Canada's Food Allergen Research Program. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/food-allergies-intolerances/food-allergen-research-program.html>. Acessado em: 05/11/2022.
- Vale SL, Said M, Smith J, Joshi P, Richard KS. Loh, Welcome back Kotter-Developing a National Allergy strategy for Australia. *World Allergy Organ J*. 2022;15(11):100706. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100706>.
- National Allergy strategy. Disponível em: <https://nationalallergystrategy.org.au/our-strategy#ach>. Acessado em: 06/11/2022.
- United States of América. WIC - Women, Infants, and Children. Disponível em: <https://www.nutrition.gov/topics/food-security-and-access/food-assistance-programs/wic-women-infants-and-children>. Acessado em: 19/10/2022.
- Haahtela T, Valovirta E, Saarinen K, Jantunen J, Lindström I, Kauppi P; Allergy Program Group (2021). The Finnish Allergy Program 2008-2018: Society-wide proactive program for change of management to mitigate allergy burden. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;148(2):319-26.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.037>.
- Haahtela T, Jantunen J, Saarinen K, Tommila E, Valovirta E, Vasankari T, et al. Managing the allergy and asthma epidemic in 2020s-Lessons from the Finnish experience. *Allergy*. 2022;77(8):2367-80. doi: 10.1111/all.15266.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock&utm_campaign=novo_popclock. Acessado em: 04/11/2022.

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

Correspondência:
Cinthy Vivianne de Souza Rocha-Correia
E-mail: cinthyanutri@unb.br

Risco de exacerbação de asma em adolescentes usuários de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina: uma revisão sistemática e metanálise

Risk of asthma exacerbation in adolescent users of electronic nicotine delivery systems: a systematic review and meta-analysis

Anne Karoline Cardozo da Rocha¹, Andresa Emy Miyawaki¹, Marina Alves Trombini¹, Victória Augusta Cavassim Costa Rosa¹, Raul Cesar Santos Prestes¹, Thamires Bezerra Costa¹, Herberto José Chong-Neto², Marilyn Urrutia-Pereira³, Dirceu Solé⁴, Nelson Augusto Rosário-Filho², Miguel Morita Fernandes-Silva¹, Débora Carla Chong-Silva²

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo investigar a associação entre o uso dos cigarros eletrônicos e doenças pulmonares em adolescentes. Foi realizada uma revisão sistemática na base de dados PubMed. Os termos Mesh incluídos na busca foram “Electronic Nicotine Delivery Systems” e “Lung Diseases” e sinônimos no título e abstract, com o filtro de idade “child: birth - 18 years”, para buscar artigos relacionados ao uso de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares em adolescentes. Os critérios de elegibilidade consistiram em: usuários adolescentes, exposição ao cigarro eletrônico e doença pulmonar como desfecho. Os artigos foram selecionados por uma revisão pareada de maneira independente, primeiramente com a leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura integral dos artigos selecionados, os quais foram analisados pela ferramenta New Castle-Ottawa quanto sua qualidade, e receberam entre 5 e 7 estrelas. Os dados encontrados foram extraídos para a realização da metanálise. Inicialmente foram encontrados 61 artigos, sendo seis considerados elegíveis, todos transversais e com aplicação de questionários. Na metanálise foi encontrada uma associação significativa entre o uso de cigarro eletrônico e exacerbação de asma (OR ajustado 1,44; IC 95% 1,17–1,76). Não foram encontrados estudos que avaliassem a associação do cigarro eletrônico e outras doenças pulmonares, incluindo EVALI (*E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury*), em adolescentes. Na metanálise foi encontrada uma associação significativa entre exacerbações de asma e uso de cigarros eletrônicos em adolescentes com asma crônica e nos previamente hígidos.

Descritores: Asma, adolescente, sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, pneumopatias.

ABSTRACT

This study aims to investigate the association between electronic cigarette use and lung disease in adolescents. A systematic review was conducted in PubMed. We used the MeSH terms “Electronic Nicotine Delivery Systems” and “Lung Diseases” as well as synonyms in the title and abstract, with the age filter “child: birth - 18 years” to search for articles related to electronic cigarette use and lung disease in adolescents. The eligibility criteria consisted of adolescent users and exposure to e-cigarettes that resulted in lung disease. The articles were selected by independent assessment, reading first the titles and abstracts, then the full text of the selected articles. The Newcastle-Ottawa Scale was used to assess study quality, and the included studies received between 5 and 7 stars. Finally, the data were extracted for meta-analysis. Initially, 61 articles were found and 6 were considered eligible, all of which were cross-sectional and applied questionnaires. The meta-analysis found a significant association between electronic cigarette use and asthma exacerbation (adjusted OR 1.44 95% CI 1.17 - 1.76). However, no studies evaluated the association with other lung diseases, including electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury in adolescents. The meta-analysis revealed a significant association between e-cigarette use and asthma exacerbation among adolescents with chronic asthma, as well as among their previously healthy peers.

Keywords: Asthma, adolescent, electronic nicotine delivery systems, lung diseases.

1. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curso de Medicina - Curitiba, PR, Brasil.

2. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica - Curitiba, PR, Brasil.

3. Universidade Federal do Pampa, Curso de Medicina - Uruguaiana, RS, Brasil.

4. Universidade Federal de São Paulo, Serviço de Alergia, Imunologia e Reumatologia, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

Popularmente conhecidos como “cigarros eletrônicos” (*e-cigs*) ou sistema eletrônico de entrega de nicotina (ENDS), os dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina vêm ganhando adeptos desde sua introdução nos Estados Unidos, em 2007¹. Esses dispositivos são constituídos por três componentes: uma bateria, uma bobina de aquecimento e um reservatório contendo o líquido que será aquecido. O e-líquido é, em geral, composto por um solvente (propilenoglicol ou glicerina vegetal), nicotina em doses variadas e, frequentemente, aromatizantes. Por meio do aquecimento, a solução é aerossolizada, sendo então inalada por meio do bocal².

Existe uma especial preocupação sobre estes dispositivos, pois sua divulgação e consequente popularização pode estar atingindo a população não fumante². O uso dos *e-cigs* cresceu substancialmente entre adolescentes e jovens adultos³, devido à ampla divulgação dos dispositivos, especialmente na mídia digital¹. Ao contrário do cigarro convencional, o cigarro eletrônico não realiza combustão. Sendo assim, não produz muitos dos produtos tóxicos gerados pelos cigarros tradicionais¹. Por isso, apesar dos efeitos dos *e-cigs* não estarem bem esclarecidos, alguns estudiosos na área de saúde pública⁴ e apoiadores do produto afirmam que eles seriam uma opção segura ao cigarro comum, além de uma alternativa eficaz aos que tentam parar o tabagismo⁵.

Estudos revelam, no entanto, que os *e-cigs* não são isentos de riscos. Efeitos negativos associados aos cigarros eletrônicos foram demonstrados, como o aumento do estresse oxidativo, diminuição da proliferação celular e dano ao DNA em culturas de células expostas aos aerossóis dos cigarros eletrônicos². Há ainda a preocupação com substâncias cancerígenas conhecidas do tabaco encontradas dentro do vapor da maior parte dos *e-cigs*. O aquecimento do propilenoglicol também gera aldeídos tóxicos, como formaldeído, acetaldeído e acroleína^{2,6}.

Além disso, o vapor de nicotina dos cigarros eletrônicos atinge as vias aéreas da mesma maneira que o cigarro comum, o que os torna igualmente viciantes. Além da dependência, há preocupação com as ações neurocognitivas da nicotina. Entre adolescentes e adultos jovens, os efeitos observados se relacionam principalmente com a redução dos reflexos, déficits de atenção e raciocínio e transtornos de humor¹. Tom Frieden, diretor do *Center for*

Disease Control (CDC), afirma que a adolescência é um período crítico para o desenvolvimento cerebral. A exposição à nicotina em uma idade jovem pode causar danos permanentes ao cérebro, promover o vício e levar ao uso sustentado do tabaco⁷.

Outro fator alarmante relacionado ao uso do cigarro eletrônico, apontado em estudo realizado em 2017 por Soneji e cols., seria o fato destes dispositivos servirem como motivação para iniciação ao tabagismo. Para os usuários de *e-cigs*, esta chance seria de 30,4%, contra apenas 7,9% daqueles que nunca usaram o dispositivo. Esses dados refutam a noção de que os cigarros eletrônicos seriam uma opção na cessação do tabagismo, sendo inclusive um fator de risco para o início deste^{1,8}. Somado a isso, um estudo longitudinal, concentrado na avaliação da população adolescente, mostrou que o uso de cigarros eletrônicos por não fumantes também está associado ao aumento do risco destes tornarem-se fumantes do cigarro comum, mesmo após avaliar status demográficos, psicossociais e fatores de risco⁸.

No Brasil ainda não há dados referentes ao número de jovens usuários de cigarros eletrônicos, mas uma pesquisa conduzida nos Estados Unidos mostrou que o uso desse tipo de dispositivo tem tido um aumento expressivo entre os adolescentes. Segundo a *2014 National Youth Tobacco Survey*, realizada pelo Centro de Controle e Prevenção da FDA, há atualmente 4,6 milhões de estudantes usuários de tabaco, sendo que aproximadamente metade deles (2,4 milhões) reportou fazer uso de *e-cigs*⁹. Ainda segundo a mesma pesquisa, o uso de cigarros eletrônicos por estudantes do ensino médio aumentou aproximadamente 800% de 2011 até 2014⁹.

Quanto ao comércio e a importação de ENDS no Brasil, ambos foram proibidos em 2009¹⁰ pela Anvisa, devido à ausência de conhecimento sobre a segurança e eficácia do produto. No entanto, é possível adquirir cigarros eletrônicos facilmente em vendas eletrônicas (*e-commerce*) e até em lojas de rua, com preços a partir de R\$ 49,00 para os modelos mais simples¹.

O presente estudo busca avaliar a ocorrência de casos de injúria pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos ou *vapping* (*E-cigarette, or Vaping, product use – Associated Lung Injury – EVALI*), bem como, de outras doenças pulmonares em adolescentes.

Método

Fonte de dados e estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, com descritores específicos e sinônimos contidos no título e abstract, de acordo com os termos do *Medical Subject Headings* (MeSH): “*Electronic Nicotine Delivery Systems*”, “*Lung Diseases*”, “*Child*”, “*Pediatrics*”, “*birth – 18 years*”, e suas variações. A estratégia de busca foi feita objetivando-se o período pré-pandêmico, uma vez que a pandemia do novo coronavírus poderia influenciar nestes achados e mereça ser avaliada separadamente. Foram considerados somente artigos em inglês. Não foram usados filtros de busca em relação à data de artigos publicados até 2020.

Seleção dos estudos

Esta revisão sistemática foi feita de acordo com o *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma)¹¹. A seleção dos artigos iniciou com a retirada dos artigos em duplicata e, após, dois avaliadores de maneira independente realizaram primeiro a leitura dos títulos e resumos, e, posteriormente, e em comum acordo, a dupla de avaliadores escolheu os artigos que se enquadravam nos critérios de elegibilidade. Nos casos em que não houve consenso, um terceiro avaliador foi consultado para a tomada de decisão. Em seguida, os artigos previamente selecionados foram lidos na íntegra, e por fim, eram eleitos para a revisão. Os critérios de elegibilidade aplicados foram: usuários adolescentes, exposição ao cigarro eletrônico, e, como desfecho, doença pulmonar.

Processo de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos transversais, randomizados e não randomizados, que apresentaram análises de quadros respiratórios em adolescentes que faziam uso de dispositivos eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS). Foram excluídos os textos não completos e os estudos relacionados ao diagnóstico de outras doenças que não doenças respiratórias. Os artigos que avaliaram outras consequências que não o desfecho respiratório, bem como, aqueles que tratavam de exposição a outros tipos de tabaco que não os ENDS, também foram excluídos.

Extração dos dados

Conforme recomendações do *checklist* Prisma¹¹, dois avaliadores fizeram a extração e análise dos

dados dos artigos selecionados. Dados sobre a autoria, ano da publicação, nacionalidade, desenho do estudo, tamanho da amostra, sexo, faixa etária e outros dados epidemiológicos foram extraídos dos estudos selecionados.

Avaliação da qualidade

A avaliação metodológica dos estudos selecionados foi feita por dois avaliadores independentes, utilizando a ferramenta *New Castle-Ottawa Scale* (NOS)¹² criada e aprimorada para pontuar estudos não randomizados entre zero e nove estrelas quanto a sua qualidade. A NOS pode ser usada como uma lista de verificação ou escala. Foi desenvolvida usando um processo Delphi e posteriormente testada em revisões sistemáticas e depois aprimorada. Contém oito itens, categorizados em três dimensões, incluindo seleção, comparabilidade e, dependendo do tipo de estudo, resultado (estudos de coorte) ou exposição (estudos de caso-controle). Para cada item, uma série de opções de resposta é fornecida. Um sistema de estrelas é usado para permitir uma avaliação semi-quantitativa da qualidade do estudo, de forma que os estudos recebam uma estrela para cada item, se apresentaram suficiente para o item analisado, com exceção do item relacionado à comparabilidade, que permite a atribuição de duas estrelas¹².

Resultados

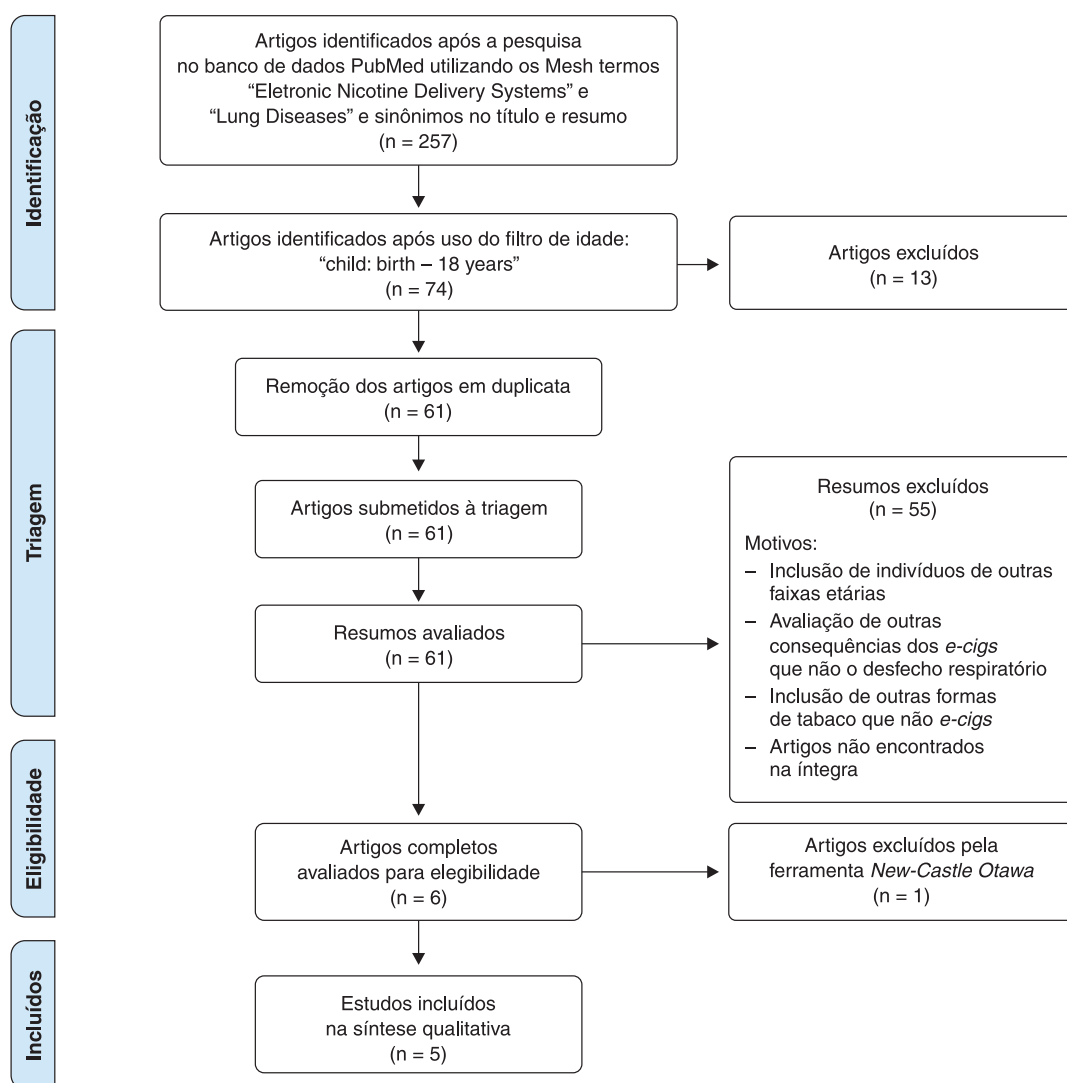
Foram identificados, no total, 257 artigos na busca inicial nas bases de dados, utilizando os descritores “*Electronic Nicotine Delivery Systems*”, “*Lung Diseases*” e somente artigos na língua inglesa. Após a aplicação do filtro para a faixa etária desejada, obteve-se 74 artigos. Após exclusão de 13 artigos que estavam em duplicata, iniciou-se a triagem dos 61 artigos selecionados (Tabela 1).

Todos os artigos foram lidos e analisados na íntegra utilizando o método Prisma¹¹, conforme relatado anteriormente, e 55 artigos foram excluídos da análise final por incluírem indivíduos de outras faixas etárias, por avaliação de outras consequências dos *e-cigs* que não o desfecho respiratório, por incluírem na análise outras formas de tabaco que não *e-cigs* e, em alguns casos, por não estarem disponíveis na íntegra. Diante disso, 6 artigos foram selecionados nesta fase para a análise de elegibilidade após a aplicação da ferramenta *New Castle-Ottawa*¹², a qual pontua estudos não randomizados entre zero e nove estrelas quanto a sua qualidade (Figura 1).

Tabela 1

Descrição dos critérios de inclusão e exclusão utilizados

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos que avaliavam faixa etária até 18 anos	Outro idioma que não o inglês
Estudos que avaliavam o uso dos <i>vappings</i>	Outras faixas etárias avaliadas além das crianças e adolescentes
Artigos que avaliavam os desfechos respiratórios dos usuários	Outras formas de tabaco que não os ENDS
Descrição detalhada do método utilizado	Estudos que avaliavam outros desfechos que não os desfechos respiratórios
	Estudos não publicados na íntegra ou em outro formato (resumos, teses, dissertação)

ENDS = *Electronic Nicotine Delivery Systems*.**Figura 1**

Algoritmo Prisma do processo de seleção dos estudos

Os trabalhos selecionados nesta revisão sistemática receberam entre cinco e sete estrelas, todos transversais e com metodologia de aplicação de questionários, conforme mostrado na Tabela 2.

Um único artigo recebeu cinco estrelas, Bayly (2019)¹³, e, por esse motivo, não foi incluído na metanálise. O estudo de Schweitzer (2017)¹⁴ recebeu seis estrelas, e os demais – Cho (2016)¹⁵, Choi (2016)¹⁶, Kim (2017)¹⁷ e McConnell (2017)¹⁸, receberam sete estrelas.

Os dados encontrados nos 5 artigos que compuseram a amostra final foram extraídos para uma tabela, para posterior realização de uma revisão sistemática e metanálise. A metanálise foi feita a partir da análise de dados na forma de *odds ratio* (OR).

A população informada na maioria dos estudos compreende os adolescentes, de 11 até 18 anos, com a mesma proporção entre o sexo feminino e masculino. Dois dos estudos foram realizados na Coreia do Sul, e o restante nos Estados Unidos, nos estados da Flórida e da Califórnia. Quatro deles avaliaram adolescentes com diagnóstico prévio de asma, enquanto os demais analisaram pessoas saudáveis. Apenas dois questionaram sobre o uso prévio de tabaco, além disso, foram discutidas questões sociodemográficas, como etnia, prática de exercício físicos, nível educacional dos pais, nível socioeconômico e região de residência, em três dos artigos.

O desfecho encontrado nos seis estudos foi a exacerbação da asma em pessoas previamente diagnosticadas com asma, e sintomas de asma em previamente saudáveis.

Na metanálise foi encontrada uma associação significativa entre o uso de cigarro eletrônico e exacerbação de asma (OR ajustado 1,44; IC 95% 1,17-1,76). Cinco dos estudos apresentam relevância estatística, e todos mostraram que o uso do cigarro eletrônico pode exacerbar a asma. Apenas um estudo, de McConnell e cols., ultrapassou a reta vertical no *Forest Plot*, diminuindo sua relevância estatística para a pesquisa em questão (Figura 2).

Discussão

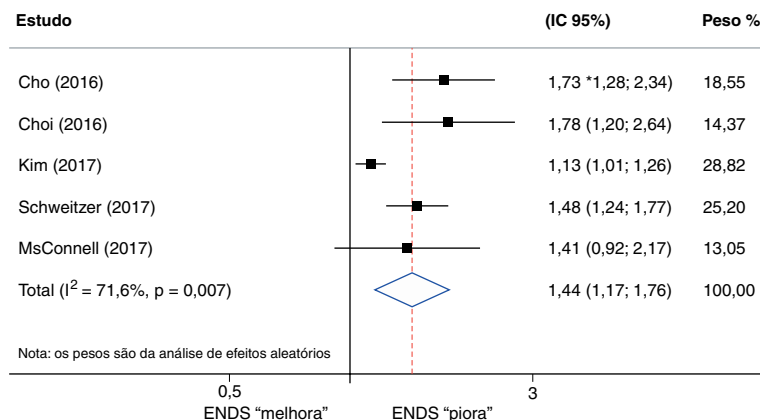
O número de adeptos ao uso de cigarros eletrônicos tem crescido assustadoramente, em particular, entre os jovens do mundo todo¹. Nos Estados Unidos, o uso destes dispositivos vem sendo abordado como um grave problema de saúde pública nos últimos anos^{1,3}. Apesar da ausência de dados epidemiológicos publicados no Brasil e, mesmo diante da proibição da divulgação e comercialização livre destes produtos, é inegável a percepção de que o uso dos *vappings* vem crescendo entre os jovens brasileiros^{10,19,20}.

Uma das explicações aventadas para o crescimento desta adesão é a noção equivocada de que

Tabela 2

Pontuação dos estudos selecionados na ferramenta *New Castle Ottawa*

	Seleção			Comparabilidade		Resultado		
	Representatividade da amostra	Tamanho da amostra	Não respondentes	Apuração da exposição	Comparabilidade	Avaliação do resultado	Teste estatístico	Total (9/9)
McConnell et al., 2017 ¹⁸	★	★	0	★	★★	★	★	7/9
Choi K et al., 2016 ¹⁶	★	★	0	★	★★	★	★	7/9
Cho JH et al., 2016 ¹⁵	★	★	0	★	★★	★	★	7/9
Bayly JE et al., 2019 ¹³	★	★	0	★	0	★	★	5/9
Kim SY et al., 2017 ¹⁷	★	★	0	★	★★	★	★	7/9
Schweitzer RJ et al., 2017 ¹⁴	★	★	0	★	★	★	★	6/9

**Figura 2**

Metanálise das exacerbações de asma e uso dos ENDS (*Electronic Nicotine Delivery Systems*)

esses dispositivos são inofensivos. Além disso, os cigarros eletrônicos têm se tornado sinônimo de aceitação social e ostentação entre adolescentes e adultos jovens^{9,20}.

Apesar dos efeitos dos dispositivos eletrônicos de fumar não estarem bem esclarecidos, sabe-se que é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e doenças pulmonares²¹. Além da dependência química, há ainda a preocupação com as ações deletérias neurocognitivas da nicotina, confirmada produção de substâncias cancerígenas e efeitos sobre o endotélio vascular e consequente impacto sobre as doenças cardiovasculares^{2,6,7,21}.

Comparado com o cigarro industrial, o vapor do cigarro eletrônico atinge da mesma forma as vias aéreas, sendo igualmente viciante^{2,6,7}.

Em relação à ação agressora local ao epitélio respiratório, muitos estudos apontam efeitos inflamatórios específicos e confirmam o prejuízo da resposta imune inata nos pulmões. A exposição aos aromatizantes ENDS resulta na ativação anormal das células epiteliais pulmonares e β -defensinas, disfunção da atividade fagocítica do macrófago, aumento dos níveis de mucina (MUC5AC) e ativação anormal da resposta neutrofílica (NETose)^{22,23}. Os aromatizantes de mentol desregulam a resposta imune inata e podem estar associados a alergias e asma por meio da ativação do potencial receptor transitório da anquirina 1 (TRAP1)²³. Um potencial efeito sobre a microbiota

respiratória dos usuários dos ENDS também tem sido estudada²³.

Mais recentemente, estudos mostrando a associação positiva entre uso dos ENDS e infecções respiratórias virais ganharam destaque. Usuários de cigarros apresentaram consistente alteração na resposta antiviral, com queda na produção de citocinas de defesa (IFN γ , IL6 e IL12p40) quando expostos ao vírus Influenza atenuado, bem como, uma falha no aumento da IgA anti-Influenza nos fumantes, diferindo significativamente do grupo não fumante²⁴.

Esta pesquisa apontou um achado relevante, o risco aumentado de exacerbações de asma em usuários de *e-cigs*, entre asmáticos crônicos, mas também em adolescentes hígidos.

A asma é uma das principais doenças crônicas da infância e adolescência, com crescente prevalência, elevado número de internações e alto custo social²⁵. É um problema mundial de saúde que acomete cerca de 300 milhões de indivíduos. Destes, 20 milhões pertencem ao Brasil, representando uma prevalência de 10% da população. Esse índice aumenta quando se trata de crianças em idade escolar e adolescentes, alcançando até 20% de prevalência²⁵. O impacto negativo da exposição à fumaça do cigarro convencional nos sintomas da asma já foi comprovado, mostrando que crianças e adolescentes asmáticos expostos ao tabagismo passivo têm asma de gravidade moderada, maior necessidade do uso de corticosteroides inalató-

rios e maior frequência de sintomas diurnos quando comparados às crianças livres desta exposição²⁶.

Não é difícil imaginar que, uma vez a asma sendo uma doença que consiste na inflamação das vias aéreas, a exposição ambiental a alérgenos e irritantes como a fumaça do cigarro gere hiper-responsividade, com redução do fluxo ventilatório e consequente exacerbação da doença^{25,26}. O presente estudo mostrou que o vapor aquecido, bem como os produtos gerados pelos *e-cigs* apresentam a mesma capacidade de desencadear a temida exacerbação da asma.

Avaliando o efeito local imediato, estudo mostrou um aumento da resistência total (R5Hz) e das grandes vias aéreas (R20Hz), medidas por meio de oscilometria de impulso (IOS), após o uso por 5 minutos de um cigarro eletrônico, efeito igualmente descrito para o uso de cigarros convencionais, sugerindo uma potencial ação constritora²⁷. O mesmo estudo apontou um aumento significativo do estresse oxidativo do grupo que usou *e-cigs*, comprovado pela redução da fração de óxido nítrico exalado (FENO)²⁷.

A EVALI – Injúria pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos (*E-cigarette, or Vaping, product use – Associated Lung Injury*) não foi encontrada na revisão sistemática realizada quando restringimos a idade para a faixa dos adolescentes.

Mais recentemente, estudos mostrando a associação positiva do uso dos ENDS e testes positivos para a COVID-19, apontou que os jovens usuários de cigarros eletrônicos isoladamente apresentaram 5 vezes mais chance (95% IC: 1,82 e 13,96) de um teste positivo, e quando esse uso é conjunto, de *e-cigs* e cigarros convencionais, esta chance é ainda maior, de quase 7 vezes (95% IC: 1,98 e 24, 55), quando comparado aos jovens não fumantes²⁸.

Os resultados desta revisão e metanálise apontam para um malefício real do uso dos *e-cigs* em adolescentes.

Medidas preventivas que assegurem educação, informação e planos de ação no combate ao uso dos cigarros eletrônicos devem ser adotadas por educadores, profissionais de saúde e gestores, visando interromper a crescente adesão destes dispositivos pelos nossos jovens.

Pediatras e demais profissionais que atendem adolescentes na sua prática diária precisam estar atentos, particularmente na população de asmáticos, desde a investigação do uso dos *e-cigs* durante a anamnese até a orientação firme e precisa sobre os danos que esta prática pode acarretar.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamentos Científicos de Pneumologia Toxicologia e Otorrinolaringologia. Dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina (cigarros eletrônicos e similares): “Lobos em pele de cordeiro?”. Out. 2018 [Internet]. Disponível em: www.sbp.com.br.
2. Sood AK, Kesic MJ, Hernandez ML. Electronic cigarettes: One size does not fit all. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;141(6):1973-82. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.029.
3. Bunnell RE, Agaku IT, Arrazola RA, Apelberg BJ, Caraballo RS, Corey CG, et al. Intentions to smoke cigarettes among never-smoking US middle and high school electronic cigarette users: National Youth Tobacco Survey, 2011-2013. *Nicotine Tob Res*. 2015 Feb;17(2):228-35. doi: 10.1093/ntr/ntu166.
4. Riahi F, Rajkumar S, Yach D. Tobacco smoking and nicotine delivery alternatives: patterns of product use and perceptions in 13 countries. *F1000Res*. 2019 Jan 21;8:80. doi: 10.12688/f1000research.17635.2.
5. Ghosh S, Drummond MB. Electronic cigarettes as smoking cessation tool: are we there? *Curr Opin Pulm Med*. 2017 Mar;23(2):111-116. doi: 10.1097/MCP.0000000000000348.
6. Cobb NK, Sonti R. E-Cigarettes: The Science Behind the Smoke and Mirrors. *Respir Care*. 2016 Aug;61(8):1122-8. doi: 10.4187/respcare.04944.
7. Centers for Disease Control and Prevention. E-cigarette use triples among middle and high school students in just one year [Internet]. 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2015/p0416-E-cigarette-use.html>.
8. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017 Aug 1;171(8):788-797. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1488. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2018 Jan 1;172(1):92-93. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2018 Jan 1;172(1):98. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2020 May 1;174(5):509.
9. US Food & Drug Administration [Internet]. Youth Tobacco Use - Results from the 2014 National Youth Tobacco Survey. Disponível em: http://www.smchd.org/wp-content/uploads/NYTS_YouthTobaccoUse_508.pdf.
10. Cavalcante TM, Szklo AS, Perez CA, Thrasher JF, Szklo M, Ouimet J, et al. Electronic cigarette awareness, use, and perception of harmfulness in Brazil: findings from a country that has strict regulatory requirements. *Cad Saude Publica*. 2017;33(Suppl 3):e00074416.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews. *Ann Intern Med*. 2009;151:264-9.
12. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [Internet], 2008. Disponível em: URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. Acessado em: novembro/2021.
13. Bayly JE, Bernat D, Porter L, Choi K. Secondhand Exposure to Aerosols From Electronic Nicotine Delivery Systems and Asthma Exacerbations Among Youth With Asthma. *Chest*. 2019;155(1):88-93. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.005.
14. Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, Pagano I, Choi K. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev Med*. 2017;105:226-31. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.09.023.
15. Cho JH, Paik SY. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. *PLoS ONE* 11(3):e0151022. doi: 10.1371/journal.pone.0151022.
16. Choi K, Bernat D. E-cigarette use among Florida youth with and without asthma. *Am J Prev Med*. 2016 October;51(4):446-53. doi: 10.1016/j.amepre.2016.03.010.

17. Kim SY, Sim S, Choi HG. Active, passive, and electronic cigarette smoking is associated with asthma in adolescents. *Sci Rep*. 2017;7(1):17789. doi: 10.1038/s41598-017-17958-y.
18. MacConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, Urman R, Hong H, Unger J, et al. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. *J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):1043-9. doi: 10.1164/rccm.201604-0804OC.
19. Brasil - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [Internet]. Painel Debate Dispositivos Eletrônicos para Fumar. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/painel-debate-dispositivos-eletronicos-para-fumar>. Acessado em: novembro/2021.
20. O Globo [Internet]. Usuários driblam proibição de venda de cigarro eletrônico no Brasil. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/sociedade/saude/usuarios-driblam-proibicao-de-venda-de-cigarro-eletronico-no-brasil-16182500>. Acessado em: novembro/2021.
21. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020 Nov 1;41(41):4057-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
22. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, Ford AA, Abdelwahab S, Rebuli ME, et al. E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):492-501. doi: 10.1164/rccm.201708-1590OC.
23. Quinones Tavares Z, Li D, Croft DP, Gill SR, Ossip DJ, Rahman I. The Interplay Between Respiratory Microbiota and Innate Immunity in Flavor E-Cigarette Vaping Induced Lung Dysfunction. *Front Microbiol*. 2020;11:589501. doi: 10.3389/fmicb.2020.589501.
24. Rebuli ME, Glista-Baker E, Hoffman JR, Duffney PF, Robinette C, Speen AM, et al. Electronic-Cigarette Use Alters Nasal Mucosal Immune Response to Live-attenuated Influenza Virus. A Clinical Trial. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64(1):126-37. doi: 10.1165/rcmb.2020-0164OC.
25. Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021 – update. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>. Acessado em: novembro/2021.
26. Pilato EL, Filla TFL, Couto LC, Rosário CS, Neto HJC, Riedi CA, et al. Impacto do tabagismo passivo nos sintomas da asma na infância. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(2):190-7.
27. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*. 2012;141(6):1400-6. doi: 10.1378/chest.11-2443.
28. Gaiha SM, Cheng J, Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19. *J Adolesc Health*. 2020;67(4):519-23. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.07.002.

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

Correspondência:
Débora Carla Chong-Silva
E-mail: debchong@uol.com.br

Comparative effects of aerobic, combined, and intermittent exercise in children and adolescents with asthma: a systematic review

Efeitos comparativos dos exercícios aeróbicos, combinados e intermitentes em crianças e adolescentes com asma: uma revisão sistemática

Denise Lautenschleger Fischer¹, Kamila de Lima Souza¹, Mauro Henrique Moraes Vargas¹

ABSTRACT

Asthma is a chronic disease with a heterogeneous pathogenesis and etiology. Inflammation is considered one of the main triggers of bronchospasm and airway obstruction, which lead to clinical manifestations. Exercise is encouraged as a way to avoid cardiovascular, musculoskeletal, and psychosocial disorders and help control the disease. Our objective was to analyze the comparative effects of aerobic, combined (resistance and aerobic), and intermittent exercise on the functional capacity, lung function, and quality of life of children and adolescents with asthma, as well as to identify the relationship between exercise, other functional parameters, and inflammatory components characteristic of asthma. This was a systematic review of randomized clinical trials involving asthmatic populations aged between 6 and 17 years. PEDro, Lilacs, PubMed, and Cochrane Library/Central were searched for studies published in the last 10 years in English or Portuguese. We identified 8136 references, of which only 3 met the eligibility criteria. Considering the intervention time, aerobic exercise showed better functional capacity results. Regarding the common parameters used to assess lung function, intermittent exercise was the only type to result in significant change. Regarding quality of life, intermittent exercise had superior results, while combined exercise stood out for musculoskeletal improvement. Exercise can be a good non-pharmacological strategy for reducing the consequences of this pathology.

Keywords: Asthma, exercise, child, adolescent.

RESUMO

A asma é uma doença crônica, com patogênese e etiologia heterogêneas. Considera-se o quadro inflamatório como um dos principais desencadeantes do broncoespasmo e obstrução das vias aéreas, os quais levam às manifestações clínicas. Sugere-se que os exercícios físicos sejam uma terapêutica importante para evitar distúrbios cardiovasculares, musculoesqueléticos e psicossociais, e ajudar no controle da doença. O objetivo deste estudo é analisar os efeitos comparativos dos exercícios físicos aeróbicos, combinados (resistência e aeróbico) e intermitentes na capacidade funcional, função pulmonar e qualidade de vida das crianças e adolescentes com asma, identificando também as possíveis relações dos exercícios com outros parâmetros funcionais e componentes inflamatórios característicos da asma. As fontes de buscas utilizadas foram PEDro, LILACS, PubMed e Cochrane Library/Central, dos quais selecionou-se apenas ensaios clínicos randomizados, em crianças e adolescentes com o diagnóstico de asma, com idade entre 6 e 17 anos, publicados nos últimos dez anos, nas línguas inglesa e portuguesa. Foram identificadas 8.136 referências, sendo que destas, apenas três preencheram os critérios de inclusão. Considerando o tempo de intervenção, o exercício aeróbico apresentou melhores resultados referente à capacidade funcional. Em relação ao parâmetro comum utilizado para avaliar a função pulmonar, o exercício intermitente foi o único a obter alterações significativas. Quanto à qualidade de vida, o exercício intermitente obteve resultados superiores, e os exercícios combinados destacam-se pela melhora musculoesquelética. A prática de exercícios físicos pode ser uma boa estratégia, não farmacológica, para reduzir as consequências desta patologia.

Descritores: Asma, exercício físico, criança, adolescente.

1. Faculdade CNEC Santo Ângelo, Fisioterapia - Santo Ângelo, RS, Brazil.

Submitted: 03/31/2022, accepted: 12/14/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):49-59.

Introduction

Asthma, a chronic non-communicable disease, is common in children and adults. Its main manifestation is respiratory symptoms, such as wheezing, coughing, dyspnea, and chest tightness. These result from an inflammatory condition that leads to bronchospasm and airway obstruction.¹⁻⁴ Nevertheless, asthma has a heterogeneous pathogenesis and etiology that can result in different clinical presentations.^{1,2,5}

The allergic (atopic) form is commonly diagnosed in childhood and may be associated with individual susceptibility or genetic or environmental factors. On the other hand, non-allergic (non-atopic) asthma is often associated with later diagnosis, generally after 40 years of age, and may be persistent or intermittent. Viral infections of the respiratory system, low temperatures, and physical activity can initiate both forms of crisis, but exposure to allergens is only associated with the allergic form.⁶⁻¹⁰

In the allergic form, dendritic cells can initiate an immune response, processing and presenting an antigen to type 2 helper T cells, which induces production of interleukins (IL-4, IL-5, IL-13).^{2,5,10-12} These cytokines regulate other receptors and stimulate the production of eosinophils, mast cells, and basophils. The inflammatory condition can be mediated by histamines, prostaglandins, and leukotrienes, which trigger greater smooth muscle contractility, vascular congestion, and infiltration, obstructing the airflow.⁴ In the non-allergic form, innate lymphoid cells stimulate the production of interleukins, and the process results from epithelial damage by pollutants or microorganisms, such as viruses.^{5,9}

The relationship between a persistent inflammatory condition, oxidative stress, and reactive oxygen species is an important pathophysiological component, whose role in the activation of inflammatory mediators of the immune system produces greater reactivity of the respiratory system, lipid peroxidation, and increased vascular permeability.^{10,15-18}

Among children, asthma is more prevalent in boys, but this changes in adolescence, with an increasing prevalence in girls.^{7,19} Disease severity can be classified as persistent (41%), periodic (38%), or in remission (21%).⁵ In 2015 the asthma prevalence in Brazil among 5- to 19-year-olds was 16%, while in 2020 there were an estimated 15,406 hospitalizations due to crises, costing a total of BRL 9,385,208.68.²⁰ Thus, asthma must be considered a public health problem, since it is responsible for many

hospitalizations each year, whose expense impacts the health care system.^{7,19,21,22}

Diagnosis should be based on clinical findings. Symptoms and their inflammatory characteristics should be correlated with their frequency, as well as symptomatic response to specific medications. Lung function testing contributes to diagnosis, verifying limitations in expiratory airflow. These limitations are associated with a lower than expected ratio between forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity according to sex, age, race, and height.²²⁻²⁴

For preschool-aged children, diagnostic confirmation can involve greater challenges due to heterogeneous inflammatory conditions associated with other pathologies and difficulty performing the lung function test. In this age group, it is still common to find an absence of symptoms for 1 year (remission), 5 years, or normal spirometry values.²⁵⁻²⁷

Exercise-induced bronchoconstriction due to bronchial hyperresponsiveness may be the only symptom in some individuals.²⁸⁻³⁰ An increased sensation of dyspnea during exercise may be one reason why asthma patients avoid it, which could also be associated with the patient's condition at rest. However, a sedentary lifestyle can trigger a vicious cycle in which cardiovascular and musculoskeletal disorders are associated with lung impairment. Thus, prolonged inactivity can aggravate the patient's baseline condition.³¹⁻³³

In the pediatric population, asthma can lead to functional and social impairment, which, when persistent, affect their adult lives. Exercise has been suggested as an important non-pharmacological therapy for controlling the disease, improving functional capacity, lung function, and quality of life. Correct prescription of exercise intensity, frequency, and duration can directly influence the results.³⁴⁻³⁸ One study demonstrated that an exercise program reduces bronchial hyperresponsiveness and the concentration of some pro-inflammatory biomarkers, contributing to lower exacerbation and improved quality of life through better clinical control.³⁹ The changes triggered by this pathology and its prevalence make the topic relevant.

The present study aimed to analyze the comparative effects of aerobic, combined (resistance and aerobic), and intermittent exercise on functional capacity, lung function, and quality of life in children and adolescents, in addition to identifying relationships between exercise

and other functional parameters and inflammatory components characteristic of asthma.

Methods

Protocol and registration

This systematic review was registered in the international prospective register of systematic reviews (number CRD42021252567) and was conducted according to Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses⁴⁰ and Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁴¹ guidelines.

Eligibility criteria

The inclusion criteria were randomized clinical trials of children and adolescents (aged 6 to 17 years) diagnosed with asthma that were published in English or Portuguese the last 10 years. The exclusion criteria were protocols for randomized clinical trials, trials without a control group or a control group who did not receive usual care, trials with adults, exclusive comparisons between medication types, comparisons between medication and exercise-induced bronchoconstriction, and duplicate publications.

Searches were performed in the Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Lilacs (Bireme/BVS), PubMed (MEDLINE), and Cochrane Library/Central, with the final search occurring on May 15, 2021. To guide the searches, a PICO question was developed: population (children and adolescents diagnosed with asthma), intervention (aerobic, combined, and intermittent physical exercise), comparisons (control group), and outcomes (functional capacity, lung function, quality of life). The search strategy for PubMed (MEDLINE) was as follows:

Population: "Asthma" [Mesh] OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial".

Intervention: "Exercise" [Mesh] OR "Exercises" OR "Physical Activity" OR "Activities, Physical" OR "Activity, Physical" OR "Physical Activities" OR "Exercise, Physical" OR "Exercises, Physical" OR "Physical Exercise" OR "Physical Exercises" OR "Acute Exercise" OR "Acute Exercises" OR "Exercise, Acute" OR "Exercises, Acute" OR "Exercise, Isometric" OR "Exercises, Isometric" OR "Isometric Exercises" OR "Isometric Exercise" OR "Exercise, Aerobic" OR "Aerobic Exercise" OR "Aerobic Exercises" OR "Exercises, Aerobic" OR "Exercise Trainings" OR

"Training, Exercise" OR "Trainings, Exercise" OR "Circuit-Based Exercise" [Mesh] OR "Circuit Based Exercise" OR "Circuit-Based Exercises" OR "Exercise, Circuit-Based" OR "Exercises, Circuit-Based" OR "Circuit Training" OR "Training, Circuit" OR "Resistance Training" [Mesh] OR "Training, Resistance" OR "Strength Training" OR "Training, Strength" OR "Weight-Lifting Strengthening Program" OR "Strengthening Program, Weight-Lifting" OR "Strengthening Programs, Weight-Lifting" OR "Weight Lifting Strengthening Program" OR "Weight-Lifting Strengthening Programs" OR "Weight-Lifting Exercise Program" OR "Exercise Program, Weight-Lifting" OR "Exercise Programs, Weight-Lifting" OR "Weight Lifting Exercise Program" OR "Weight-Lifting Exercise Programs" OR "Weight-Bearing Strengthening Program" OR "Weight-Bearing Strengthening Program" OR "Strengthening Program, Weight-Bearing" OR "Strengthening Programs, Weight-Bearing" OR "Weight Bearing Strengthening Program" OR "Weight-Bearing Strengthening Programs" OR "Weight-Bearing Exercise Program" OR "Exercise Program, Weight-Bearing" OR "Exercise Programs, Weight-Bearing" OR "Weight Bearing Exercise Program" OR "Weight-Bearing Exercise Programs" OR "High-Intensity Interval Training" [Mesh] OR "High Intensity Interval Training" OR "High-Intensity Interval Trainings" OR "Interval Training, High-Intensity" OR "Interval Training, High-Intensity" OR "Training, High-Intensity Interval" OR "Trainings, High-Intensity Interval" OR "High-Intensity Intermittent Exercise" OR "Exercise, High-Intensity Intermittent" OR "Exercises, High-Intensity Intermittent" OR "High-Intensity Intermittent Exercises" OR "Sprint Interval Training" OR "Sprint Interval Trainings"

Comparisons: randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])

Outcomes: outcomes were not included in the searches to expand the findings.

In the other databases, terms corresponding to the MeSH terms were used: "Asthma", "Aerobic Exercise",

“Circuit Training”, “Resistance Training” and “High-Intensity Intermittent Exercise”.

Data analysis and extraction

The articles were initially analyzed in EndNote to exclude duplicate references. Language, year, and study type filters were then applied. The titles and abstracts of the remaining articles were read, and those meeting the eligibility criteria were analyzed in full. The process was performed by 2 independent and blinded reviewers. Disagreements were resolved by consensus, or when necessary, a third reviewer. The data were extracted using a form filled out by independent and blinded reviewers. Data synthesis was performed qualitatively, using a comparative table for the results.

Risk of bias

Methodological quality was assessed according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁴¹: random sequence generation, allocation concealment, participant and personnel blinding, outcome evaluation blinding, incomplete outcome data, selective reporting, and others sources of bias. Studies were classified as high, unclear, or low risk of bias. Study quality was assessed independently by 2 blinded reviewers.

Results

Study selection

The electronic database search identified 8,136 records, of which only 3 met the inclusion criteria. The search method is shown in the inclusion flowchart (Figure 1), as are the methodological criteria used to exclude certain studies.

Study characteristics

The aggregate sample of the included articles was 185 participants (93 interventions and 92 controls). The mean age in the control and intervention groups was 11 years. The sample sizes ranged from 27 to 105 individuals. In all 3 studies, the control group received usual care. Two of the studies scored 642.43 and the other scored 544 on the PEDro scale (Table 1).

Two studies^{42,44} used Global Initiative for Asthma criteria to classify asthma, while the other did not specify which criteria were used.⁴³ Two studies classified disease severity from mild to severe^{42,43}

and the other as controlled to uncontrolled.⁴⁴ The participants showed moderate and severe,⁴² controlled and partially controlled,⁴⁴ and mild and moderate asthma.⁴³ The baseline FEV₁ obtained through spirometry in 1 study⁴² was 1.81 (SD, 0.58) in the control group and 1.96 (SD, 0.62) in the intervention group ($p = 0.546$). In another study,⁴³ the control group value was 1.91 (0.95), while the intervention group value was 2.44 (0.55) ($p = 0.072$). FEV₁ in the third study⁴⁴ was 1.53 (0.79) in the control group and 1.33 (0.54) in the intervention group ($p = \text{not significant}$). Lack of exacerbation or change in medication was a criterion in all 3 studies, and 2 (66.7%) specified which medications were used (Table 2).

The applied techniques included aerobic training ($n = 1$), intermittent training ($n = 1$), and a combined exercise program ($n = 1$). All of the studies evaluated functional capacity, lung function, and quality of life outcomes in children and adolescents with asthma. In addition to these outcomes, 1 study assessed inflammatory component and respiratory muscle strength,⁴² 1 study assessed body composition,⁴⁴ and 2 studies assessed the control and perception of asthma^{42,43} (Table 3).

Synthesis of the results

In the study involving aerobic training,⁴² no significant differences were found in spirometric variables, such as FEV₁ and forced vital capacity. Increased peak expiratory flow (PEF), improved functional capacity, and improved quality of life were found in the exercise group. Since there were no changes in plasma cytokines produced by Th1, Th2 and Th17, there was no improvement in inflammatory component. The sensation of dyspnea at the end of the protocol was significantly better in the intervention group (0.7 [SD, 0.3]; $p < 0.01$) than the control group (3.2 [SD, 0.3]; $p < 0.01$).

Significant changes were found in all analyzed parameters in the intermittent training intervention protocol.⁴⁴ Unlike the study that used aerobic intervention,⁴² the one involving intermittent exercise⁴⁴ found increased FEV₁. BMI in the intervention group reduced from 19.69 kg/m² ($p = 0.049$) to 17.49 kg/m² ($p < 0.001$) after the program, while that of the control group did not improve. Another significant result that demonstrates the influence of exercise on the cardiorespiratory system was heart rate, which reduced from 141.26 bpm to 115.16 bpm ($p < 0.001$)

after the program in the intervention group. Perceived exertion (Borg scale) reduced from 5.15 to 0.73 ($p < 0.001$) after the program in the intervention group.

Using combined exercise, one study found improved lung function, ie, decreased ventilatory

equivalent for oxygen (VE/VO_2 ratio) and an increase in peak oxygen consumption (VO_2 peak)⁴³. Regarding resistance exercise, muscle strength improved from 80% to 92% in the intervention group and from 41% to 62% in the control group. The results are shown in Table 4.

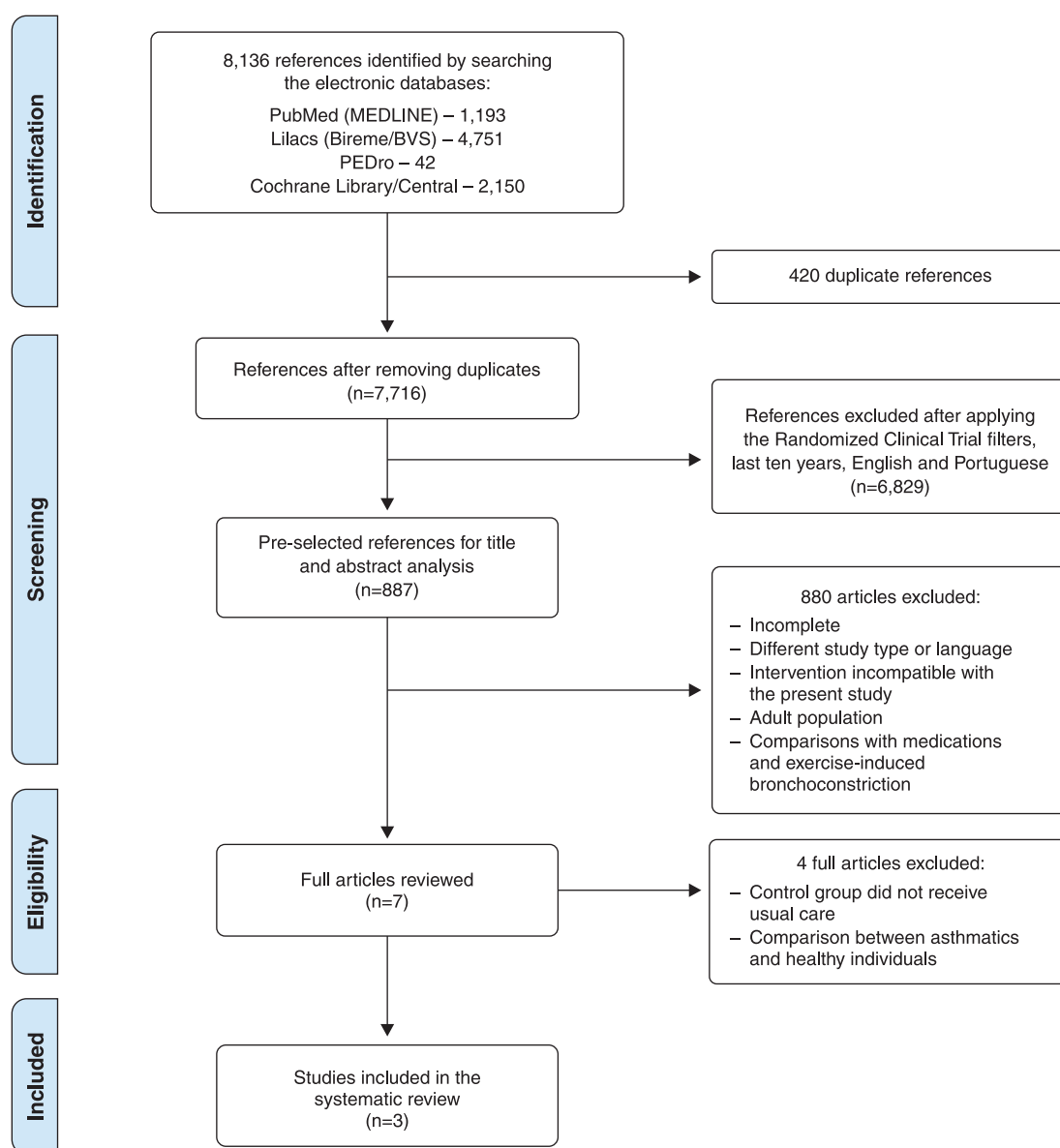


Figure 1
Flowchart of studies

Table 1

Characteristics of the included studies

Author/year	Number of participants	Mean age	Control group Characteristics	Clinical Trial Registration	PEDro score
Andrade et al., 2014	CG (n=17) IG (n=10)	CG (11.4 ± 2.3) IG (11.7 ± 2.3)	Usual routine	NCT0192052	6/10
Latorre-Román et al., 2014	CG (n=47) IG (n=58)	CG (11.51 ± 1.42) IG (11.55 ± 1.01)	Usual care	X	5/10
Sanz-Santiago et al., 2020	CG (n=28) IG (n=25)	CG (11.1 ± 2.9) IG (12.1 ± 2.1)	Clinical guideline routine	NCT02693301	6/10

CG = Control Group, IG = Intervention Group.

Table 2

Classification of disease and medications used in the included studies

Study	Classification	Severity	Pulmonary function	Medications
Andrade et al., 2014	GINA	Moderate GC: 16 GI: 9 Severe GC: 1 GI: 1	FEV ₁ (l) CG: 1.81 (0.58) IG: 1.96 (0.62)	Inhaled corticosteroids Long-acting beta-2 agonist
Latorre-Román et al., 2014	GINA	Controlled GC: 57,4% GI: 58,6% Partial controlled GC: 42,6% GI: 41,4,6%	FEV ₁ (l) CG: 1.53 (0.79) IG: 1.33 (0.54)	X
Sanz-Santiago et al., 2020	X	Mild to moderate	FEV ₁ (l) CG: 1.91 (0.95) IG: 2.44 (0.55)	Inhaled corticosteroids Long-acting beta-2 agonist Leukotriene receptor antagonists Oral corticosteroids Omalizumab

CG = Control Group, IG = Intervention Group, FEV₁(l) = Forced expiratory volume in one second (liters).

Risk of bias

The risk of bias in each study (Table 5) and the risk of bias across studies (Figure 2) were determined according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.⁴¹

Discussion

The consensus of the included studies was that asthma symptoms and fear of shortness of breath in asthmatic children, in addition to related psychosocial aspects, can lead to low exercise tolerance and result in sedentarism, which directly influences cardiorespiratory fitness and peripheral muscle.

Hence, exercise has the potential to improve symptoms and exacerbation, lung and cardiovascular function, and quality of life. However, 2 studies^{42,43} reported difficulties correlating the influence of exercise on inflammatory parameters, peripheral muscle strength, and lung function, and determining whether the results occurred in isolation or were associated, in a cause-consequence relationship.

In 1 study,⁴⁴ the authors stated that exercises which help cardiopulmonary function and lower limb muscle strength should be prioritized in training protocols. High-intensity exercise resulted in greater gains than low-intensity exercises, but a combination of these (intermittent) was recommended because

Table 3

Intervention protocols and main outcomes

Study	Intervention	Duration	Frequency	Intensity	Session time	Outcomes
Andrade et al., 2014	Supervised aerobic training on an electric treadmill	6 weeks	3 times a week	Warm up and cool down (40%-50% of maximum heart rate) Exercise (70%-80%)	10 min of warm up, 20 min of training (first and second week), 30 min of training (third to sixth week), 5 min of cool down	Inflammatory component, functional capacity, respiratory muscle strength, quality of life, and symptom perception
Latorre-Román et al., 2014	Supervised intermittent exercise (alternating low and high intensity)	12 weeks	3 times a week	Borg scale 0 to 10 (low intensity to high intensity)	10 min of warm up, 40 min of exercise alternating strength, aerobic and anaerobic, 10 min of cool down	Lung function, functional capacity, body composition, and quality of life
Sanz-Santiago et al., 2020	Supervised combined exercise (resistance and aerobic)	12 weeks	3 times a week	The workload for each session corresponded to HR at the first ventilatory threshold. For resistance exercises, initially 40% of 5-RM was performed, progressing to 60%	10 min of warm up on a cycle ergometer, 20 to 40 min training on a cycle ergometer, resistance exercise (approximately 20 s each set)	Cardiorespiratory capacity, muscle strength, lung function, of aerobic quality of life, asthma control, and functional capacity

Table 4

Comparisons of lung function, functional capacity and quality of life variables

Study	Lung function	Functional capacity	Quality of life
Andrade et al., 2014	PEF reduced by 20.6 L/min in the CG and increased by 34.5 L/min in the IG Increased respiratory muscle strength only in the IG (22.6 cmH ₂ O MIP and 21 cmH ₂ O MEP) No significant differences in FEV ₁ or FVC between groups	6MWT: 99.7 m increase in the IG; no change in the CG	PAQLQ: IG increased 1.2 (p<0.001); CG decreased 0.1 (p=0.642)
Latorre-Román et al., 2014	PEF: mean pre-intervention value 0.84 L/s increased to 1.56 L/s post-intervention in IG FEV ₁ increased by 1.22 L in the IG	6MWT: 176.49 m increase in the IG	PAQLQ: IG increased 2.51 (p<0.001)
Sanz-Santiago et al., 2020	Increased VO ₂ peak and reduced VE/VO ₂ No significant differences in FEV ₁ or FVC between groups	Treadmill test: IG duration increased compared to the CG No significant differences were found in the functional tests (agility walking and in stairs)	No significant differences were found in either group

CG = Control Group, IG = Intervention Group, FEV₁ = Forced expiratory volume in one second, PEF = peak expiratory flow, VE/VO₂ = Ventilatory Equivalents for Oxygen, VO₂ peak = peak oxygen consumption, HR = heart rate, 6MWT = 6 Minute Walk Test, FVC = Forced vital capacity, PAQLQ = Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, MIP = Maximal inspiratory pressure, MEP = Maximal expiratory pressure.

it provides a tolerable training load for beginners. Another study⁴³ suggested that associating aerobic and resistance exercises would be the best treatment strategy for improving cardiorespiratory and muscle function. However, adequate volume and different exercise modalities are necessary. One study⁴² found that aerobic exercise alone led to improved functional capacity, but presented variable results in terms of quality of life and inflammatory component.

Regarding intervention time, the aerobic training protocol⁴² showed better PEF results, with a mean difference of 0.575 liters/second, compared to the intermittent training study,⁴⁴ whose mean difference

was 0.72 liters/second. The aerobic exercise group⁴² also had better results in the 6-minute walk test than the intermittent intervention group.⁴⁴ Considering quality of life, intermittent training⁴⁴ led to better results than aerobic⁴² or combined exercise.⁴³ The intermittent training protocol⁴⁴ was the only one that led to a significant change in FEV₁, an outcome common to all studies. Other parameters could not be compared, due to measurement differences or lack of certain outcomes.

One limitation of this review was the fact that only 3 studies were included, resulting in a small sample size. We also point out the scarcity of studies

Table 5

Risk of bias in each included study

Study	Random sequence generation	Allocation sequence concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
Andrade et al., 2014	Low	Low	Low	High	Low	Low	Low
Latorre-Román et al., 2014	Low	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low
Sanz-Santiago et al., 2020	Low	Low	Unclear	High	Low	Low	Low

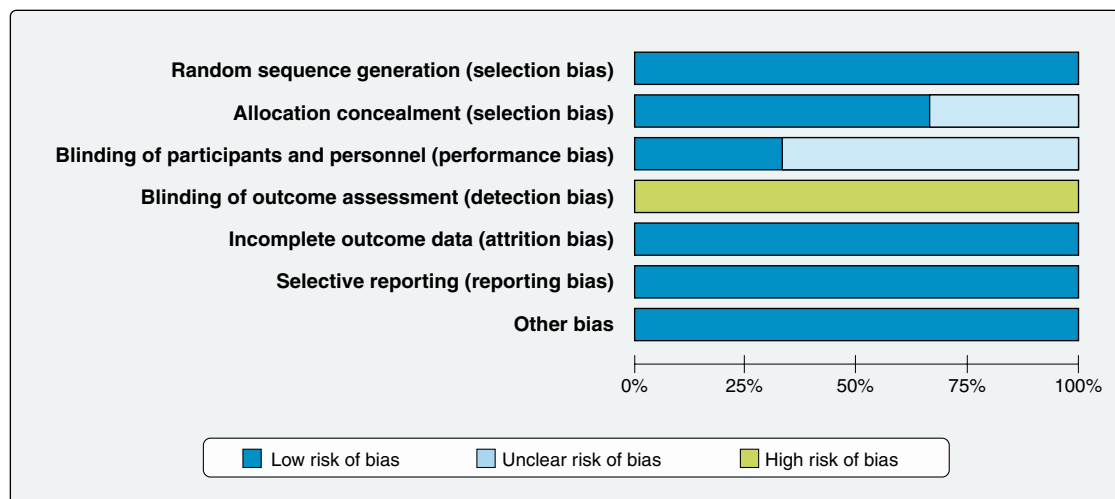
Low = study has the least bias, and results are considered valid.

Unclear = study may be missing information, making it difficult to assess limitations and potential problems.

High = rating indicates significant bias that may invalidate the results (at least one-half of the individual quality items are rated high risk or unclear risk).

on asthmatic individuals in this age group that involve aerobic, intermittent, or combined exercise interventions. Our search for adequate methodological quality can partially explain the limitation. The results

of the included studies may have been influenced by small samples,⁴² outcome measurement methods,⁴² intervention duration,⁴² disease severity,⁴³ and lack of certain outcomes.^{43,44}

**Figure 2**

Risk of bias across studies

Conclusion

Asthma leads to biopsychosocial damage. However, exercise can be a good non-pharmacological strategy for reducing the consequences of this pathology. Aerobic exercise led to better PEF and respiratory muscle strength, intermittent exercise led to better FEV₁ and PEF, and both improved functional capacity and quality of life. Combined exercise improved musculoskeletal, VO₂ peak, and cardiopulmonary exercise test results.

Increased methodological rigor and standardized outcome analysis is necessary to increase reproducibility for comparing different types of exercise. New studies are needed to correlate PEF with respiratory muscle strength in intermittent and combined exercise. Further research can help clarify the relationship between exercise and the inflammatory component of asthma, as well as its influence on lung function, functional capacity, quality of life, and reported symptoms.

References

- Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Sep;5 Suppl 1:S2-6. doi: 10.1002/alr.21609.
- Patel SJ, Teach SJ. Asthma. *Pediatr Rev*. 2019;40(11):549-67. doi: 10.1542/pir.2018-0282.
- Sockrider M, Fussner L. What is asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(9):25-6. doi: 10.1164/rccm.2020P25
- Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):551-69. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8.
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783-800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
- Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov 1;40(6):385-388. doi: 10.2500/aap.2019.40.4253.
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246. doi: 10.3389/fped.2019.00246.
- Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FE-H. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med*. 2019;149:16-22. doi: 10.1016/j.rmed.2019.01.014.
- Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020 Feb;42(1):5-15. doi: 10.1007/s00281-020-00785-1.
- Fang L, Sun Q, Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):757. doi: 10.3390/ijms21030757.
- Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic endotypes and phenotypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):429-40. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008.
- Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65. doi: 10.1038/nri3786.
- Van Hulst G, Batugedara HM, Jorssen J, Louis R, Bureau F, Desmet CJ. Eosinophil diversity in asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113963. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113963.
- Radermecker C, Louis R, Bureau F, Marichal T. Role of neutrophils in allergic asthma. *Curr Opin Immunol*. 2018;54:28-34. doi: 10.1016/j.coi.2018.05.006.
- Sahiner UM, Birben E, Erzurum S, Sackesen C, Kalayci Ö. Oxidative stress in asthma: Part of the puzzle. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(8):789-800. doi: 10.1111/pai.12965.
- Jesenak M, Zelieskova M, Babusikova E. Oxidative stress and bronchial asthma in children – causes or consequences? *Front Pediatr*. 2017;5:162. doi: 10.3389/fped.2017.00162.
- De Groot LE, Piñeros YSS, Bal SM, Van De Pol MA, Hamann J, Sterk PJ, et al. Do eosinophils contribute to oxidative stress in mild asthma? *Clin Exp Allergy*. 2019;49(6):929. doi: 10.1111/cea.13389.
- Kleniewska P, Pawliczak R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:100-8. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.066.
- Marques GÁ, Wendt A, Wehrmeister FC. Temporal evolution of and factors associated with asthma and wheezing in schoolchildren in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45. doi: 10.1590/1806-3713/e20180138.
- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de informática do SUS: DATASUS: Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnw/niuf.def>.
- Rehman A, Amin F, Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(12):1823-7.
- Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin AS, Cerci A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2020. *J Bras Pneumol*. 2020 Mar 2;46(1):e20190307. doi: 10.1590/1806-3713/e20190307.
- Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux P-O, Clarenbach C, Eich-Wanger C, Meyer F, et al. Diagnosis and management of asthma – the swiss guidelines. *Respiration*. 2018;95(5):364-80. doi: 10.1159/000486797.
- Dos Reis AP, Machado JAN. Biomarcadores e imunobiológicos na asma. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(4):405-15. doi: 10.5935/2526-5393.20180054.
- Bakirtas A. Diagnostic challenges of childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):27-33. doi: 10.1097/MCP.0000000000000338.
- Moral L, Vizmanos G, Torres-Borrego J, Praena-Crespo M, Tortajada-Girbés M, Pellegrini F, et al. Asthma diagnosis in infants and preschool children: a systematic review of clinical guidelines. *Allergol Immunopathol*. 2019;47(2):107-21. doi: 10.1016/j.aller.2018.05.002.
- Yang C, Gaffin J, Radhakrishnan D. Question 3: Can we diagnose asthma in children under the age of 5 years? *Paediatr Respir Rev*. 2019;29:25-30. doi: 10.1016/j.prrv.2018.10.003.
- Lin L-L, Huang S-J, Ou L-S, Yao T-C, Tsao K-C, Yeh K-W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma: an observational cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):471-9. doi: 10.1016/j.jmii.2017.08.013.
- Gerow M, Bruner PJ. Exercise Induced Asthma. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557554/>.
- Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28(1):1-8. doi: 10.1038/s41533-018-0098-2.
- Reimberg MM, Pachi JRS, Scalco RS, Serra AJ, Fernandes L, Politti F, et al. Patients with asthma have reduced functional capacity and sedentary behavior. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:53-9. doi: 10.1016/j.jped.2018.07.011.
- Lu KD, Forno E, Radom-Aizik S. Low fitness and increased sedentary time are associated with worse asthma – The National Youth Fitness Survey. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(5):1116-23. doi: 10.1002/ppul.24678.

33. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1968-81. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.027.
34. Lu KD, Forno E. Exercise and lifestyle changes in pediatric asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):103. doi: 10.1097/MCP.0000000000000636.
35. Schiwe D, Vendrusculo FM, Donadio MVF, Schiwe D. Los efectos del entrenamiento físico en niños asmáticos. *Neumol Pediatr*. 2019;14(4):210-5. doi: 10.51451/np.v14i4.111.
36. Lang JE. The impact of exercise on asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(2):118-25. doi: 10.1097/ACI.0000000000000510.
37. Onur E, Kabaroglu C, Günay Ö, Var A, Yilmaz Ö, Dündar P, et al. The beneficial effects of physical exercise on antioxidant status in asthmatic children. *Allergol Immunopathol*. 2011;39(2):90-5. doi: 10.1016/j.aller.2010.04.006.
38. Ding S, Zhong C. Exercise and asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:369-80. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_25.
39. França-Pinto A, Mendes FAR, Carvalho-Pinto RM de, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2015;70(8):732-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206070.
40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
41. Higgins J, Deeks J, Altman D. Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S (eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook cochrane.org. 2011.
42. De Andrade LB, Britto MC, Lucena-Silva N, Gomes RG, Figueroa JN. The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children. Randomized trial. *Respir Med*. 2014;108(10):1438-45. doi: 10.1016/j.rmed.2014.07.009.
43. Sanz-Santiago V, Díez-Vega I, Santana-Sosa E, López Nuevo C, Iturriaga Ramirez T, Vendrusculo FM, et al. Effect of a combined exercise program on physical fitness, lung function, and quality of life in patients with controlled asthma and exercise symptoms: A randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(7):1608-16. doi: 10.1002/ppul.24798.
44. Latorre-Román PÁ, Navarro-Martínez AV, García-Pinillos F. The effectiveness of an indoor intermittent training program for improving lung function, physical capacity, body composition and quality of life in children with asthma. *J Asthma*. 2014;51(5):544-51. doi: 10.3109/02770903.2014.888573.

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

Corresponding author:
Denise Lautenschleger Fischer
E-mail: nise.fischer@gmail.com

Intervenções educativas na dermatite atópica em crianças: o que há de novo?

Educational interventions for atopic dermatitis in children: what's new?

Renata Robl Imoto¹, Thais Braga Cerqueira¹, Vânia Oliveira de Carvalho¹

RESUMO

A educação dos cuidadores dos pacientes com dermatite atópica (DA) pode possibilitar a melhora da qualidade de vida e minimizar a gravidade da doença, já que esta tem um imensurável impacto emocional, social e financeiro nas famílias dos doentes. Entretanto, não há um consenso de qual o escopo ideal e frequência para a entrega das informações educativas sobre a patologia e terapêutica. Esta é uma revisão integrativa de literatura cujo objetivo foi avaliar estudos sobre a eficácia de intervenções educativas para pais e pacientes pediátricos com DA na gravidade da doença e na qualidade de vida. Foi realizada uma busca nas bases de dados do PubMed e MEDLINE, em acesso realizado em 08/08/2022, incluindo publicações de 2000 a 2022, nos idiomas português e inglês, incluindo os termos: "atopic dermatitis", "education program", "therapeutic education". Foram incluídos 15 artigos nesta revisão. As metodologias dos estudos são diversas e as ferramentas utilizadas pelos pesquisadores também são heterogêneas, o que dificulta a comparação dos resultados. Dos temas abordados, o cuidado da pele e/ou rotinas básicas foram temas sempre incluídos. E, apesar da literatura demonstrar melhora na gravidade da doença e na qualidade de vida dos cuidadores e pacientes com DA após as intervenções, isso não foi um consenso entre os autores. A educação terapêutica pode ser útil para aumentar a adesão ao tratamento e prevenção de complicações; porém, estudos prospectivos com casuística maior são primordiais para esclarecer qual o escopo ideal e frequência para a entrega destas informações.

Descritores: Dermatite atópica, criança, educação.

ABSTRACT

Educating the caregivers of patients with atopic dermatitis may lead to improved quality of life and help minimize disease severity, since the pathology has an immeasurable emotional, social, and financial impact on the patient's families. However, there is no consensus on the ideal scope and frequency for providing educational information about atopic dermatitis and its treatment. The purpose of this integrative literature review was to evaluate studies on the effectiveness of educational interventions for parents and pediatric patients with atopic dermatitis regarding disease severity and quality of life. On August 8, 2022, we searched the PubMed and MEDLINE databases for studies published between 2000 and 2022 in Portuguese or English that included the terms: "atopic dermatitis", "education program", and/or "therapeutic education". A total of 15 articles were included in this review. The studies' methodologies and tools were heterogeneous, impeding comparison of the results. Of the covered topics, skin care and/or basic routines were always included. Although the literature showed that therapeutic education improved disease severity and quality of life for both caregivers and patients, there was no consensus among the authors. Therapeutic education may help increase treatment adherence and prevent complications. However, prospective studies with larger populations are essential for clarifying the ideal scope and frequency of education programs.

Keywords: Atopic dermatitis, child, education.

Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma doença recidivante crônica com prevalência superior a 20% em crianças¹. A doença inicia-se na infância e persiste na idade adulta em até 60% dos pacientes².

Falha terapêutica e dificuldade de controle da DA decorrem da incapacidade de aderir a protocolos terapêuticos de longa duração, com muitas medicações e necessidade de modificações na rotina da família.

1. Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Serviço de Dermatologia Pediátrica - Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 30/09/2022, aceito em: 11/02/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):60-8.

Falta de informação, esforço excessivo para controle da doença, impotência diante dos períodos de piora e falta de confiança no tratamento médico levam a uma gestão subótima da DA, e ao aumento do uso de recursos de saúde, incluindo terapias alternativas^{3,4}, muitas vezes utilizadas sem comprovação científica, buscando a “cura milagrosa”.

A educação dos pais de pacientes pediátricos com DA permite diminuir a gravidade da doença, melhora a qualidade de vida, aumenta a percepção do cuidado, desenvolve ferramentas de enfrentamento, além da redução dos gastos, e portanto, deve ser implementada na prática clínica diária⁵. Porém, não há um consenso de qual o escopo ideal e frequência para a entrega dessas informações⁶.

Esta é uma revisão integrativa de literatura cujo objetivo foi avaliar estudos sobre a eficácia de intervenções educativas para pais e pacientes pediátricos com DA na gravidade da doença e qualidade de vida.

Fontes de dados

Foi realizada uma busca nas bases de dados do PubMed e MEDLINE, em acesso realizado em 08/08/2022, incluindo publicações de 2000 a 2022, nos idiomas português e inglês, para embasamento teórico e contextualização do tema. Os descritores de busca foram consultados tanto no *Medical Subject Heading* (MeSH) quanto nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e a busca foi realizada em fonte de dados publicados.

As estratégias de pesquisa incluíram os seguintes termos: “atopic dermatitis”, “education program”, “therapeutic education”. Foram incluídos os artigos de pesquisas empíricas que utilizaram como estratégia de intervenção a educação terapêutica com crianças e/ou adolescentes diagnosticados com DA e/ou seus cuidadores. Além disso, as listas de referências dos artigos foram examinadas para identificar publicações relevantes e elegíveis, as quais pudessem complementar a busca eletrônica.

A qualidade científica das pesquisas foi verificada a partir das seguintes categorias de análise: (1) objetivos da pesquisa, (2) população-alvo e idade dos participantes, (3) delineamento do estudo e utilização de grupo controle, (4) seguimento de avaliação da manutenção dos resultados da intervenção, (5) instrumentos de medidas utilizados, (6) temas abordados no programa e (7) principais resultados encontrados.

Um total de 162 citações foi inicialmente identificado. Após leitura de títulos, foram excluídos artigos sem relação com o tema e artigos repetidos. Procedeu-se então à leitura dos resumos. Foram selecionados 56 artigos para leitura na íntegra, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Após a leitura completa dos artigos, foram incluídos mais 2 artigos identificados nas listas de referências, que não haviam sido encontrados na busca inicial. Assim, no total, 15 artigos foram incluídos nessa revisão (Figura 1).

Resultados e discussão

Apesar do uso de diretrizes baseadas em evidências e diversas opções de terapia, os sintomas da DA muitas vezes não são controlados efetivamente. A doença tem um impacto emocional, social e financeiro em grande escala sobre a criança e familiares⁷. Os pacientes com DA têm qualidade de vida comprometida, maior probabilidade de apresentar ansiedade e depressão e aumento da necessidade do uso de recursos de saúde⁷⁻¹⁰.

A família de crianças com doenças crônicas é sobrecarregada com os cuidados necessários para o controle da doença, o que dificulta manter por longos períodos o tratamento e as recomendações de forma adequada¹¹. É descrito que a criança com DA exige aproximadamente 2 a 3 horas de cuidado diário¹². Além disso, o cuidado com a pele da criança com DA requer habilidades dos cuidadores em realizar tarefas extras como envolver-se em regimes de cuidados para minimizar surtos^{13,14}.

Um estudo observacional realizado na França em 2019 a 2020 avaliou as características dos pais, das crianças e dos adolescentes que participam de programas de educação terapêutica. Observou-se que o sentimento de culpa está presente nos pais de paciente com DA, seja pelo pensamento de ter transmitido a doença à criança, por exporem seus filhos a alimentos ou alérgenos ambientais, que eles julgam ser causadores de DA, ou ainda pela sensação de abandono dos demais filhos que não possuem a doença⁵.

Há evidências de que o autocuidado de pacientes tem resultados benéficos na terapêutica. Ansiedade, frustração, vergonha, depressão e mudanças no estilo de vida podem ser problemas minimizados por meio de grupos de apoio, terapias familiares ou acompanhamento individualizado^{7,11,15}, por isso, uma das abordagens para promover habilidades de autocuida-

do é fornecer informações básicas sobre a natureza da doença e tratamento, por meio de serviços de apoio e informação, assim como, fornecendo materiais de aprendizagem¹⁶. Uma avaliação de satisfação realizada na Espanha com os pais de pacientes que participaram dos grupos de educação terapêutica na DA, demonstrou que eles consideraram a informação essencial para controle eficaz dos surtos, bem como da melhora na qualidade de vida³.

Porém, na prática clínica, é difícil para os profissionais de saúde educarem seus pacientes de forma adequada, já que muitos médicos têm tempo insuficiente para transmitir todas as informações importantes com qualidade durante o curto período

da consulta¹⁷. A educação fornecida aos pais e aos filhos durante uma consulta médica com duração de 20 a 30 minutos é insuficiente, já que a doença possui fisiopatologia e tratamento complexos¹⁸.

As iniciativas de incorporar ferramentas digitais como novas formas de entrega de informações educacionais, incluindo vídeos e recursos *on-line*, mostraram resultados promissores. Com os avanços tecnológicos, tem aumentado o uso de tecnologias móveis e acesso à Internet⁶. É possível fornecer alertas e lembretes aos pacientes para mudança de comportamento por meio de ferramentas de tecnologia da informação, como mensagens por telefones celulares e outras tecnologias sem fio⁶.

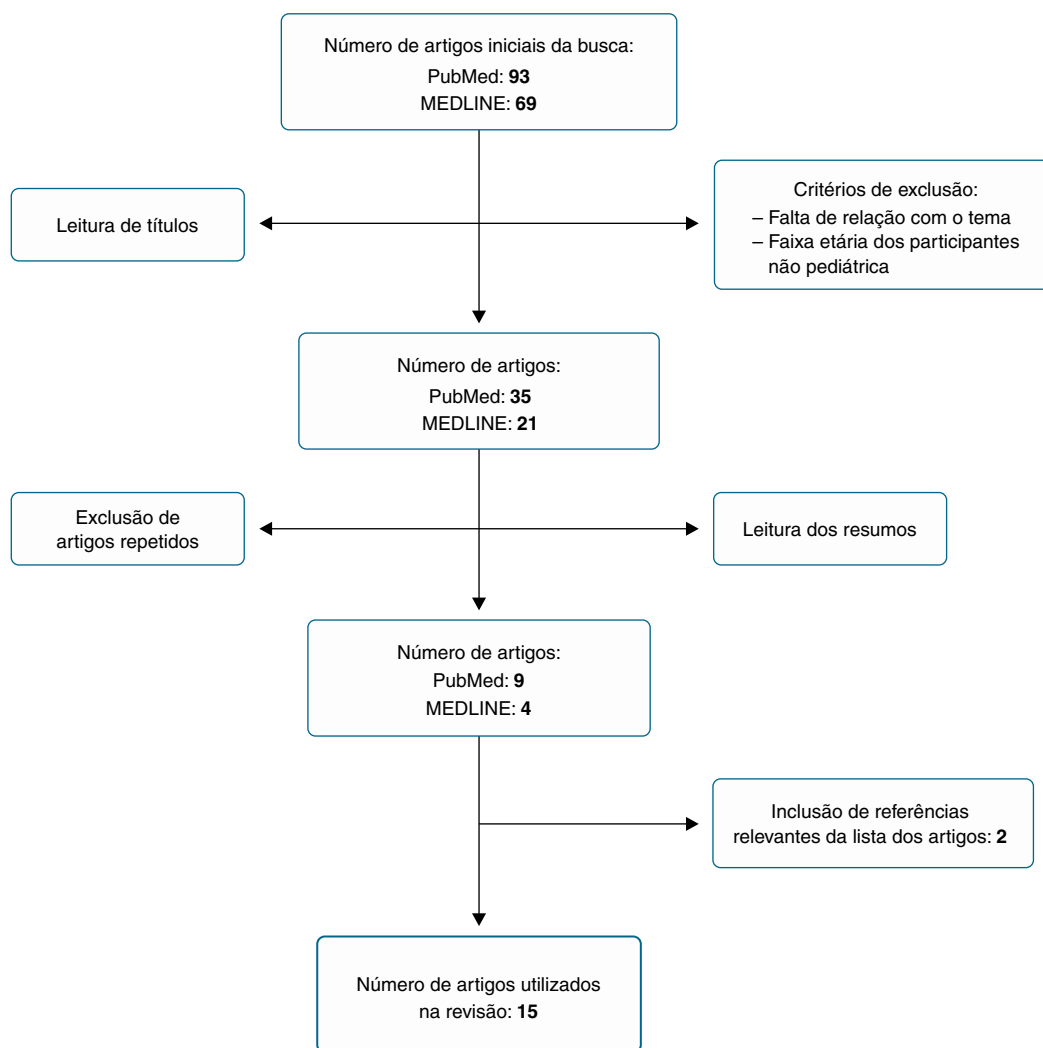


Figura 1

Fluxograma da seleção dos estudos

Uma revisão sistemática publicada em 2020 incluiu 13 ensaios clínicos randomizados e teve como objetivo resumir as evidências sobre a eficácia de programas de educação para pais de pacientes pediátricos com DA⁶. O presente estudo acrescentou duas novas publicações sobre o tema. A Tabela 1 resume os resultados dos quinze artigos descritos sobre as intervenções educativas em pacientes pediátricos com dermatite atópica^{4,17-28,30}.

Os escopos das intervenções educacionais variaram entre os estudos. Dos temas abordados, o cuidado da pele e/ou rotinas básicas foram temas sempre incluídos, destacando a importância do uso de hidratantes para melhorar a função da barreira cutânea defeituosa na DA.

Além da importância do uso de emolientes, o tema “uso de corticosteroides” e “fobia de corticosteroides” foi pesquisado por alguns autores^{27,29}. Os esteroides tópicos são a base no tratamento das lesões inflamatórias da DA, porém, a fobia do uso da medicação constitui uma das principais razões para não adesão e crises, para 60 a 73% dos pacientes³¹.

Portanto, apesar da falta de consenso de qual o escopo ideal e frequência para entrega dessas informações, é fundamental que os programas educacionais discutam assuntos como cuidados com a pele, problemas psicológicos e uso de esteroides tópicos⁶. A adesão ao tratamento geralmente é baixa em pacientes com doenças crônicas, principalmente naqueles com dermatoses nas quais o tratamento deve ser aplicado de forma regular por via tópica e o conhecimento por parte da família é fundamental para ajuste da terapia para cada momento no curso da doença³.

As metodologias dos estudos de intervenção educativa em DA são diversas e as ferramentas utilizadas por cada pesquisador também são heterogêneas, o que dificulta a comparação dos resultados.

Seis estudos ofereceram aos participantes uma sessão de educação terapêutica^{17-20,22,23}, sendo que em dois também foi entregue material escrito com informações sobre DA^{18,22}. Cinco estudos realizaram mais de uma sessão (com intervalos semanais ou quinzenais)^{4,21,24,26,29}; em dois foi entregue material escrito para os participantes^{24,26}. Há um estudo que utilizou mensagens de textos diárias²⁸; e outro entregou manual escrito sobre cuidados de rotina da DA³⁰; e dois que utilizaram vídeos sobre a doença^{25,27}.

As intervenções focam na prevenção secundária na DA, que seria a educação terapêutica do pacien-

te. Porém, os estudos são limitados no que se diz respeito às intervenções educativas na prevenção primária. Um estudo randomizado com mães grávidas e posteriormente seus filhos está em andamento na China desde 2020, e terá como objetivo a avaliação da intervenção educativa no pré-natal em relação a incidência de DA até dois anos após o parto³².

Assim, vê-se a necessidade de métodos padronizados para que as melhorias na autogestão da DA possam ser avaliadas com precisão^{6,33,34}.

Apesar da literatura demonstrar melhora na gravidade da doença e na qualidade de vida dos cuidadores e pacientes com dermatite atópica após as intervenções^{4,17,18,21-24,26,27,29}, isso não é um consenso.

Alguns autores não verificaram diferença na gravidade ou qualidade de vida entre os grupos intervenção e controle, e concluem que a intervenção educativa pode não ter sido suficiente para mudar o comportamento dos pais e melhorar o controle de eczema das crianças^{19,20,25,28,30}. Além disso, a relação entre as intervenções educacionais e resultados clínicos, incluindo a gravidade do eczema, qualidade de vida e impacto familiar, não são muitas vezes examinados com rigor nas pesquisas clínicas¹⁷.

Sabe-se que elaborar uma intervenção educacional é uma atividade complexa, pois pode ter uma gama de efeitos e interações específicas⁴. Fatores psicológicos e nutricionais e uma combinação de terapias tópicas e sistêmicas devem também ser considerados para permitir controle de uma doença com a fisiopatologia multifatorial subjacente como a dermatite atópica³⁵.

Conclusão

É senso comum que o melhor conceito para o tratamento dos pacientes é considerar os aspectos físicos e emocionais, além do impacto da doença na vida pessoal e os contextos familiares. A educação terapêutica pode ser útil para aumentar a adesão ao tratamento, consequentemente a sua eficácia e prevenção de complicações. As equipes de saúde devem estimular iniciativas que utilizem ferramentas e programas educacionais, para garantir o envolvimento ativo dos pacientes na tomada de decisão relacionada a seus cuidados. Estudos prospectivos com casuística maior são primordiais para esclarecer qual o escopo ideal e frequência para a entrega dessas informações.

Tabela 1

Resumo dos artigos de intervenções educativas para pais e pacientes pediátricos com dermatite atópica na gravidade da doença e qualidade de vida

Ano/ Ref.	Idade (anos)	Acompanha- mento	Tratamento/ Controle (número)	Tratamento	Controle	Conteúdo	Métodos de avaliação	Resultado
2002 ¹⁹	0,5-4,0 4,0-16,0	12 semanas	55/42 50/50	Sessão única	Não especificado	Cuidado com a pele, tratamento, informações médicas básicas	CDLQI, IDQOL, DFI	Não houve melhora estatisticamente significativas na qualidade de vida ou no eczema
2006 ¹⁷	0,0-16,0	12 semanas	32/29	Workshop único	Cuidados de rotina padrão e material escrito	Cuidados com a pele, informações médicas básicas, fatores desencadeantes	SCORAD, DFI, CDLQI, IDQOL	Melhora no SCORAD no grupo tratamento. Não houve diferença na qualidade de vida entre os grupos
2006 ⁴	0,25-7,0 8,0-12,0 13,0-18,0	12 meses	274/244 102/83 70/50	Sessões grupo (1 vez/semana, por 6 semanas)	Cuidados de rotina padrão	Cuidados com a pele, informações médicas básicas, fatores psicológicos, alergia alimentar, nutrição	SCORAD, POSCORAD, Questionário qualidade vida pais, JUCKKI/JUCKJU	Melhora na gravidade em todos os grupos de intervenção em comparação com os grupos de controle
2008 ²⁰	0,0-18,0	1 a 3 meses (conforme gravidade)	51/55	Sessão individual única	Não especificado	Cuidado com a pele, tratamento; fatores desencadeantes, alívio do prurido, estilo de vida	SCORAD, CDLQI, IDQOL	Não houve diferença na gravidade ou qualidade de vida entre os grupos
2008 ²¹	2,0-16,0	24 meses	16/16	Grupo quinzenal por 6 meses	Não especificado	Visão geral da doença; tratamento, seguido por discussão	CDLQI, DFI, Questionário de dor de McGill (prurido)	Melhora no prurido e qualidade de vida no grupo intervenção

EASI = Eczema Area and Severity Index, SCORAD = Scoring of Atopic Dermatitis, CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index, IDQOL = Infants' Dermatology Quality of Life Index, DLQI = Dermatology Life Quality Index, PO-SCORAD = Patient Oriented SCORAD, FDLQI = Family Dermatitis Life Quality Index, STAI = State Trait Anxiety Inventory, PPS = Perceived Stress Scale, DLQI = Dermatitis Life Quality Index, QOLAD = Quality of Life Index for Atopic Dermatitis, BDI = Beck Depression Inventory, EQ-5D = EuroQol 5-Dimension, POEM = patient-oriented eczema measure, HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Score, DFI = Dermatitis Family Impact, RC = randomized control trial, JUCKKI/JUCKJU = Itching cognitions questionnaires, DA = dermatite atópica.

Tabela 1 (continuação)

Resumo dos artigos de intervenções educativas para pais e pacientes pediátricos com dermatite atópica na gravidade da doença e qualidade de vida

Ano/ Ref.	Idade (anos)	Acompanha- mento	Tratamento/ Controle (número)	Tratamento	Controle	Conteúdo	Métodos de avaliação	Resultado
2009 ²²	< 16	4 semanas	49/50	Sessão individual única com material escrito	Cuidados de rotina padrão	Informações médicas básicas, fatores desencadeantes; tratamento	SCORAD	Melhora no SCORAD e adesão no grupo tratamento
2010 ²³	< 4 4-16	12 meses	37/34 35/35	Sessão em grupo única ou individual nas consultas – enfermagem	Cuidados de rotina padrão – médico	Cuidados com a pele; informações médicas básicas; alergias; sessões práticas e teóricas	SCORAD, CDLQI, IDQOL, DFI, Programa de satisfação	Melhora no SCORAD e qualidade de vida em ambos os grupos
2013 ²⁴	0,5-6,0	6 meses	29/30	Palestras em 2 dias com material escrito	Cuidados de rotina padrão e material escrito	Cuidados com a pele; informações médicas básicas; tratamento; efeitos adversos; fatores desencadeantes	SCORAD; POSCORAD; Questionário prurido, insônia, corticosteroide; DFI	Melhora na gravidade e uso de corticosteroide no grupo intervenção
2016 ¹⁸	0,5-12,0	2 meses	64/64	Palestra única com material escrito	Cuidados de rotina padrão	Cuidados com a pele diagnóstico; tratamento; fatores desencadeantes; dieta; qualidade de vida	SCORAD, FDLQI, STAI, PPS	Melhora na gravidade, ansiedade, prurido, insônia e estresse no grupo intervenção
2017 ²⁵	0,3-4,3	1 semana	10/11	Vídeo com folheto personalizado	Mesmo vídeo sem folheto	Cuidados com a pele; quantidade ideal emolientes	Uso de emoliente, EASI	Não houve diferença na gravidade da DA entre os grupos

EASI = Eczema Area and Severity Index, SCORAD = Scoring of Atopic Dermatitis, CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index, IDQOL = Infants' Dermatology Quality of Life Index, DLQI = Dermatology Life Quality Index, PO-SCORAD = Patient Oriented SCORAD, FDLQI = Family Dermatitis Life Quality Index, STAI = State Trait Anxiety Inventory, PPS = Perceived Stress Scale, DLQI = Dermatitis Life Quality Index, QoLIAD = Quality of Life Index for Atopic Dermatitis, BDI = Beck Depression Inventory, EQ-5D = EuroQol 5-Dimension, POEM = patient-oriented eczema measure, HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Score, DFI = Dermatitis Family Impact, RC = randomized control trial, JUCKKI/JUCKJU = Itching cognitions questionnaires, DA = dermatite atópica.

Tabela 1 (continuação)

Resumo dos artigos de intervenções educativas para pais e pacientes pediátricos com dermatite atópica na gravidade da doença e qualidade de vida

Ano/ Ref.	Idade (anos)	Acompanha- mento	Tratamento/ Controle (número)	Tratamento	Controle	Conteúdo	Métodos de avaliação	Resultado
2018 ²⁶	4,0-14,0	6 meses	293/249	4 sessões (1 vez por semana), vídeos e materiais impressos para domicílio	Não especificado	Cuidados com a pele, gestão a longo prazo, alergia alimentar, fatores psicológicos	SCORAD, IDQOL, CDLQI, Questionário de avaliação conhecimento	Melhora da gravidade, qualidade de vida e uso de emoliente no grupo intervenção
2018 ²⁷	0-16	6 semanas	5/5	Vídeo - DA	Vídeo – tópico placebo	Corticofobia; adesão ao tratamento	EASI	Melhora da gravidade no grupo intervenção. Sem diferença na corticofobia e adesão
2018 ²⁸	0,3-3,8	42 dias ou até consulta de acompanhamento	14/16	Mensagens educacionais de texto diárias	Cuidados de rotina padrão	Cuidados com a pele, fatores desencadeantes	EASI	Não houve diferença na gravidade da DA entre os grupos
2020 ²⁹	6-16	12 a 18 meses	14/0	6 sessões individuais + 7 sessões em grupo	Não especificado	Entendimento sobre DA, corticoides, emolientes, alergias, tratamento, prurido, isolamento social	SCORAD, absenteísmo escolar	Melhora do SCORAD e absenteísmo escolar para todos os pacientes
2021 ³⁰	0,0-16	3 meses	91/84	Manual escrito	Cuidados de rotina padrão	Entendimento sobre DA, tratamento, fatores psicológicos	EASI, IDQOL, CDLQI, DFI, POEM, Questionário autoeficácia parental e gerenciamento das tarefas sobre DA	Não houve diferença na melhora nos sintomas entre os grupos. Manual melhorou a confiança nas habilidades de gerenciamento das famílias

EASI = Eczema Area and Severity Index, SCORAD = Scoring of Atopic Dermatitis, CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index, IDQOL = Infants' Dermatology Quality of Life Index, DLQI = Dermatology Life Quality Index, PO-SCORAD = Patient Oriented SCORAD, FDLQI = Family Dermatitis Life Quality Index, STAI = State Trait Anxiety Inventory, PPS = Perceived Stress Scale, DLQI = Dermatitis Life Quality Index, QOLAD = Quality of Life Index for Atopic Dermatitis, BDI = Beck Depression Inventory, EQ-5D = EuroQol 5-Dimension, POEM = patient-oriented eczema measure, HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Score, DFI = Dermatitis Family Impact, RC = randomized control trial, JUCKKI/JUCKJU = Itching cognitions questionnaires, DA = dermatite atópica.

Referências

- Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(1):1-6.
- Hanifin J, Tofte S. Patient education in the long-term management of atopic dermatitis. *Dermatol Nurs.* 1999;11(4):284-9.
- García-Soto L, Martín-Masot R, Espadafor-López B, Burgos AMMC, Tercedor-Sánchez J. Evaluation of atopy schools for parents. *Allergol Immunopathol.* 2021;49(2):1-5.
- Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332(7547):933-8.
- Barbarot S, Boralevi F, Shourick J, Sampogna F, Mahé E, Merhand S, et al. Characteristics of children and adolescents with atopic dermatitis who attended therapeutic patient education. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Nov;35(11):2263-2269. doi: 10.1111/jdv.17526.
- Zhao M, Liang Y, Shen C, Wang Y, Ma L, Ma X. Patient education programs in pediatric atopic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2020;10(3):449-64.
- Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Nov;36(11):1904-26. doi: 10.1111/jdv.18429.
- Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, Boyle J, Fonacier L, Gelfand JM, et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J Invest Dermatol.* 2019 Mar;139(3):583-90. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.028.
- Drucker AM, Wang AR, LiWQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* 2017 Jan;137(1):26-30. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
- Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005 Aug;159(8):745-50. doi: 10.1001/archpedi.159.8.745.
- Ohya Y, Williams H, Steptoe A, Saito H, Iikura Y, Anderson R, et al. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2001 Oct;117(4):852-7. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01475.x.
- Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child.* 1997 Feb;76(2):159-62. doi: 10.1136/adc.76.2.159.
- Beattie PE, Lewis-Jones MS. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score. *Br J Dermatol.* 2006 Dec;155(6):1249-55. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07525.x.
- Moore K, David TJ, Murray CS, Child F, Arkwright PD. Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well-being: a prospective comparative study. *Br J Dermatol.* 2006 Mar;154(3):514-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.07082.x.
- Abramovits W. A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jul;53(Suppl 1):S70-7. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.032.
- Nabovati E, Farzandipour M, Heidarzadeh Arani M, Akbari H, Sharif R, Anvari S. The use of mobile phone functionalities by patients with asthma and their desire to use for self-care purposes. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020 Oct 30;20(1):281. doi: 10.1186/s12911-020-01301-z.
- Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric atopic eczema: the impact of an educational intervention. *Pediatr Dermatol.* 2006 Sep-Oct;23(5):428-36.
- Pustišek N, Šitum M, Vurnek Živković M, Ljubojević Hadžavdić S, Vurnek M, Niseteo T. The significance of structured parental educational intervention on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 May;30(5):806-12. doi: 10.1111/jdv.13519.
- Chinn DJ, Poyner T, Sibley G. Randomized controlled trial of a single dermatology nurse consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2002 Mar;146(3):432-9. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04603.x.
- Shaw M, Morrell DS, Goldsmith LA. A study of targeted enhanced patient care for pediatric atopic dermatitis (STEP PAD). *Pediatr Dermatol.* 2008 Jan-Feb;25(1):19-24. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00575.x.
- Weber MB, Fontes Neto P de T, Prati C, Soirefman M, Mazzotti NG, Barzenski B, et al. Improvement of pruritus and quality of life of children with atopic dermatitis and their families after joining support groups. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Aug;22(8):992-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02697.x.
- Moore EJ, Williams A, Manias E, Varigos G, Donath S. Eczema workshops reduce severity of childhood atopic eczema. *Australas J Dermatol.* 2009 May;50(2):100-6. doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00515.x.
- Schuttelaar ML, Vermeulen KM, Drukker N, Coenraads PJ. A randomized controlled trial in children with eczema: nurse practitioner vs. dermatologist. *Br J Dermatol.* 2010 Jan;162(1):162-70. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09502.x.
- Futamura M, Masuko I, Hayashi K, Ohya Y, Ito K. Effects of a short-term parental education program on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol.* 2013 Jul-Aug;30(4):438-43. doi: 10.1111/pde.12105.
- Park GY, Park HS, Cho S, Yoon HS. The Effectiveness of Tailored Education on the Usage of Moisturizers in Atopic Dermatitis: A Pilot Study. *Ann Dermatol.* 2017 Jun;29(3):360-362. doi: 10.5021/ad.2017.29.3.360.
- Liang Y, Tian J, Shen CP, Xu F, Wang H, Li P, et al. Therapeutic patient education in children with moderate to severe atopic dermatitis: a multicenter randomized controlled trial in China. *Clin Exp Allergy.* 2018;35(1):70-5.
- Kartan S, Kim M, Lauren C. Video-based education in pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):AB312.
- Singer HM, Levin LE, Morel KD, Garzon MC, Stockwell MS, Lauren CT. Texting atopic dermatitis patients to optimize learning and eczema area and severity index scores: a pilot randomized control trial. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(4):453-57.
- Dufresne H, Bekel L, Compain S, Deladrière E, Bellon N, Bodemer C, et al. Efficiency of a therapeutic patient education programme in children with severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e648-51.
- LeBovidge JS, Timmons K, Delano S, Greco KF, DeFreitas F, Chan F, et al. Improving patient education for atopic dermatitis: A randomized controlled trial of a caregiver handbook. *Pediatr Dermatol.* 2021 Mar;38(2):396-404. doi: 10.1111/pde.14519.
- Aubert-Wastiaux H, Morel L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol.* 2011 Oct;165(4):808-14. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10449.x.
- Zhao M, Liang Y, Song F, Ma L, Wang Y, Gao W, et al. Preventive Antenatal Educational Program on Allergic Diseases (PAEPAD) versus standard antenatal care for prevention of atopic dermatitis: study protocol for a single-centre, investigator-blinded randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022 Jan 25;12(1):e048083. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048083.
- Warsi A, Wang PS, LaValley MP, Avorn J, Solomon DH. Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med.* 2004 Aug 9-23;164(15):1641-9. doi: 10.1001/archinte.164.15.1641.

34. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 14;326(7402):1308-9. doi: 10.1136/bmj.326.7402.1308.
35. Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RA, De Prost Y, et al.; ICCAD II Faculty. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol*. 2003 May;148 Suppl 63:3-10. doi: 10.1046/j.1365-2133.148.s63.1.x.

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

Correspondência:
Renata Robl Imoto
E-mail: natarobl@hotmail.com

Mastócitos e síndrome de ativação mastocitária: o que há de novo?

Mast cells and mast cell activation syndrome: what's new?

Sofia Couto¹, Tiago Rama^{2,3,4,5}, Catarina Martins⁶, Luís Miguel Borrego^{7,8}

RESUMO

Os mastócitos são as principais células efectoras da resposta alérgica aguda, desempenhando também um papel importante na angiogénese, tolerância imunológica, regulação da fibrinólise, regeneração neuronal e osteoclastogénese. Localizam-se maioritariamente na pele e nas mucosas do intestino e pulmões, onde exercem uma função “sentinela”. As síndromes de ativação mastocitária são caracterizadas pela ocorrência de episódios recorrentes de manifestações clínicas resultantes da libertação de mediadores mastocitários. Esta constitui-se como entidade complexa com um espectro de sintomas associados, representando um desafio diagnóstico e terapêutico. Nesta revisão, os autores pretendem apresentar uma visão geral sobre a estrutura e função dos mastócitos e sobre os critérios diagnósticos e abordagem terapêutica da síndrome de ativação mastocitária.

Descritores: Mastócitos, mastocitose, síndrome de ativação mastocitária.

ABSTRACT

Mast cells are the main effector cells of acute allergic response, also playing an important role in angiogenesis, immune tolerance, regulation of fibrinolysis, neuronal regeneration, and osteoclastogenesis. They are generally located in the skin and mucous membranes of the intestines and lungs, where they perform a “sentinel” function. Mast cell activation syndrome is characterized by recurrent clinical manifestations resulting from the release of mast cell mediators. This complex entity, which involves a spectrum of associated symptoms, is a diagnostic and therapeutic challenge. In this article we overview of the structure and function of mast cells, in addition to the diagnostic criteria and therapeutic approaches to mast cell activation syndrome.

Keywords: Mast cells, mastocytosis, mast cell activation syndrome.

Introdução

Os mastócitos são células do tecido conjuntivo, com origem nas células hematopoiéticas, situadas na medula óssea, que podem desempenhar papéis importantes na defesa do hospedeiro, nomeadamente nas infeções parasitárias, e nas reações alérgicas.

Localizam-se de forma ubíqua no tecido conjuntivo, na pele e em redor dos vasos sanguíneos, mas também nas superfícies mucosas do intestino e dos pulmões¹. Numa resposta inflamatória, os mastócitos são células muito importantes, uma vez que a sua ativação

1. Hospital Cuf Descobertas, Imunoalergologia - Lisboa, Lisboa, Portugal.

2. Centro Hospitalar Universitário de São João, Imunoalergologia - Porto, Porto, Portugal.

3. Faculdade de Medicina do Porto, Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia - Porto, Porto, Portugal.

4. EPIUnit - Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP) - Porto, Porto, Portugal.

5. ISPUP, Laboratory for Integrative and Translational Research in Population Health (ITR) - Porto, Porto, Portugal.

6. NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Comprehensive Health Research Centre (CHRC) - Lisboa, Lisboa, Portugal.

7. NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa - Lisboa, Lisboa, Portugal.

8. Hospital da Luz Lisboa, Serviço de Imunoalergologia - Lisboa, Lisboa, Portugal.

Submetido em: 29/08/2022, aceito em: 20/02/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):69-77.

promove a libertação de uma grande variedade de mediadores pró-inflamatórios, destacando-se a histamina, a triptase, citocinas como as interleucinas IL-4 e IL-13, e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , ou mesmo mediadores lipídicos, como os leucotrienos, o fator ativador das plaquetas e as prostaglandinas¹⁻³.

Nos últimos anos, tem surgido evidência de que a ativação e proliferação dos mastócitos pode surgir em alguns indivíduos de forma patológica, podendo ser desencadeada por diversos estímulos como o *stress*, o calor ou o frio².

O termo síndrome de ativação mastocitária (SAM) refere-se a um conjunto heterogêneo de patologias caracterizadas clinicamente pela ocorrência de episódios recorrentes de manifestações clínicas resultantes da libertação de mediadores mastocitários. Face à presença de clonalidade, podem ser classificadas como SAM clonais (SAMc) e não clonais (SAMnc)¹⁻⁴.

As SAMc incluem a SAM monoclonal (SAMmc), e as mastocitoses cutâneas (MC) sistêmicas (MS), nas quais se verificam manifestações clínicas decorrentes da ativação mastocitária^{5,6}. Por outro lado, as SAMnc podem ser agrupadas em secundárias (ex: associadas a hipersensibilidade mediada por IgE), ou idiopáticas¹⁻³.

Até ao momento foram sugeridos vários critérios diagnósticos, carecendo muitas vezes de validação⁴. Esta é uma necessidade urgente e relevante, uma vez que um número crescente de indivíduos está a ser incorretamente diagnosticado com SAM, com base em critérios inespecíficos. Assim, neste artigo, pretende-se abordar de forma crítica a literatura atual relacionada com a SAM, comparando os critérios apresentados pelos dois grupos de autores mais dedicados a esta área.

Métodos

Os autores efetuaram uma pesquisa bibliográfica através do portal PubMed até 31 de maio de 2022, utilizando os seguintes termos: *mast cell*, *mastocytosis*, *anaphylaxis*, combinados com os termos *activation syndrome*, *tryptase*, *consensus*. Foram utilizados artigos subordinados a questões relacionadas com a síndrome de ativação mastocitária publicados nos últimos 10 anos, com particular enfoque em artigos publicados por autores provenientes de centros de referência e em publicações de consenso. Pontualmente, foram utilizados artigos publicados há mais de 10 anos que mantêm relevância no momento atual.

Importância dos mastócitos na resposta inflamatória

Os mastócitos são as principais células efetoras envolvidas nas reações alérgicas agudas. Porém, podem desempenhar outras funções na promoção da angiogênese, imunomodulação, regulação dos mecanismos fibrinolíticos, regeneração de fibras nervosas e promoção da diferenciação osteoclástica⁶.

Estas células originam-se na medula óssea, sendo provenientes da linhagem hematopoiética (progenitor CD34+/CD117+). Após uma breve fase na circulação sanguínea, diferenciam-se no tecido conjuntivo em geral (inclusivamente nas mucosas), onde adquirem o seu fenótipo específico, na presença de fatores de crescimento locais, incluindo IL-9, IL-10, IL-3, IL-4, IL-33, CXCL12, fator de crescimento neuronal (NGF) e fator de transformação do crescimento (TGF)- β ^{1,3,8}. Em termos estruturais, apresentam grânulos que contêm histamina, triptase, heparina, condroitina, sulfatos e outros glicosaminoglicanos⁸.

Podem ser classificados de diversas formas, nomeadamente tendo por base a concentração granular das proteases de serina triptase e quimase^{3,9}. Os mastócitos cujos grânulos contêm, maioritariamente, triptase (MCT) residem predominantemente nos septos alveolares e na mucosa do intestino delgado, e os que contêm ambas as proteases (MCTC) podem encontrar-se na pele, camadas submucosas do intestino delgado e também no tecido conjuntivo^{3,9}. Os MCT, que se encontram maioritariamente nas mucosas, interagem de forma estreita com os linfócitos T, nomeadamente células Th2⁵. Globalmente, localizam-se nos tecidos, na pele, nos vasos sanguíneos e nas mucosas³.

Receptores de membrana dos mastócitos

Os mastócitos possuem uma diversidade de receptores membranares e citoplasmáticos, o que permite a sua ativação por múltiplos estímulos, como anafilotoxinas (C3a e C5a), IgG, fármacos, veneno de insetos, estímulos físicos (variações de pressão e temperatura), neuropéptidos, citocinas (IL-4R α , IL-5R α , IFN- γ e ST2) e fatores de crescimento endotelial vascular (VEGFR1 e VEGFR2)⁷. Expressam também receptores para diversos ligandos, como *toll-like receptors* (TLR), que são ativados por *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), estando assim envolvidos na resposta a bactérias, parasitas e vírus¹⁰.

A ativação alérgica (mediada por IgE) promove a desgranulação dos mastócitos com libertação de moléculas pré-formadas, como histamina, serotonina, proteases (triptase, quimase, carboxipeptidase) e fator de necrose tumoral (TNF), e a secreção *de novo* de inúmeros mediadores vasoativos e pró-inflamatórios, incluindo leucotrienos, prostaglandinas, fator ativador de plaquetas (PAF), citocinas (IL-6, IL-9, IL-13) e quimiocinas (CXCL8, CCL2, CCL5)¹¹⁻¹³.

Para além das reações IgE dependentes, nas quais os receptores membranares de alta afinidade para a IgE (FcεRI) dos mastócitos apresentam uma elevada relevância (complexos tetraméricos não covalentes que juntamente com a IgE vão acoplar o antígeno e provocar a ativação mastocitária), temos ainda reações não mediadas pela IgE onde se verifica a ativação do complemento e respectiva desgranulação mastocitária³. Para além destes dois tipos de reações temos ainda as reações não imunológicas, onde se verifica desgranulação direta dos mastócitos mediada pelo receptor *MAS-related G Protein-Coupled Receptor-X2* (MRGPRX2)³.

Todos os mastócitos expressam o receptor KIT (CD117), enquanto apenas alguns tipos de mastócitos (por exemplo, os que estão na pele ou no líquido sinovial), expressam o MRGPRX2, que é ativado por neuropéptidos, como a substância P⁷.

Maturação e regulação de células imunológicas e não imunológicas

Os mastócitos assumem um papel muito diversificado na maturação e na ativação/regulação de várias células, nomeadamente das células dendríticas ou dos linfócitos T e B, através da libertação de numerosos mediadores (histamina, prostaglandinas, leucotrienos, triptase, quimase, carboxipeptidase e numerosas interleucinas) que contêm no seu interior¹⁴.

Podem ativar os macrófagos (por intermédio de histamina, IL-13, IL-6, PAF e PGD2), as células dendríticas (após libertação de histamina, PGE2, PGD2, VEGF-C e IL-13), e as células linfoides inatas (ILCs), via IL-1β, IL-9, PGD2 e LTD4. Por outro lado, estimulam as células NK através da libertação de histamina e heparina e também as células T, através da libertação de histamina, LTC4, LTD4 e TNF-α¹⁵.

As células endoteliais também sofrem regulação mastocitária, através da libertação de mediadores como histamina, LTC4, LTD4, PGD2, PAF, VEGF-A, IL-13, e IL-1β. O mesmo efeito regulador é exercido sobre células epiteliais brônquicas, células do mús-

culo liso, fibroblastos, ou células endoteliais linfáticas, entre outras, com a libertação de VEGF-C e VEGF-D a promover a angiogénese através da proliferação celular endotelial¹⁵.

Estas células, pela sua distribuição, versatilidade de resposta a múltiplos estímulos e diversidade de moléculas que libertam, exercem não só um papel de “sentinela” do sistema imunológico, como de manutenção da homeostasia. Estão envolvidas em diversos processos fisiológicos e patológicos, no âmbito da imunidade inata, autoimunidade, neuroinflamação, imunomodulação e atividade antimicrobiana^{10,11,16-20}.

Tipos de ativação mastocitária

Os mastócitos estão localizados em tecidos que interagem continuamente com o exterior. Adicionalmente, os mastócitos são também estimulados por um vasto número de diferentes *triggers* que incluem bactérias, fármacos, alimentação e agentes físicos que originam a secreção de mediadores²¹. Podemos verificar que existem duas grandes formas de desgranulação dos mastócitos: a primeira designa-se de desgranulação, é um evento rápido e imediato e ocorre após ativação IgE, e a desgranulação saca-bocados que é mais lenta²². Alguns exemplos de *triggers* de desgranulação dos mastócitos são a acetilcolina, fatores de complemento, fármacos (alguns antibióticos e anestésicos), péptidos como por exemplo a endorfina, endotelina e somatostatina, e estímulos físicos como o calor, frio, pressão, *stress* e vibração. Os mastócitos também respondem a ativadores não alérgicos através de mediadores que podem ser libertados sem desgranulação. Podem ser identificados como *triggers* de mastócitos sem desgranulação a CRH (*corticotropin-releasing hormone*), citoquinas e alguns microrganismos^{21,22}.

Síndrome de ativação mastocitária

A SAM é uma entidade complexa, que se caracteriza pela ocorrência de episódios agudos e graves, de carácter recorrente, cujos sintomas heterogêneos envolvem pelo menos dois sistemas de órgãos, apresentando múltiplos agentes desencadeantes, tendo desafios diagnósticos e terapêuticos importantes. Existem ainda dois tipos de SAM a considerar. A SAM clonal (ou primária) caracteriza-se pela presença de marcadores clonais, como a presença de mutação *KIT*^{D816V}, a expressão anômala de CD25 ou CD2

pelos mastócitos da medula óssea, ou morfologia atípica (ex: fusiforme, binucleada)^{1,2}. A SAM não clonal subdivide-se em dois tipos: o primeiro, que é devido a um estímulo conhecido (SAM secundária), e um segundo cujo estímulo de desgranulação mastocitária é desconhecido (SAM idiopática)²³.

A SAM é uma patologia de etiologia complexa, sendo geralmente o seu diagnóstico tardio e desafiante^{1,2,21}. Os doentes podem ter sintomas e sinais que mimetizam doenças cardiovasculares, gastrointestinais, respiratórias ou cutâneas, assim como compatíveis com reações alérgicas e episódios recorrentes de anafilaxia, que pode ser IgE mediada, ou não²¹.

Fatores desencadeantes e sintomas

Existem diversos estímulos que podem desencadear a desgranulação mastocitária, incluindo alérgenos (semelhantes em frequência à população geral), bactérias, vírus, toxoides, alimentos, álcool, fármacos (anti-inflamatórios não esteroides) - AINEs, opiáceos, meios de contraste, entre outros) ou mesmo agentes físicos como pressão, fricção, frio ou calor²¹. O *stress* também parece ter um papel importante, assim como as alterações hormonais²⁴⁻²⁶.

As manifestações típicas de SAM podem incluir urticária aguda, *flushing*, prurido, dor abdominal, diarreia, dispneia e hipotensão. Nenhuma destas é absolutamente específica, mas o aparecimento simultâneo de um conjunto de sinais e sintomas pertencentes a pelo menos dois órgãos ou sistemas, de forma recorrente, torna o diagnóstico sugestivo^{4,27}.

Na Tabela 1 encontram-se descritas as principais manifestações clínicas da SAM.

Para além das manifestações clínicas referidas acima, é necessário haver evidência laboratorial objetiva de envolvimento mastocitário, nomeadamente com um aumento substancial transitório dos mediadores, e com o controle sintomático com terapêutica farmacológica. Só desta forma será possível diagnosticar uma SAM⁴.

Existe uma outra constelação de sintomas/patologias que são inespecíficos e que não são parte desta patologia (Tabela 2).

Diagnósticos diferenciais

Estes mesmos sintomas podem estar presentes em outras entidades clínicas, onde se incluem algumas doenças cardiovasculares, endocrinológicas, cutâneas, gastrointestinais e neuropsiquiátricas.

Em geral, a SAM é uma síndrome definida por uma reação sistêmica grave e recorrente (geralmente na forma de anafilaxia), resultante de uma libertação clinicamente significativa de mediadores mastocitários com ação vasodilatadora e pró-inflamatória^{1,4}. Quando não há sinais de anafilaxia, existe uma menor probabilidade deste ser o diagnóstico correto. Para formas menos graves ou localizadas de SAM, (por exemplo, limitado à pele ou ao trato respiratório) que não preencham os critérios de SAM, deverão ser realizadas pesquisas adicionais para avaliar estes pacientes.

Nos últimos anos, foi descrito um tipo específico de SAMnc, a alfa-triptasemia hereditária (HaT). Esta constitui-se como uma patologia de hereditariedade autossômica dominante, com penetrância ainda indeterminada, causada pelo aumento do número de cópias do gene *TPSAB1*⁴. A sua prevalência ronda

Tabela 1

Principais sistemas envolvidos na SAM e principais manifestações clínicas associadas à doença

Pele	<i>Flushing</i> , urticária, prurido, angioedema
Cardiovascular	Síncope/pré-síncope, hipotensão
Gastrointestinal	Diarreia, vômitos, dor abdominal, refluxo gastroesofágico
Respiratório	Congestão e prurido nasal/conjuntival, crises esternutatórias, pieira, dispneia, edema laríngeo, hipóxia

SAM = síndrome de ativação mastocitária.

Adaptado de Gülen T, et al.⁴.

Tabela 2

Sintomas e patologias não diagnósticas de SAM

Sintomasopatologias
NÃO diagnósticas de SAM

Fadiga, dor fibromiálgica-like, dor vertebral crônica, edema, dermatografismo, alopecia, verrugas, zumbidos, adenopatias, alterações de peso, hipo/hipertireoidismo, síndrome metabólica, alterações eletrolíticas, diabetes tipo 2, patologia gastroenterológica (obstipação, refluxo gastroesofágico, síndrome cólon irritável, doença inflamatória intestinal, doença celíaca), patologia neuropsiquiátrica (cefaleias, déficit de atenção/ hiperatividade, ansiedade, depressão, síndrome pós-traumática, alterações de humor, síndrome das pernas inquietas, esquizofrenia), hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, aterosclerose, síndrome disautônoma (POTS), hiper mobilidade articular (hEDS), doença renal crônica, prostatite, endometriose, síndrome do ovário policístico, doenças autoimunes, hipersensibilidade alimentar/química múltipla, neoplasias, anemia, policitemia, alterações quantitativas de anticorpos, mutações inespecíficas das células sanguíneas periféricas

SAM = síndrome de ativação mastocitária.
Adaptado de Gülen T, et al.⁴.

5% a 6% da população geral e resulta em níveis elevados de triptase basal, na sua maioria superiores a 10 ng/mL⁴. Até dois terços destes doentes podem ter sintomas mínimos ou serem completamente assintomáticos⁴. Os restantes podem apresentar disautonomia com hipotensão postural ortostática, hiper mobilidade articular, urticária vibratória, síndrome do cólon irritável, dor musculoesquelética crônica e uma miríade de manifestações compatíveis com doença alérgica respiratória e/ou cutânea, como dispneia, tosse, sibilos, rinorreia anterior/posterior ou crises esternutatórias⁴.

Segundo alguns autores, poderá ser recomendável avaliar a presença do gene *TPSAB1*, para determinar a existência concomitante de HaT nestes doentes. No entanto, em indivíduos com mastocitose ou com alergia a veneno de himenópteros é mandatória a avaliação da presença de HaT^{4,21,25}. Desconhece-se atualmente a percentagem de doentes com SAM clonal e idiopático que apresentem HaT em simultâneo⁴.

Critérios de diagnóstico

Foram propostos de critérios de diagnóstico de SAM pela Rede Europeia de Competência em Mastocitose (ECNM)^{4,25,28} e por Molderings e cols. (2020)^{2,29}.

Segundo a ECNM, existem três critérios diagnósticos obrigatórios para os casos suspeitos de SAM: episódios recorrentes e graves com sintomas típicos e sistêmicos de ativação mastocitária, em que dois ou mais órgãos estejam envolvidos; aumento superior a 20% do valor basal de triptase sérica acrescido de um aumento de 2 ng/mL (em relação ao basal) num intervalo de 4 horas após crise sintomática (por exemplo, uma subida de 10 ng/mL para valores acima de 14 ng/mL ou de 30 ng/mL para valores acima de 38 ng/mL); e uma resposta terapêutica favorável à terapêutica antimediatadora (ex: anti-histamínicos H1 e H2, agentes estabilizadores da membrana mastocitária, anti-leucotrienos) (Tabela 3)^{4,25}.

A SAM pode ser classificada em 3 subtipos: (1) SAM primária (ou monoclonal) com mutação *KITD*^{816V}, com ou sem diagnóstico de mastocitose; (2) SAM secundária a uma alergia IgE-dependente, reação de hipersensibilidade ou patologia imunológica passível de induzir ativação mastocitária (ex: Tireoidite de Hashimoto); (3) SAM idiopática em que não se identifica mutação KIT ou outra condição subjacente^{4,25}. Os doentes que apresentam simultaneamente hipersensibilidade dependente da IgE e clonalidade mastocitária podem ser classificados como tendo uma forma de SAM mista⁴.

Tabela 3Critérios propostos para diagnóstico de SAM segundo a Rede Europeia de Competência em Mastocitose (ECNM)^{4,25,27}

Sintomatologia clínica típica de SAM (ver Tabela 1)
Aumento > 20% do valor basal de triptase sérica e de 2 ng/mL num intervalo de 4 horas após crise sintomática
Melhoria sintomática com toma de anti-histamínicos H ₁ ou outros agentes estabilizadores ou dirigidos aos mediadores mastocitários

SAM = síndrome de ativação mastocitária.

Segundo Molderings e cols., o diagnóstico de SAM envolve critérios major e minor (Tabela 4). Para poder fazer o diagnóstico é necessário cumprir os 2 critérios *major*, ou, em alternativa, o segundo critério *major* juntamente com um *minor*²⁹.

Segundo Molderings e cols., esta patologia poderá inclusivamente atingir 17% da população geral², o que traduz, na opinião dos autores deste artigo, um sobrediagnóstico da patologia, uma vez que os marcadores sugeridos de diagnóstico apresentam baixa sensibilidade. Por outro lado, para a ECNM, ao incluir uma elevação de mediadores relativamente especí-

ficos para os mastócitos, também seria importante definir os respectivos limites. A ECNM considera que os pacientes com sintomas típicos de SAM, mas sem elevação aguda confirmada de biomarcador validado, não devem receber este diagnóstico. Um argumento contra o uso de tais marcadores é também o acesso limitado aos mesmos. Além disso, os pacientes com SAM podem ter episódios demasiadamente seguidos, com sintomatologia praticamente crônica, não sendo possível obter um nível de triptase basal real, que permita a comparação entre estes mesmos episódios⁴.

Tabela 4Critérios propostos para diagnóstico de SAM segundo Molderings et al.^{2,29}

Critérios <i>major</i>	Critérios <i>minor</i>
Presença de agregados multifocais mastocitários na medula óssea (MO) ou órgãos extracutâneos (OEC)	Morfologia anômala em > 25% dos mastócitos na MO ou OEC
História clínica compatível com libertação recorrente/crônica de mediadores por atividade mastocitária aumentada	Expressão mastocitária de CD2 e/ou CD25
	Presença de mutações genéticas mastocitárias (mutação <i>KIT</i> ^{D816V})
	Mediadores mastocitários (triptase sérica, cromogranina A, heparina plasmática, histamina plasmática, N-metilhistamina urinária, leucotrienos B ₄ , C ₄ , D ₄ e E ₄ , PGD ₂ , 11-beta-PGF ₂ α) com valores acima do normal
	Resposta sintomática aos inibidores da ativação mastocitária

SAM = síndrome de ativação mastocitária.

No entanto, muitos estados inflamatórios reativos e neoplasias, bem como indivíduos sem sintomas específicos, podem apresentar um aumento mastocitário local sem SAM e sem cumprir os critérios para esta patologia⁴.

Abordagem geral

A abordagem da SAM envolve a aplicação de medidas profiláticas e terapêuticas para o seu controle. Excluídas outras patologias que possam mimetizar a SAM, é crucial que cada doente conheça e evite os agentes passíveis de desencadear os seus episódios de SAM. No entanto, e tal como acontece na mastocitose, não se preconiza a evicção generalizada destes estímulos potenciais³⁰.

Existe, porém, uma variedade considerável de estímulos, nomeadamente exposição a temperaturas extremas ou variações de temperatura, exposição solar excessiva, *stress* emocional, privação de sono, estímulos físicos, álcool e fármacos suscetíveis. Os AINEs, opioides, agentes anestésicos e meios de contraste iodados podem também desencadear episódios de SAM^{31,24}.

Para o tratamento da mastocitose, é usual recomendarem-se esquemas de pré-medicação. Apesar de ainda não estarem igualmente protocolados para a SAM, os doentes na prática cumprem esquemas de pré-medicação em certas condições, nomeadamente antes de procedimentos invasivos (cirúrgicos e diagnósticos), exames radiológicos com contraste, procedimentos dentários e vacinação. Os esquemas incluem geralmente anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2, antagonistas dos leucotrienos, benzodiazepinas e prednisolona, consoante os casos^{1,30}.

De referir que o nível de evidência é baixo e baseado na opinião de alguns especialistas, e que qualquer esquema a instituir deverá ser cuidadosamente adaptado ao doente e revisto pela equipa médica antes do seu início³⁰.

Tratamento farmacológico

O controle farmacológico depende da utilização de diferentes agentes, de forma isolada ou combinada, de acordo a intensidade, gravidade e o tipo de sintomas de cada doente. Os anti-histamínicos (anti-H1) de 2ª geração são os principais agentes farmacológicos a utilizar nestas situações. Quando necessário, a sua dose habitual pode ser quadruplicada, sem efeitos secundários significativos. Existem casos reportados de doentes que têm de tomá-los de forma crônica^{1,25}.

Existem poucos estudos para suportar a escolha e a dose do anti-H1. A desloratadina e o cetotifeno mostraram propriedades na estabilização dos mastócitos³¹. A rupatadina exerce um efeito antagonista no receptor do PAF, mediador envolvido na hipotensão episódica e *flushing*, e associou-se a uma melhoria da qualidade de vida e de sintomas em doentes com mastocitose e sintomas de SAM^{32,33}. Tanto a rupatadina como a levocetirizina, em menor extensão, mostraram ter um efeito inibidor da FAP na desgranulação dos mastócitos, o que não se verifica com a desloratadina³¹⁻³⁵.

Os antagonistas dos receptores H2, como a famotidina ou a cimetidina são úteis particularmente na sintomatologia gastrointestinal dispéptica, dor abdominal, diarreia e nos episódios recorrentes graves²⁸.

Os antagonistas dos receptores dos leucotrienos, como o montelucaste, mostraram ser úteis no controle de sintomas respiratórios, cutâneos e gastrointestinais^{1,28,36}.

O ácido acetilsalicílico (AAS) pode ajudar no controle do *flushing* e da hipotensão em casos selecionados, com tolerância conhecida ao fármaco. No passado era considerado no tratamento dos casos de anafilaxia em doentes com MS, mas as doses necessárias para bloquear a ativação mastocitária eram elevadas e nem sempre toleradas^{27,36}. Foi ainda relatado o caso de um doente com mastocitose, cuja ação do celecoxibe constituiu uma opção viável na diarreia intratável³⁶. Os corticosteroides sistêmicos são um recurso reservado aos indivíduos com sintomas refratários²⁸.

A terapêutica com anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumabe, tem-se revelado eficaz e com um bom perfil de segurança em doentes com SAM secundário, que têm subjacente uma alergia IgE-dependente, particularmente anafilaxia refratária à terapêutica convencional, bem como em SAM primário e idiopático³⁷. Um estudo francês, incluindo 55 doentes diagnosticados com SAM com sintomas persistentes, tratados com omalizumabe ao longo de 3 anos, mostrou uma resposta em 78% dos doentes (mantida pelo menos 3 meses em 77% destes), e uma taxa de resposta no último *follow-up* em 58% dos doentes³⁷.

Os doentes com reações compatíveis com anafilaxia devem ser portadores de dispositivos de autoadministração injetável de adrenalina, eventualmente duas unidades. Estes doentes têm tendência a desenvolver formas mais graves de anafilaxia, po-

tencialmente fatais, especialmente em doentes com alergia a veneno de insetos (himenópteros)^{30,38}.

Perante anafilaxia induzida por veneno de himenópteros (IgE-dependente), neste caso SAM secundário, deve ser recomendada imunoterapia específica para o veneno (VIT) em causa, e que deve ser mantida ao longo da vida, uma vez que existe persistência de reações graves em caso de interrupção³⁹.

A VIT demonstrou eficácia em doentes com MS que apresentam reações IgE mediadas, apesar de saber-se que existe um risco acrescido de reações adversas nos doentes com MS submetidos a tratamento com VIT, em comparação com a população em geral³⁹. Desta forma, o omalizumabe poderá ser bastante útil na redução dos efeitos adversos associados e facilitando a subida até à dose de manutenção da VIT³⁹.

A vacinação contra a COVID-19 é recomendada de um modo geral nos indivíduos com SAM, bem como nos indivíduos com mastocitose. A única exceção a considerar é quando se verifica uma alergia suspeita ou conhecida a um dos constituintes da vacina. Os doentes poderão ter de fazer pré-medicação de acordo com o risco individual e deverão ficar em período de vigilância após tomarem a vacina, tal como a restante população no geral⁴⁰.

Considerações finais

A síndrome de ativação mastocitária (SAM) é uma entidade complexa, de prevalência desconhecida⁴¹, que se caracteriza pela ocorrência de episódios agudos e graves, de caráter recorrente, cujos sintomas heterogêneos envolvem pelo menos dois sistemas de órgãos, apresentando múltiplos agentes desencadeantes, tendo desafios diagnósticos e terapêuticos importantes.

Existem vários diagnósticos diferenciais que deverão ser cautelosamente avaliados antes de diagnosticar a SAM, nomeadamente a α -triptasémia hereditária. Um diagnóstico incorreto de SAM pode afetar o doente, atrasando o tratamento adequado e, conseqüentemente, prejudicando a sua qualidade de vida e o prognóstico. Na maioria dos casos, a elevação da triptase sérica durante os eventos confirma o envolvimento mastocitário.

Atualmente existem duas propostas para o diagnóstico de SAM. A primeira, estabelecida pela ECNM, apresenta critérios diagnósticos mais robustos e específicos. A outra proposta, de Molderings e cols.,

apresenta critérios mais abrangentes e que não foram validados no contexto particular de SAM, podendo apresentar o sério risco de sobrediagnóstico da patologia. Atualmente, verifica-se que existem muitos doentes diagnosticados com SAM, mas que não apresentam envolvimento comprovado de ativação mastocitária.

Recentemente, foi sugerido que esta patologia tinha sido identificada num número significativo de doentes com COVID-19. O receio da comunidade científica é que estes doentes identificados estejam na verdade a atrasar o seu verdadeiro diagnóstico, de acordo com os critérios estabelecidos no consenso de Viena pela ECNM.

A abordagem terapêutica de SAM passa pela utilização de anti-histamínicos anti-H1 de 2ª geração, antagonistas dos receptores H2, montelucaste, corticoides, omalizumabe (anti-IgE), e terapêuticas dirigidas aos mastócitos. O controle sintomático depende ainda da identificação e evicção criteriosa dos desencadeantes.

A terapêutica inicial pode ser aplicada antes do diagnóstico definitivo de SAM, sendo a resposta um dado útil para suportar o diagnóstico. De acordo com o tipo e a gravidade da síndrome, pode ser necessário combinar terapêuticas, incluindo terapêutica anti-IgE e terapêutica dirigida.

O diagnóstico de SAM continua a ser complexo, multidisciplinar e exigente. No futuro será importante a descoberta de novos biomarcadores que permitam ao médico distinguir claramente a SAM de outras patologias mimetizadoras.

Referências

1. Castells M, Butterfield J. Mast Cell Activation Syndrome and Mastocytosis: Initial Treatment Options and Long-Term Management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1097-106.
2. Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS, Brewer JH, Brook JB, Molderings G, et al. Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global "consensus-2". *De Gruyter.* 2020:1-16.
3. Adkinson N, Bochner B, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al. *Middleton's Allergy: principles and practices.* 8ª ed. Elsevier Inc.; 2013. p. 1896.
4. Gülen T, Akin C, Bonadonna P, Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Brockow K, et al. Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Nov;9(11):3918-28.
5. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:435-53.

6. Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, Garcia-Montero A, Sanchez-Munoz L, Teodosio C, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:168-78.
7. Varricchi G, Raap U, Rivellese F, Marone G, Gibbs BF. Human mast cells and basophils. How are they similar, how are they different? *Immunol Rev*. 2018;282(1):8-34.
8. Reber LL, Sibillano R, Mukai K, Galli SJ. Potential effector and immunoregulatory functions of mast cells in mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2015;8(3):444-63.
9. Gri G, Frossi B, D'Inca F, Danelli L, Betto E, Mion F, et al. Mast cell: an emerging partner in immune interaction. *Front Immunol*. 2012;3:120-2.
10. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:440-52.
11. da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem*. 2014;62:698-738.
12. Migalovich-Sheikhet H, Friedman S, Mankuta D, Levi-Schaffer F. Novel identified receptors on mast cells. *Front Immunol*. 2012;3:238-42.
13. Gilfillan AM, Beaven MA. Regulation of mast cell responses in health and disease. *Crit Rev Immunol*. 2011;31(6):475-529.
14. Halova I, Draberova L, Draber P. Mast cell chemotaxis-chemoattractants and signaling pathways. *Front Immunol*. 2012;3:119.
15. Varricchi G, Rossi FW, Galdiero MR, Granata F, Criscuolo G, Spadaro G, et al. Physiological Roles of Mast Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;17:247-61.
16. Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol*. 2011;12:1035-44.
17. Rottem M, Mekori YA. Mast cells and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2005;4:21-7.
18. Bachelet I, Levi-Schaffer F, Mekori YA. Mast cells: not only in allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:407-25.
19. Theoharides TC, Tsilioni I, Bawazeer M. Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:353.
20. Galli SJ, Grimaldeston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:478-86.
21. Theoharides T, Tsilioni I, Rene H. Recent advances in our understanding of mast cell activation – or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(6):639-56.
22. Flores JA, Balseiro-Gomez S, Ales E. Emerging Roles of Granule Recycling in Mast Cell Plasticity and Homeostasis. *Crit Rev Immunol*. 2016;36(6):461-84.
23. Weiler CR. Mast Cell Activation Syndrome: Tools for Diagnosis and Differential Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;8:498-507.
24. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:215-25.
25. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1125-33.
26. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1099-104.
27. Valent P, Akin C, Nidoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Nidoszytko M, et al. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci*. 2020;21:9030.
28. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere*. 2021;13,5(11):e646.
29. Afrin LB, Butterfield JH, Ralthe M, Molderings GJ. Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease – a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med*. 2016;48:190-201.
30. Rama TA, Moreira A, Delgado L. Abordagem diagnóstica e terapêutica das mastocitoses - Uma proposta de orientação clínica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2020;28(1):31-49.
31. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H1-antihistamines for primary mast cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy*. 2015;70:1052-61.
32. Siebenhaar F, Fortsch A, Krause K, Weller K, Metz M, Magerl M, et al. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2013;68:949-52.
33. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy*. 2015;70 Suppl 100:1-24.
34. Mullol J, Muñoz-Cano R, Torres-Atencio I, Ainsua E, Martin M, Sanchez-Lopez J, et al. Platelet activating factor-induced mast cell degranulation is inhibited by rupatadine, and to a lower extent by levocetirizine and desloratadine, in a mast cell line (LAD-2). *Clin Transl Allergy*. 2013;3(Suppl 2):O6.
35. Weller K, Maurer M. Desloratadine Inhibits Human Skin Mast Cell Activation and Histamine Release. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2723-6.
36. Matito A, Escribese MM, Longo N, Mayorga C, Luengo-Sánchez O, Pérez-Gordo M, et al.; Comité de Inmunología de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Clinical Approach to Mast Cell Activation Syndrome: A Practical Overview. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(6):461-70.
37. Lemal R, Fouquet G, Terriou L, Vaes M, Livideanu CB, Frenzel L, et al. Omalizumab Therapy for Mast Cell-Mediator Symptoms in Patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2387-95.
38. Giannetti A, Filice E, Caffarelli C, Ricci G, Pession A. Mast Cell Activation Disorders. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:124.
39. González-de-Olano D, Padial-Vilchez MA, Núñez-Acevedo B, de-Calzada-Bustingorri MP, de-Andrés-Martín A, Caldas C, et al. Usefulness of Omalizumab and Sting Challenge Test in Hymenoptera Venom Allergy and Mastocytosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:318-20.
40. Bonadonna P, Brockow K, Nidoszytko M, Gulen T, Hartmann K, Valent P. COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J Allergy Clin Immunol*. 2021;9(6):2139-44.
41. Leru PM, Anton VF, Ureche C, Zurac S, Bratu O, Neagoe CD. Mast cell activation syndromes - evaluation of current diagnostic criteria and laboratory tools in clinical practice. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2348-51.

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

Correspondência:
Sofia Couto
E-mail: sofia.couto.gp@gmail.com

Tradução e validação do Questionário de Qualidade de Vida em Hipersensibilidade a Drogas (DrHy-Q) para a língua portuguesa (cultura brasileira, DrHy-Qb)

Translation and validation of the Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire (DrHy-Q) to Brazilian Portuguese

Denise Neiva Santos de Aquino¹, Ligia Maria de Oliveira Machado¹,
Inês Cristina Camelo Nunes¹, Ilaria Baiardini², Luis Felipe Ensina¹, Dirceu Solé¹

RESUMO

Introdução: A hipersensibilidade a fármacos é uma condição clínica debilitante, acompanhada de experiência emocional intensa e pode afetar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). A repercussão das reações de hipersensibilidade a drogas (RHD) na qualidade de vida (QV) pode ser verificada pela utilização de questionário específico, o *Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire* (DrHy-Q), desenvolvido originalmente na língua italiana. O objetivo foi traduzir, adaptar transculturalmente e validar a versão do DrHy-Q para a língua portuguesa (cultura brasileira, DrHy-Qb), verificando a consistência interna, validação de constructo e reprodutibilidade do DrHy-Qb, como instrumento específico de avaliação da QV nos pacientes brasileiros com hipersensibilidade a fármacos. **Métodos:** A adaptação do questionário consistiu na tradução e retrotradução realizadas de forma independente por três tradutores bilíngues, seguidas por pré-teste. A versão final, DrHy-Qb juntamente com o questionário de qualidade de vida resumido (SF-36), foi respondido por 84 pacientes (69% feminino, 40,3±15,2 anos) acompanhados em ambulatório especializado. Na análise fatorial, a validação de constructo foi realizada pelo cálculo do coeficiente de correlação de Pearson, de consistência interna pelo coeficiente alfa de Cronbach, e da reprodutibilidade pelo coeficiente de correlação intraclass. **Resultados:** A análise estatística evidenciou consistência interna ($\alpha = 0,936$) e reprodutibilidade ($r: 0,984$; IC95% = 0,963-0,993; $p < 0,001$) excelentes. A correlação entre o DrHy-Qb e o SF-36 total foi negativa e moderada ($r = -0,394$; $p < 0,01$). **Conclusões:** O DrHy-Qb foi adequadamente traduzido, adaptado e validado para a cultura brasileira, podendo ser útil na avaliação da qualidade de vida dos pacientes com hipersensibilidade a fármacos.

Descritores: Hipersensibilidade a drogas, inquéritos e questionários, qualidade de vida, idioma, estudo de validação.

ABSTRACT

Introduction: Drug hypersensitivity is a clinical condition that can impair health-related quality of life. Originally developed in Italian, the Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire (DrHy-Q) measures the impact of drug hypersensitivity on quality of life. The objective of this study was to translate, cross-culturally adapt, and validate the DrHy-Q to Brazilian Portuguese (DrHy-Qb). To be successful, the DrHy-Qb must be internally consistent, maintain construct validity, and be reproducible as an assessment tool for quality of life in Brazilian patients with drug hypersensitivity. **Methods:** Translation and back-translation were performed by 3 bilingual translators, followed by a pre-test and a final version. The final version, the DrHy-Qb, and the 36-Item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36) were administered to 84 patients (69% female, 40.3±15.2 years) from a specialized outpatient clinic. Factorial analysis included Pearson's correlation coefficient to validate the construct, Cronbach's alpha to assess the internal consistency, and intraclass correlation coefficient to determine reproducibility. **Results:** Statistical analysis showed excellent internal consistency ($\alpha = 0.936$) and reproducibility ($r: 0.984$; 95% CI: 0.963-0.993; $p < 0.001$). The correlation between the DrHy-Qb and the SF-36 was moderate and negative ($r: -0.394$; $p < 0.01$). **Conclusions:** This study showed that the DrHy-Qb was successfully translated, adapted, and validated into Brazilian Portuguese, and can be used to assess quality of life in patients with drug hypersensitivity.

Keywords: Drug hypersensitivity, surveys and questionnaires, quality of life, language, validation study.

1. UNIFESP, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/ UNIFESP) - São Paulo, SP, Brasil.

2. University of Genoa, Allergy and Respiratory Diseases Clinic, DIMI, University of Genoa, IRCCS AOU San Martino-IST, Provincia di Genoa - Itália.

Submetido em: 02/12/2022, aceito em: 11/02/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):78-88.

Introdução

As reações de hipersensibilidade a drogas (RHD) representam até 15% de todas as reações adversas a drogas¹. A depender do mecanismo envolvido, podem cursar com uma variedade de manifestações clínicas, como urticária, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia, exantemas, dentre outros sinais e sintomas. Geralmente, a pele pode ser acometida em mais de 90% dos casos².

A relação entre a manifestação clínica e os medicamentos suspeitos muitas vezes é difícil de ser comprovada e prejudica o seguimento adequado do paciente. A ausência do diagnóstico etiológico de certeza interfere na escolha de tratamentos específicos, que podem não ser tão eficazes quando comparados àqueles de primeira linha³.

Seja como for, as RHD influenciam de modo significativo a prática clínica diária e são causa frequente de aumento no tempo de hospitalização, modificações na prescrição médica e consequente impacto socioeconômico².

Na prática clínica, do ponto de vista do paciente, o antecedente de RHD é uma experiência acompanhada por conteúdo emocional intenso, como medo, ansiedade, somatização e insegurança frente à necessidade do uso de qualquer medicamento que certamente pode exercer influência negativa em sua vida, e comprometer o seu desempenho diário⁴. A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é importante para mensurar o impacto de doenças no dia a dia dos pacientes⁵.

A repercussão das RHD na qualidade de vida (QV) pode ser verificada pela utilização de um questionário específico, o *Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire* (DrHy-Q), desenvolvido originalmente na língua italiana. Esse é um instrumento de domínio único, composto por 15 itens, que atendeu aos padrões de validade de construto, consistência interna e confiabilidade, indicando ser apropriado para uso isolado ou em combinação com outros questionários, com intuito de relatar as experiências emocionais de pacientes com hipersensibilidade a fármacos⁶.

O DrHy-Q também já foi traduzido e validado para as línguas turca, holandesa, espanhola, tailandesa e portuguesa de Portugal⁷⁻¹¹.

Existe a versão brasileira do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), que é um instrumento genérico para avaliação em saúde, sendo constituído por 36 questões de fácil

administração e compreensão, podendo ser aplicados à população geral¹².

No Brasil não há estudos que avaliem a QV de pacientes com hipersensibilidade a medicamentos, bem como não há uma versão validada do DrHy-Q na língua portuguesa (cultura brasileira).

O desenvolvimento de uma ferramenta específica seria demorado, oneroso e impossibilitaria a comparação dos resultados obtidos com os observados em outros países. Por isso, a importância de realizar a adaptação transcultural do DrHy-Q, que é um instrumento válido e confiável.

Este estudo tem por objetivo traduzir, adaptar e validar a versão original do *Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire* (DrHy-Q) para a língua portuguesa (cultura brasileira, DrHy-Qb) e verificar a sua validade, confiabilidade e reprodutibilidade.

Métodos

O estudo tem delineamento transversal de uma população acompanhada entre novembro de 2017 e dezembro de 2019 em ambulatório especializado. Nesse período, foram atendidos 174 pacientes, maiores de 18 anos, com história suspeita de RHD.

Para o processo de adaptação e validação do DrHy-Qb, foi utilizada amostra de conveniência com 94 pacientes com história provável de RHD¹³. De acordo com a escala de causalidade, consideramos uma reação provável quando há presença de um evento clínico com relação temporal após a administração do medicamento, podendo ou não apresentar teste laboratorial anormal, sendo improvável atribuir a outras doenças ou produtos químicos e com resposta clínica após retirada do mesmo¹³.

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, independentemente de sexo, com história provável de RHD, que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Nos critérios de exclusão estavam pacientes com história improvável ou possível de RHD, com presença outras doenças crônicas, como doenças psicossomáticas e uso rotineiro de analgésicos, capazes de interferir na QV e que se recusaram participar do estudo.

Tradução do Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire (DrHy-Q)

A adaptação linguística foi baseada em método sugerido pela autora do questionário original, com

objetivo de obter uma versão traduzida equivalente conceitualmente ao questionário original.

O processo de tradução da versão original em língua italiana para a língua portuguesa (cultura brasileira) foi avaliado por uma equipe (dois tradutores bilíngues na língua italiana e dois médicos alergistas e imunologistas, detentores do conhecimento técnico na área), de forma independente e cientes dos objetivos da pesquisa.

Enfatizou-se a necessidade da tradução ser conceitual e não somente literária, bem como a linguagem ser coloquial e de fácil compreensão. A tradução abrangeu os mesmos conceitos e itens que o instrumento original, com expressões culturalmente relevantes e aceitas.

Retrotradução do Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire (DrHy-Q)

A versão de consenso foi retrotraduzida para o italiano, por outro tradutor com idioma materno italiano e bilíngue no idioma português, e comparada com a original, por uma avaliadora de idioma natal italiano, com a finalidade de rever o significado referencial de cada item, além de detectar diferenças ou discrepâncias entre ambas as edições.

Essa versão retrotraduzida também foi avaliada pela equipe do estudo e pela autora do questionário original, sendo, portanto, conduzida para a fase de adaptação transcultural.

Adaptação do Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire (DrHy-Q)

A versão de consenso foi aplicada a uma amostra de 10 pacientes com o objetivo de avaliar se a tradução era de fácil compreensão, com linguagem simples e apropriada.

Estes pacientes foram escolhidos de modo aleatório quando em consulta de rotina. Foram questionados sobre dificuldades na compreensão das perguntas, das opções de respostas e solicitados que opinassem, quando pertinente, quanto à melhor forma de realizá-las.

A versão final do DrHy-Q adaptado (DrHy-Qb) (Anexo A) foi composta por 15 itens, com escore total podendo variar de 15 pontos (melhor QV) a 75 pontos (pior QV), empregando-se a Escala de Likert de 5 pontos.

Validação do Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire adaptado (DrHy-Qb)

Uma amostra de conveniência de 84 pacientes com história provável de RHD responderam ao DrHy-Qb, juntamente com a versão brasileira de um instrumento genérico em saúde (*SF-36: The Medical Outcomes Short-Form Health*)¹².

Durante este processo de validação, medidas psicométricas foram mensuradas, como validade de construto, confiabilidade e reprodutibilidade do instrumento avaliado.

Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados em arquivo no programa Microsoft Excel® e a análise estatística foi realizada pelo *software* estatístico SPSS 25.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*), adotando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Para análise dos dados, as variáveis quantitativas e qualitativas foram avaliadas descritivamente. Além disso, foram realizados testes de normalidade de amostra e homogeneidade de variâncias, como pré-requisitos para possíveis análises de correlações paramétricas e não paramétricas.

Na avaliação do constructo do questionário, optou-se pelo cálculo do coeficiente de correlação de Pearson (r), que pode variar entre -1 a +1, e, quanto mais próximo ao valor 1, mais forte é considerada a correlação. Os valores negativos equivalem a correlações inversamente proporcionais¹⁴.

O coeficiente de confiabilidade alfa de Cronbach foi utilizado para avaliar a consistência interna do instrumento. Quanto mais próximo de 1 for o resultado, mais consistentes serão as variáveis testadas¹⁵. Valores acima de 0,75 são consideráveis aceitáveis^{16,17}.

Para avaliação da reprodutibilidade do DrHy-Qb foi utilizado o coeficiente de correlação intraclasse (ICC), buscando a concordância do mesmo examinador, no primeiro momento e à sua reaplicação, após prazo de 7 a 30 dias. Para ter validade estatística espera-se que pelo menos 20% da amostra seja reavaliada. O resultado próximo ao valor de 1, aponta correlação forte, ou seja, com uma menor variabilidade das medidas comparadas^{18,19}.

Aspectos éticos

O projeto foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP e cadastrado na

Plataforma Brasil (CAAE: 42295414.7.00005505). A integridade, privacidade e o sigilo das informações dos pacientes foram rigorosamente respeitados. Todos os procedimentos da pesquisa seguiram a resolução nº 466/12 e a resolução nº 510/16 do Conselho Nacional de Saúde, sobre pesquisa com seres humanos. Todos os participantes assinaram o TCLE.

Resultados

Avaliação da equivalência conceitual, de itens e semântica do DrHy-Qb

Dos dez pacientes selecionados, na fase de adaptação cultural, sete deles demonstraram entender todos os itens do DrHy-Qb. Três pacientes sugeriram mudanças de cunho semântico nas questões, em relação a termos e palavras mais apropriadas para melhor compreensão e aproximação da realidade brasileira.

Durante a fase de validação, alguns dos entrevistados tiveram dificuldade em distinguir os sentimentos questionados: ansiedade, angústia, pavor, preocupação e medo. O tempo médio de aplicação foi de 7,5 minutos para os pacientes que compreenderam e autopreencheram o questionário, enquanto o tempo médio entre os que necessitaram do auxílio de um entrevistador para leitura das perguntas foi de 24 minutos. Todos os pacientes responderam às questões do DrHy-Qb.

Características socioeconômicas e clínicas da amostra

O sexo feminino correspondeu a 69% (n = 58) da amostra e a média de idade da população foi 40,3 anos (mediana [DP], mínimo-máximo; 36 anos [15,19], 18-72 anos). Optou-se em realizar o método de leitura das questões em 21,4% (n=18) dos pacientes que não sabiam ler e escrever e tinham discernimento sobre a doença. As demais características socioeconômicas foram descritas na Tabela 1.

Em relação às manifestações clínicas, a mais frequente foi o angioedema palpebral isolado, que ocorreu em 40,5 % (n = 34), seguido de anafilaxia em 35,7% (n = 30). As reações de hipersensibilidade descritas foram relacionadas ao número de drogas, número de episódios e à classe de drogas implicadas (Tabela 2).

Tabela 1

Características demográficas e socioeconômicas da população estudada

Variável	N (%)
Pacientes	84 (100)
Sexo	
Feminino	58 (69)
Masculino	26 (31)
Faixa etária	
18 a 29 anos	26 (31)
30 a 59 anos	44 (52,4)
Maiores que 60 anos	14 (16,7)
Escolaridade	
Analfabetismo	18 (21,4)
Fundamental completo	10 (11,9)
Ensino médio completo	21 (25)
Graduação/Pós-graduação	35 (41,7)
Aplicação do instrumento	
Autoaplicável	66 (78,6)
Auxílio de leitura	18 (21,4)

Avaliação de confiabilidade do DrHy-Qb

Pelo cálculo do coeficiente alfa de Cronbach, demonstramos que a consistência interna, entre os 15 itens do DrHy-Qb, foi excelente, $\alpha = 0,936$.

De maneira semelhante, o DrHy-Qb mostrou ser preciso, pela confirmação da confiabilidade por item, ou seja, todas as questões contribuíram para uma boa fidedignidade ao comporem o questionário (Tabela 3).

Avaliação da reprodutibilidade pelo coeficiente de correlação intraclass (ICC)

Vinte e três pacientes (27,3%) foram selecionados de forma aleatória e responderam novamente ao DrHy-Qb em tempo variável de 7 a 30 dias após a primeira avaliação. Neste estudo, houve classificação

Tabela 2

Características clínicas da população estudada

Variável	N (%)
Número de episódios	
1 episódio	31 (36,9)
2 ou mais episódios	53 (63,1)
Número de drogas	
1 droga	30 (35,7)
2 ou mais drogas	54 (64,3)
Drogas implicadas	
AINEs	58 (69,0)
Betalactâmicos	5 (6,0)
Anestésicos locais	5 (6,0)
Anafilaxia perioperatória ^a	13 (15,5)
Outros ^b	3 (3,6)
Tipos de reação	
Anafilaxia	30 (35,7)
Angioedema de lábios	19 (22,6)
Angioedema de laringe	10 (11,9)
Angioedema de língua	1 (1,2)
Angioedema de pálpebras	34 (40,5)
Farmacodermia tardias graves	0 (0,0)
Sintomas respiratórios	1 (1,2)
Exantema maculopapular	8 (9,5)
Urticária	20 (23,8)

AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais.

^a Drogas implicadas na anafilaxia perioperatória: benzodiazepínicos, bloqueadores neuromusculares, hipnóticos, analgésicos opioides, inibidores das colinesterases, antieméticos e antissépticos.^b Outros: inibidores de bombas de prótons e contrastes radioativos.

excelente na concordância da reprodutibilidade do questionário testado.

O coeficiente intraclassa (ICC) mostrou correlação de $r = 0,984$ (IC95% = 0,963-0,993, $p < 0,001$) confirmando concordância excelente de reprodutibilidade do DrHy-Qb.

Avaliação de constructo do DrHy-Qb

A média do escore do DrHy-Qb foi 43,19 pontos (mediana [DP], mínimo-máximo; 44 [13,95], 15-70) e

a média do somatório total do SF-36 foi 108,44 pontos (mediana [DP], mínimo-máximo; 111,55 [18,48], 60,5-139) (Tabela 4). Vale salientar, quanto maior o valor do DrHy-Qb, bem como menor o SF-36, pior será considerada a QV.

O coeficiente de correlação de Pearson mostrou haver correlação negativa (instrumentos inversamente proporcionais) e moderada entre a média do escore de DrHy-Qb e a média do somatório total do SF-36 ($r = -0,394$; $p < 0,01$). Com relação aos domínios, não houve significância em “limitação por aspectos físicos” ($p = 0,11$) e “vitalidade” ($p = 0,07$). Já os demais domínios tiveram correlação negativa, moderada e significativa com a média do escore de DrHy-Qb (Tabela 5).

Discussão

Tradução e adaptação transcultural

Na fase de tradução, a comparação da versão retrotraduzida com a versão fonte original foi feita com a finalidade de detectar quaisquer mal-entendidos, erros de tradução ou imprecisões do novo questionário. No processo do desenvolvimento de um instrumento por consenso, a própria tradução por método de comitê reduz o viés cultural e social que podem acontecer quando apenas um ou dois tradutores são responsáveis pela tradução.

Embora todas as versões de tradução do DrHy-Q tenham partido do original italiano, cada adaptação para as diferentes culturas poderia ter alterado o conteúdo do questionário e consequentemente seu objetivo em avaliação. Isso é minimizado quando se faz a conciliação com o autor do questionário original. Após a validação da versão brasileira, optou-se por denominá-la DrHy-Qb para melhor diferenciação com as demais versões culturais existentes.

Alguns dos entrevistados tiveram dificuldade em distinguir os sentimentos questionados no DrHy-Qb: ansiedade, angústia, pavor, preocupação e medo. Por mais que esses termos estejam relacionados a sentimentos negativos, eles não são considerados sinônimos^{20,21}.

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2018 havia 11,3 milhões de pessoas com mais de 15 anos de idade que não sabiam ler ou escrever²². Assim, era de se esperar que alguns pacientes tivessem limitações na compreensão do questionário. Dessa forma, considerou-se auxiliar 18 pacientes na leitura do instrumento para melhor en-

Tabela 3

Coeficiente de confiabilidade alfa de Cronbach para o DrHy-Qb por item

Item	Alfa de Cronbach se o item for excluído
1. Como não posso tomar medicamentos, qualquer doença é mais limitante para mim que para outras pessoas.	0,933
2. Tenho medo que numa emergência me receitem um medicamento ao qual sou alérgico(a).	0,932
3. Fico apavorado(a) por causa do meu problema com os medicamentos.	0,928
4. O problema das reações aos medicamentos condiciona minha vida.	0,930
5. Gostaria da opinião do alergista antes de tomar medicamentos receitados por outro especialista.	0,935
6. Até um pequeno mal estar se torna um problema para mim.	0,931
7. O fato de não poder tomar tranquilamente os medicamentos me faz sentir diferente dos outros.	0,935
8. Fico ansioso(a) por causa do meu problema de reações aos medicamentos.	0,928
9. Para qualquer doença gostaria de ter certeza de que existe um medicamento que posso tomar tranquilamente.	0,933
10. Tenho medo de não poder tratar a dor.	0,931
11. Fico angustiado(a) por causa do meu problema de reações aos medicamentos.	0,928
12. Fico preocupado(a) toda vez que tenho que tomar um medicamento, mesmo diferente daquele que causou a reação alérgica.	0,930
13. Renuncio a ocasiões de lazer (esportes, férias, viagens) devido ao meu problema.	0,936
14. Me sinto deprimido(a) por causa do meu problema de reações aos medicamentos.	0,933
15. A ideia de uma injeção ou aplicação de medicamento na veia me deixa ansioso.	0,933

DrHy-Qb = *Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire* (versão brasileira).

tendimento do processo, além de ser observado um tempo médio de 24 minutos necessários para responder o mesmo. Os demais pacientes com escolaridade a partir do ensino fundamental até a pós-graduação responderam ao questionário sem dificuldades.

A versão tailandesa quantificou um tempo médio de aproximadamente 7,4 minutos, semelhante ao observado em nosso estudo¹⁰. Os demais estudos de validação do DrHy-Q não especificaram tempo de aplicação do questionário⁶⁻¹¹.

Sobre a coleta de dados, no estudo tailandês houve percentuais baixos de itens não preenchidos, cerca 1,2% da amostra¹⁰. O estudo holandês mostrou abandono nas respostas dos questionários em 42% e isso foi esperado devido à coleta dos dados ter si-

Tabela 4

Escore de qualidade de vida de acordo com o questionário aplicado

Questionários (n=84)	Escore		
	Média	Mediana	(mín. - máx., desvio padrão)
DrHy-Qb	43,19	44,00	(15-70; 13,95)
SF-36	108,44	111,55	(60,5-139; 18,48)

DrHy-Qb = *Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire* (versão brasileira), SF-36 = *The Medical Outcomes Short-Form Health* (versão brasileira).

Tabela 5

Coeficiente de correlação de Pearson entre DrHy-Qb e o SF-36 (total e domínios)

	DrHy-Qb	
	Correlação de Pearson (r)	p
SF-36 total	-0,394	< 0,01
Domínios do SF-36		
Capacidade funcional	-0,314	< 0,01 ^a
Limitação por aspectos físicos	-0,180	0,10
Dor	-0,295	< 0,01 ^a
Estado geral de saúde	-0,238	0,03 ^a
Vitalidade	-0,207	0,05
Aspectos sociais	-0,393	< 0,01 ^a
Limitação por aspectos emocionais	-0,218	0,04 ^a
Saúde mental	-0,400	< 0,01 ^a

DrHy-Qb = *Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire* (versão brasileira), SF-36 = *The Medical Outcomes Short-Form Health* (versão brasileira).^a Correlações significantes (p < 0,05).

do por e-mail⁸. No nosso estudo todos os pacientes responderam completamente a versão brasileira, o DrHy-Qb.

Avaliação das propriedades psicométricas do questionário

Os dados de avaliação psicométrica encontrados no nosso estudo mostraram que o DrHy-Qb está alinhado com os resultados de outros estudos de validação dessa ferramenta⁶⁻¹¹.

Na avaliação de construto do questionário, optamos por usar o coeficiente de correlação de Pearson (r) por se tratar de análise com duas variáveis dependentes quantitativas (DrHy-Qb e SF-36). Observamos correlação negativa, ou seja, inversamente proporcional, que é condizente com a interpretação de que quanto maior o escore do DrHy-Qb, pior a QV do paciente, e quanto maior os valores absolutos do SF-36 total e por domínios, melhor a QV do paciente estudado.

Nenhum paciente relatou o uso de medicações corriqueiras para tratar alguma doença física. Nesse estudo, os dados comprovaram a falta de correlação de possíveis limitações por aspectos físicos e de vitalidade com o comprometimento na QV dos pacientes.

A avaliação de construto pelo cálculo do coeficiente de correlação de Pearson entre o escore do DrHy-Qb e a média do somatório total do SF-36 mostrou-se negativa e moderada (r = -0,394; p < 0,01) e foi capaz de demonstrar que aspectos específicos na QVRS desses pacientes com experiências de RHD não foram detectados adequadamente pela ferramenta genérica (SF-36). Este resultado corrobora os dados encontrados por outros estudos de validação do DrHy-Q⁶⁻¹¹.

A avaliação da confiabilidade do DrHy-Qb pelo cálculo do coeficiente alfa de Cronbach mostrou o quão consistente é o instrumento. Se as respostas fossem discrepantes, haveria a tendência de não

ser confiável para mensurar aquilo que se pretende. Algumas perguntas têm a capacidade de aumentar a consistência dos questionários e outras em diminuir. O resultado desse estudo evidenciou um α global de 0,936, mostrando uma excelente consistência entre os 15 itens do questionário.

Ao comparar o alfa global com o alfa excluindo cada questão, foi possível determinar se a remoção desse item aumentaria a confiabilidade geral do questionário, caso o alfa resultante fosse maior que global. No nosso estudo, todas as perguntas apresentaram comportamento semelhante e importante ao compor o DrHy-Qb, com α por item acima de 0,928 até α global de 0,936. Nos demais estudos publicados, o DrHy-Q também apresentou confiabilidade elevada⁶⁻¹¹.

A análise estatística evidenciou que o DrHy-Qb atendeu aos padrões de reprodutibilidade para validação de instrumentos em QVRS, semelhante aos estudos anteriores⁶⁻¹¹. Para que não houvesse perda amostral, alguns pacientes responderam novamente ao questionário entre o período mínimo de 7 dias e máximo de 30 dias.

Todos foram questionados sobre a ocorrência de alguma mudança significativa de vida e de saúde na última semana, semelhante ao que aconteceu no estudo tailandês¹⁰, e o tempo não determinou impacto sobre a QVRS desses pacientes.

A nossa avaliação de teste-reteste, aplicado em 27,3% da amostra, apresentou resultado excelente e confirmado pelo cálculo do ICC ($r = 0,984$; IC95% = 0,963-0,993, $p = 0,0001$). As demais validações do DrHy-Q seguiram resoluções semelhantes e com percentual amostral também aproximado⁶⁻¹¹.

Escores obtidos do DrHy-Qb

Comparar as pontuações do DrHy-Qb com as obtidas em estudos de outros países nos auxiliou na investigação de diferenças culturais e o impacto sobre a QVRS. Entretanto, no estudo holandês de validação, foi realizada uma reformulação na escala do somatório do escore de DrHy-Q para 0-100, onde o valor máximo indicou comprometimento na qualidade de vida⁸.

Utilizar a ferramenta como ela foi descrita e desenvolvida é importante para melhor comparabilidade das casuísticas e respectivos resultados. Por essa razão, o somatório do escore de DrHy-Q foi reformulado para uma escala com variação de 0 a 100 pontos, onde 100 pontos indicam maior comprometimento na QVRS e para a escala original 15-75 pontos, onde 75 pontos apontam pior QV⁶. Sendo assim, foi possível analisar as medianas do escore de DrHy-Q nas diferentes populações onde essa ferramenta foi validada (Tabela 6).

Tabela 6

Comparação de medianas do escore DrHy-Q em diferentes países

Referência	País	Mediana Escore DrHy-Q (Escala)	
		(15-75)	(0-100)
Baiardini e cols., 2011 ⁶	Itália	37	36
Bavbek e cols., 2016 ⁷	Turquia	35	33
Gastaminza e cols., 2016 ⁹	Espanha	29	23
Moayeri e cols., 2017 ⁸	Holanda	22	12
DrHy-Qb (estudo atual)	Brasil	44	48
Dias de Castro e cols., 2021 ¹¹	Portugal	37	36

Para conversão do escore de DrHy-Q em uma escala de 0 a 100 pontos foi utilizada a fórmula:

$$\text{DrHy-Q} = \frac{(\sum \text{itens} - 15) * 100}{[75 - 15]}$$

A mediana do escore do DrHy-Qb foi 48 pontos. Já para reformular o escore de DrHy-Q na escala de 15 a 75 pontos, utilizou-se a fórmula:

$$\text{DrHy-Q} = [\sum \text{itens} * \left(\frac{75 - 15}{100 - 0} \right)] + 15.$$

A mediana do escore do DrHy-Qb foi 44 pontos (Tabela 6).

A mediana do escore de DrHy-Q no estudo tailandês não foi descrita, apenas as médias para as variáveis estudadas¹⁰. Já no estudo holandês, os dados mais baixos se justificariam por ser um estudo retrospectivo, com os diagnósticos e aconselhamentos realizados previamente à aplicação do questionário em comparação às populações italiana e turca. Além disso, foram observadas percepções mais saudáveis do povo holandês em relação aos outros países estudados, como o menor consumo de medicamentos. Essas diferenças culturais e sociais poderiam influenciar no resultado do DrHy-Q⁸.

O escore mediano do DrHy-Qb, em relação ao resultado dos outros países, foi considerado alto, provavelmente pelo fácil acesso aos medicamentos, muitos desses sem a obrigatoriedade de uma receita médica para aquisição, e sua consequente automedicação, aumentando a frequência de exposições aos fármacos. Outro fator associado seria, possivelmente, o aumento do consumo de medicamentos de forma indiscriminada no Brasil²³.

Ao contrário de outros estudos retrospectivos em que o paciente é abordado após anos das reações ou aconselhamento médico, uma das vantagens deste estudo foi o fato de os pacientes terem sido

avaliados durante o levantamento da hipótese diagnóstica e antes da realização de testes cutâneos ou de provocação. Desta forma, reduz-se o risco de influenciar o resultado do questionário.

Todos os pacientes responderam adequadamente aos itens do instrumento DrHy-Qb e não houve perda amostral em nosso estudo. Outro aspecto que não contribuiu para possíveis vieses foi o de não termos abordado doenças psicossomáticas ou psiquiátricas, bem como doenças relacionadas a dor crônica e uso corriqueiro de remédios para analgesia. Estes fatores de confusão poderiam comprometer essa avaliação específica em QVRS.

Limitações do estudo e empregabilidade do instrumento validado

Uma das limitações do nosso estudo foi o fato de não ter sido realizado em conjunto com outros centros de referência em alergia a fármacos no Brasil, o que proporcionaria maior casuística e representação mais ampla dos pacientes com RHD.

As diferenças étnicas e socioeconômicas, bem como a participação de pacientes com farmacodermias tardias graves, não foram avaliadas nesse estudo. Esses tópicos deverão ser investigados futuramente.

Conclusões

Este estudo possibilitou que o questionário DrHy-Q fosse adequadamente traduzido, adaptado culturalmente e suas propriedades psicométricas avaliadas de acordo com as orientações dos autores que o desenvolveram⁶. A versão portuguesa do DrHy-Q (cultura brasileira, DrHy-Qb) apresentou excelente confiabilidade, validade de construto e reprodutibilidade, o que possibilita a sua utilização na avaliação da qualidade de vida dos pacientes com hipersensibilidade a drogas, bem como para direcionar um tratamento ou suporte psicológico aos que mais necessitarem. O DrHy-Qb é uma ferramenta útil para avaliação da QVRS em futuras pesquisas científicas brasileiras.

Nome: _____ Data: ____ / ____ / ____

As reações adversas aos medicamentos podem influenciar o bem estar físico e psíquico das pessoas. Pedimos que você indique abaixo as dificuldades que encontrou devido a esse problema.

	Nenhuma	Pouca	Razoável	Muita	Muitíssima
1. Como não posso tomar medicamentos, qualquer doença é mais limitante para mim que para outras pessoas.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
2. Tenho medo que numa emergência me receitem um medicamento ao qual sou alérgico(a).	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
3. Fico apavorado(a) por causa do meu problema com os medicamentos.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
4. O problema das reações aos medicamentos condiciona minha vida.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
5. Gostaria da opinião do alergista antes de tomar medicamentos receitados por outro especialista.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
6. Até um pequeno mal estar se torna um problema para mim.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
7. O fato de não poder tomar tranquilamente os medicamentos me faz sentir diferente dos outros.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
8. Fico ansioso(a) por causa do meu problema de reações aos medicamentos.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
9. Para qualquer doença gostaria de ter certeza de que existe um medicamento que posso tomar tranquilamente.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
10. Tenho medo de não poder tratar a dor.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
11. Fico angustiado(a) por causa do meu problema de reações aos medicamentos.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
12. Fico preocupado(a) toda vez que tenho que tomar um medicamento, mesmo diferente daquele que causou a reação alérgica.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
13. Renuncio a ocasiões de lazer (esportes, férias, viagens) devido o meu problema.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
14. Me sinto deprimido(a) por causa do meu problema de reações aos medicamentos.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
15. A ideia de uma injeção ou aplicação de medicamento na veia me deixa ansioso.	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()

Anexo 1

Questionário de Qualidade de Vida em Hipersensibilidade a Drogas para a língua portuguesa (cultura brasileira) - DrHy-Qb

Referências

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Routledge PA, Savage RL, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 April; 69(4):420-37.
- Ensina LF. Abordagem ao paciente com hipersensibilidade a Drogas: perspectiva clínica. In: Ensina LF, Camelo-Nunes IC, Solé D, eds. *Alergia a Fármacos: do diagnóstico ao tratamento*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2019. p. 53-61.
- Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and Causes of Drug Hypersensitivity. In: Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 2-17.
- Hassel JC, Danner D, Hassel AJ. Psychosomatic or allergic symptoms? High levels for somatization in patients with drug intolerance: Psychometric profile and drug intolerance. *J Dermatol*. 2011 Oct; 38(10):959-65.
- Seidl EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad Saúde Pública*. 2004;20(2):580-8.
- Baiardini I, Braido F, Fassio O, Calia R, Canonica GW, Romano A, DrHy-Q PROs Italian Group. Development and validation of the Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(4):330-5.
- Bavbek S, Özdemir SK, Erdogan Bd, Karaboga I, Buyukozturk S, Gelincik A, et al. Turkish version of the Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire: assessment of reliability and validity. *Qual Life Res*. 2015;25(1):101-9.
- Moayeri M, Os-Medendorp Hv, Baiardini I, Rockmann H. Assessment of validity and reliability of Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire: The Dutch experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017;49(3):129-34.
- Gastaminza G, Ruiz-Canela M, Baiardini I, Andrés-López B, Corominas M. Psychometric Validation of the Spanish Version of the DHRQoL Questionnaire. *J of Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(5):322-23.
- Chongpison Y, Rerknimitr P, Hurst C, Mongkolpathumrat P, Palapinyo S, Chularojanamontri L, et al. Reliability and validity of the Thai Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire: a multi-center study. *Int J for Qual Health Care*. 2018;31(7):527-34.
- Dias de Castro E, Barbosa J, Mesquita AM, Caires A, Ribeiro L, Cernadas JR, et al. Drug Hypersensitivity Quality of Life Questionnaire: validation procedures and first results of the Portuguese version. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(143):1-11.
- Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "medical outcomes study 36-item short-form health survey (sf-36)" [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; 1997.
- Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. *Curr. Drug Saf*. 1994;10(2):93-102.
- Cohen J, Cohen P, West SG, Aiken LS. *Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences*. 3ª ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 2003.
- Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
- George D, Mallery P. *SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference*. 4ª ed. Boston: Allyn & Bacon; 2003.
- Getboys R, ed. *Handout on reliability book* [Internet]. Wilfrid Laurier University; 2003. Disponível em: <https://www.wlu.ca>
- Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess*. 1994;6(4):284-90.
- Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3ª ed. New Jersey: Wiley, Hoboken; 2003.
- Clark DA, Beck AT. *Terapia Cognitiva para Transtorno de Ansiedade*. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- Dalgalarrondo P. *Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2018.
- Costa G. Analfabetismo resiste no Brasil e no mundo do século 21 [Internet]. Setembro de 2019 [citado em 10 de julho de 2020]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/educacao/noticia/2019-09/analfabetismo-resiste-no-brasil-e-no-mundo-do-seculo-21>
- Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. www.conselho.saude.gov.br [site na Internet]. Consumo de medicamentos: um autocuidado perigoso. Disponível em: http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm.

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

Correspondência:
Denise Neiva Santos de Aquino
E-mail: deniseneiva@gmail.com

Presença do alérgeno de soja Gly m 1 no ar em Maringá - PR

Levels of airborne soy allergen Gly m 1 in Maringá, PR, Brazil

Cinthyia Covessi Thom de Souza¹, Nelson Augusto Rosario Filho²,
Ernesto Akio Taketomi³, Juliana Silva Miranda³, Ricardo Henrique Moreton Godoi⁴

RESUMO

Introdução: O conhecimento da aerobiologia local é fundamental para o alergista. Os aeroalérgenos são capazes de sensibilizar e levar ao desenvolvimento de doenças respiratórias alérgicas, portanto devem ser monitorados rotineiramente, tendo em vista possíveis mudanças locais conforme alterações climáticas, poluição e atividades agroindustriais. **Objetivo:** Verificar a presença e concentração do alérgeno principal da poeira da casca da soja (Gly m 1) na atmosfera da cidade de Maringá-PR e possíveis associações aos fatores climáticos. A escolha da soja deve-se a alta prevalência desta cultura no Brasil e nesta região do país. Até o presente momento, há apenas um estudo piloto feito por este mesmo grupo avaliando a presença deste alérgeno no Brasil. **Métodos:** Foram realizadas coletas de material atmosférico, durante o período de março de 2017 a março de 2018, durante 24 ou 48 horas distribuídas no decorrer do período, totalizando 70 amostras, das quais 10 foram excluídas por problemas técnicos de coleta. As amostras foram avaliadas pelo método ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*) para Gly m 1, sendo que todas as amostras apresentaram níveis detectáveis do alérgeno. **Resultados:** A mediana de concentração de Gly m 1 foi de 4,89 ng/m³. Os valores encontrados variaram de 0,66 ng/m³ a 1826,1 ng/m³. Das 60 amostras analisadas, 23% delas apresentaram valores superiores a 90 ng/m³, sendo os meses de junho/2017 e março/2018 com concentrações mais elevadas. Houve correlação positiva das concentrações de Gly m 1 com as temperaturas máxima, média e mínima, umidade relativa, vento e insolação. **Conclusão:** Os dados evidenciam exposições constantes da população ao alérgeno do Gly m 1, por vezes em níveis elevados possivelmente capazes de gerar sensibilização e sintomas.

Descritores: Alérgenos, soja, amostras de ar, ELISA.

ABSTRACT

Introduction: Knowledge of local aerobiology is essential for allergists. Because airborne allergens can sensitize the population and lead to allergic respiratory diseases, they must be routinely monitored for the effects of climate change, pollution, and agroindustry. **Objective:** To verify the airborne presence and concentration of the main soy hull dust allergen (Gly m 1) in Maringá, PR, Brazil and possible associations with climatic factors. Soybeans were selected due to the high prevalence of this crop in this region. To date, only 1 pilot study (conducted by our group) has evaluated this allergen's presence in Brazil. **Methods:** Atmospheric material was collected between March 2017 and March 2018 in 24- or 48-hour intervals, totaling 70 samples, of which 10 were excluded due to technical problems. The samples were tested for Gly m 1 using enzyme-linked immunosorbent assay, and all samples showed detectable levels of the allergen. **Results:** The median concentration of Gly m 1 was 4.89 ng/m³, with values ranging from 0.66 ng/m³ to 1826.1 ng/m³. Of the 60 samples, 23% showed values > 90 ng/m³, with June 2017 and March 2018 having the highest concentrations. There was a positive correlation between Gly m 1 concentration and maximum, mean, and minimum temperatures, relative humidity, wind, and insolation. **Conclusion:** The data show that the population is constantly exposed to the Gly m 1 allergen, sometimes at high levels, which may lead to sensitization and symptoms.

Keywords: Allergens, soy, air samples, ELISA.

1. UEM, Medicina - Maringá, PR, Brasil.

2. UFPR, Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.

3. UFU, Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica - Uberlândia, MG, Brasil.

4. UFPR, Engenharia Ambiental - Curitiba, PR, Brasil.

Este trabalho recebeu o Prêmio "Oswaldo Seabra" no XLIX Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia, realizado em São Paulo, em 2022.

Submetido em: 04/12/2022, aceito em: 14/12/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):89-95.

Introdução

As mudanças na distribuição dos aeroalérgenos ocorrem gradativamente no decorrer do tempo e necessitam de monitoramento a fim de identificar as exposições ambientais dos indivíduos, bem como possíveis novas sensibilizações e desencadeamento de sintomas respiratórios. O surgimento da alergia molecular permitiu identificar com sensibilidade e especificidade o perfil de sensibilização dos indivíduos. Da mesma forma, abriu perspectivas para a compreensão dos alérgenos de cada local, suas concentrações e potenciais exposições das populações^{1,2}.

Neste contexto, o alérgeno principal da poeira da casca da soja, Gly m 1, passou a ser investigado, particularmente em países da Europa, por estar relacionado a surtos de asma ocorridos nos portos de algumas cidades, relacionados ao descarregamento dos grãos de soja nos silos³⁻⁷. Com o avanço das pesquisas na área, compreendeu-se que a dispersão do alérgeno estava associada a questões climáticas locais, bem como os aspectos genéticos populacionais⁸⁻¹⁰. Novas estratégias no combate à dispersão deste alérgeno passaram a ser utilizadas nos portos europeus, como colocação de filtros nos silos, o que levou à redução significativa do Gly m 1 na atmosfera e impedindo novos surtos de asma¹¹.

Contudo, apesar da importância do Gly m 1 como aeroalérgeno, os estudos não avançaram na investigação da presença do alérgeno nas áreas de possível dispersão. Na última década não existem levantamentos aerobiológicos deste alérgeno em nenhuma localidade do mundo, apesar deste ser um agente sensibilizante tanto da exposição ocupacional, quanto da exposição indireta^{6,7,10,12}. No Brasil, Pinto e cols.¹² evidenciaram a sensibilização frequente à soja em trabalhadores e habitantes das áreas produtoras de soja, mas sem realizar avaliações da concentração do alérgeno na atmosfera. Em um levantamento piloto de Gly m 1 realizado em 2016 por este grupo, evidenciamos a presença deste alérgeno na atmosfera, o que motivou o avanço do presente estudo¹³.

Métodos

Foram realizadas coletas atmosféricas periódicas de março de 2017 a março de 2018. Para tanto, foram utilizados filtros de fibras de vidro de borossilicato puro

(Pallflex®), de 47 mm de diâmetro, resistentes ao calor, com revestimento de fluorocarbono (tetrafluoroetileno, TFE) resistente à umidade. Durante a amostragem do ar, as variações de umidade no ar ou nos gases não causam reações químicas no filtro.

O amostrador utilizado foi de material particulado total, capaz de captar partículas de tamanhos variados. O amostrador foi colocado na região urbana do município de Maringá-PR, a 23,41° de latitude sul, 51,97° de longitude oeste e 537 metros de altitude, em ambiente externo a 90 cm acima do solo. Foram coletadas 70 amostras, de 24 ou 48 horas. A duração de cada coleta baseou-se no estudo piloto realizado, bem como em outros trabalhos que evidenciaram a presença do Gly m 1 em amostras de 24 horas^{7,9,10,13}. Foram excluídas amostras por problemas técnicos, como queda de energia, chuvas excessivas e tempo de coleta inadequado. Vale frisar que o ponto de coleta dista 2,5 km, em linha reta, da principal cooperativa de beneficiamento de soja da região. Os filtros coletados foram acondicionados à -20 °C para posterior análise.

Para o preparo das amostras, os filtros foram cortados em pedaços de 3 cm² e eluídos em solução de NH₄HCO₃ com BSA 1% (albumina sérica bovina a 1%) e Tween 20® (Polisorbato) à 0,1%, homogeneizados em orbital à temperatura de 4 °C durante a noite, perfazendo um volume final de 3 mL. Após o processo de eluição, o material foi centrifugado por duas vezes, e realizada a extração do sobrenadante utilizado para análise por meio do ELISA.

O ELISA foi realizado com placas pré-sensibilizadas com anticorpo monoclonal anti-Gly m 1 (ALK-Abello®), conforme descrito por Gonzalez e cols.⁶. Este método é de alta especificidade com rara possibilidade de reatividade cruzada com outros alérgenos. As placas foram previamente lavadas e as amostras, curva padrão, controles e filtro branco adicionados todos em duplicata. Na sequência, colocado o anticorpo de detecção biotinilado (ALK-Abello®) acoplado à streptavidina-peroxidase (STAV-PO, Thermo Fisher-Scientific®). Por fim, a TMB (3,3',5,5'-Tetrametilbenzidina) foi adicionada às placas incubadas em ambiente escuro e a reação interrompida com 4N H₂SO₄. A leitura foi realizada por espectrofotometria entre os comprimentos de onda de 490 a 650 nm, inferindo-se as concentrações.

Os dados meteorológicos foram coletados diariamente de março de 2017 a março de 2018 do site do INMET (Instituto Nacional de Meteorologia) da estação meteorológica de Maringá (OMM:83767, latitude:

-23,4; longitude -51,91; altitude: 542 m). Foram eles: temperatura máxima, mínima e média compensada; umidade relativa (UR); precipitação; velocidade e direção do vento e insolação.

Resultados

Foram coletados 70 filtros, durante o período de 12 meses (29 de março de 2017 a 26 de março de 2018). As coletas foram padronizadas em 1 ou 2 dias, com média de 24 horas e 6 minutos ou 48 horas e 20 minutos, respectivamente. O volume de ar amostrado em cada filtro foi, em média, 1,13 m³ de ar por hora. Todos os meses tiveram filtros coletados, com a média e mediana de intervalo entre as coletas de 5 dias. Do total de filtros, 10 deles foram excluídos da análise por coleta inapropriada.

As concentrações de Gly m 1 por ELISA (ng/mL) foram convertidas para ng do alérgeno por m³ de ar por ser esta a unidade de medida mais utilizada. A mediana encontrada foi de 4,89 ng/m³. Todas as amostras apresentaram a presença de Gly m 1, sendo o menor valor encontrado de 0,67 ng/m³, e a maior concentração de 1826,1 ng/m³ (Figura 1).

Os filtros de 24 e 48 horas apresentaram concentrações similares (Mann Whitney; $p = 0,32$), sendo a mediana dos filtros de 24 horas de 4,4 ng/m³, enquanto que os de 48 horas apresentaram mediana de

concentração de 6,3 ng/m³. Da mesma forma, quando feita a análise dos dois grupos, excluindo os valores extremos (*outliers*), o grupo de 24 horas apresentou mediana de 4,03 ng/m³ e o de 48 horas apresentou mediana de 3,09 ng/m³, evidenciando novamente a homogeneidade entre os grupos (Mann Whitney; $p = 0,157$). Para o cálculo de *outliers*, utilizou-se como valores o primeiro quartil de 2,24 e o terceiro quartil 91,4. Os *outliers* foram todos os valores acima de 225,2 ng/m³, totalizando 52 amostras.

Quanto aos dados meteorológicos referentes aos dias de coleta, a temperatura média foi 22,4 °C, a UR 68,5%, e insolação de 7,7 horas. Os dados foram similares ao demais dias do ano em que não houve coleta. O mesmo se deu com a intensidade do vento, com média nos dias de coleta de 1,48 m/s, que trata-se de vento tipo aragem. Quanto à direção do vento, houve predomínio nos dias de coletas de vento leste e nordeste. Ressalta-se que a cooperativa encontra-se entre norte e nordeste do ponto de coleta.

Foram verificadas correlações positivas das concentrações de Gly m 1 com os fatores: temperaturas e UR (Tabela 1). As mesmas análises estatísticas feitas excluindo-se os *outliers* evidenciaram correlações positivas das concentrações de Gly m 1 com temperaturas, UR, insolação e intensidade do vento (Tabela 2).

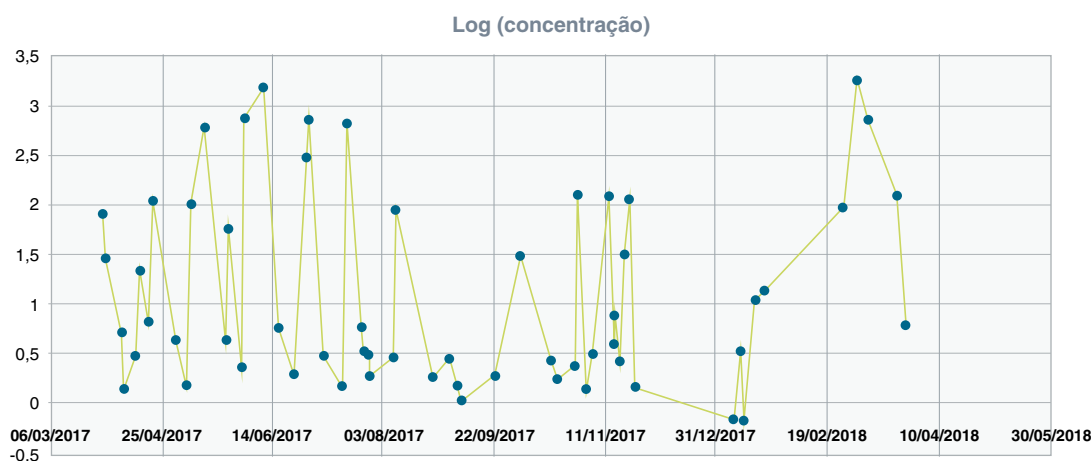


Figura 1

Concentrações de Gly m 1 em escala logarítmica (Log¹⁰) nas 60 amostras

Tabela 1Coeficientes de correlação (R) e determinação (R²) entre as concentrações de Gly m 1 e dados meteorológicos

	Concentração Gly m 1 (Log ¹⁰)			Concentração Gly m 1 (Raiz cúbica)		
	R	R ²	p	R	R ²	p
Temperatura máxima	0,73	0,53	< 0,001	0,72	0,51	< 0,001
Temperatura mínima	0,71	0,5	< 0,001	0,7	0,49	< 0,001
Temperatura média	0,72	0,51	< 0,001	0,71	0,5	< 0,001
Umidade relativa	0,75	0,56	< 0,001	0,75	0,56	< 0,001
Precipitação	0,37	0,14	0,003	0,4	0,16	0,001
Insolação	0,66	0,43	< 0,001	0,64	0,41	< 0,001
Intensidade do vento	0,67	0,45	< 0,001	0,69	0,48	< 0,001
Direção do vento	0,32	0,10	0,012	0,32	0,10	0,012
Multivariada ^a	0,79	0,63	NS	0,79	0,62	NS

^a Com todas variáveis climáticas.

NS = não significativo.

Tabela 2Coeficientes de correlação (R) e determinação (R²) entre as concentrações de Gly m 1 (sem outliers) e dados meteorológicos

	Concentração Gly m 1 (Log ¹⁰)			Concentração Gly m 1 (Raiz cúbica)		
	R	R ²	p	R	R ²	p
Temperatura máxima	0,77	0,59	< 0,001	0,86	0,73	< 0,001
Temperatura mínima	0,76	0,57	< 0,001	0,85	0,72	< 0,001
Temperatura média	0,76	0,58	< 0,001	0,85	0,73	< 0,001
Umidade relativa	0,74	0,55	< 0,001	0,83	0,69	< 0,001
Precipitação	0,29	0,08	0,038	0,36	0,13	0,008
Insolação	0,71	0,51	< 0,001	0,79	0,62	< 0,001
Intensidade do vento (IV)	0,65	0,42	< 0,001	0,74	0,55	< 0,001
Direção do vento	0,22	0,05	0,11	0,28	0,08	0,045
Multivariada*	0,82	0,67	0,008 para IV	0,89	0,78	0,010 para IV

^a Com todas variáveis climáticas.

IV = intensidade do vento.

Discussão

O alérgeno da poeira de soja é capaz de causar sintomas respiratórios comprovados por broncoprovocações^{14,15}. Contudo, o impacto da presença do Gly m 1 na atmosfera segue incógnito. Baseado nos dados dos surtos ocorridos em Barcelona na década de 90, acredita-se que a alergenicidade à poeira de soja ocorra em 1 a cada 1.700 pessoas¹⁶. Sabidamente, fatores climáticos e particularidades da população interferem nesta sensibilização e certamente na apresentação de sintomas^{10,17,18}. Ademais, a alergenicidade da casca de soja pode ser afetada pelo aquecimento durante o armazenamento e transporte do grão, o que pode produzir novos determinantes de alérgenos ou aumentar a exposição aos epítomos por mudanças conformacionais¹⁹.

Alguns estudos avaliaram a sensibilização por ELISA para Gly m 1 nas populações portuárias e foram importantes para correlação do alérgeno com os surtos de asma^{3,20,21}. Codina e cols.²² e Pendino e cols.²³ avaliaram a sensibilização por teste de puntura ao extrato de casca da soja em adultos e crianças, respectivamente, com asma. Ambos evidenciaram sensibilização à casca de soja mesmo em populações sem exposição direta ao grão. Contudo, todos os testados foram polissensibilizados, apresentando reatividade também a ácaros, fungos ou polens.

No Brasil, Pinto e cols.¹² identificaram que indivíduos sintomáticos que habitavam a zona rural em meio a cinturões de soja apresentaram 28% de sensibilização ao grão, por teste cutâneo com extrato total, sendo que 5% deles eram monossensibilizados à soja. Da mesma forma, entre moradores da região fabril e caminhoneiros que transportavam soja, a sensibilização foi elevada (22% para ambos os grupos), mas não exclusiva, ocorrendo também aos ácaros de estocagem e aos fungos que colonizam os grãos. Nota-se, portanto, que há um grupo de indivíduos atópicos, polissensibilizados, e a soja pode ser um sensibilizante adicional neste contexto, em que os ácaros e fungos exercem o papel principal, como protagonistas das manifestações respiratórias alérgicas.

Os níveis de Gly m 1 detectados na atmosfera mostram-se mais elevados nas proximidades dos locais de manuseio da soja. Dosagens realizadas na área portuária foram 12 vezes mais elevadas que a 5 km de distância do porto¹⁰. No presente estudo, o ponto de coleta estava a uma distância intermediária da cooperativa (2,5 km). Apesar de relativa distância, evidenciamos níveis de Gly m 1 detectáveis em todas

as amostras coletadas durante os 12 meses. Poeira da casca de soja também pode ser produzida durante os períodos de colheita e em todas as fases de beneficiamento da soja^{9,10,24}, o que justifica a presença perene do Gly m 1 na atmosfera de Maringá e não somente sazonal. Apesar da colheita ocorrer entre janeiro e março, a cooperativa trabalha no beneficiamento de grãos durante o ano todo.

No presente estudo, identificamos algumas correlações positivas quando tratados os dados de concentração para Log¹⁰ e raiz cúbica. A escolha por realizar essas transformações dos dados se deve à grande dispersão de valores encontrados (de 0,67 ng/m³ a 1826,1 ng/m³). Análises de correlação e regressão são influenciadas com a presença de valores extremos e a transformação dos dados pode reduzir o efeito deste viés. As correlações foram maiores quando retirados os *outliers*. Observamos correlação positiva das concentrações de Gly m 1 (em raiz cúbica) com as temperaturas ($R \geq 85\%$), umidade relativa ($R = 83\%$), insolação ($R = 79\%$) e intensidade do vento ($R = 74\%$). Nos modelos de regressão linear univariada utilizando novamente as concentrações tratadas em raiz cúbica obtivemos $R^2 > 70\%$ para as temperaturas e $R^2 = 69\%$ para umidade relativa. De forma similar, na avaliação realizada em Ancona, Antonicelli e cols.¹⁰ observaram no modelo de regressão linear multivariada que as concentrações de Gly m 1 sofreram influências dos fatores temperatura e umidade relativa do ar.

Alta pressão atmosférica, ventos calmos e a direção do vento foram fatores possivelmente associados à maior dispersão do alérgeno Gly m 1^{25,26}. No presente estudo, houve correlação positiva da intensidade do vento com as concentrações. Contudo, durante todos os dias analisados, a intensidade do vento foi considerada calma, variando de aragem a brisa leve. Isto pode ter sido um fator de contribuição para a dispersão constante do alérgeno. Quanto à direção do vento, não evidenciamos correlação com as concentrações, contudo houve predomínio de ventos favoravelmente da cooperativa para o ponto de coleta, o que pode ter favorecido a presença diária de níveis detectáveis do Gly m 1.

Embora haja controvérsia acerca dos valores de Gly m 1 capazes de desencadear sintomas, no presente estudo, alguns valores foram elevados. Das 60 amostras analisadas, em 14 (23%) foram encontrados valores maiores que 90 ng/m³, com pico de 1826 ng/m³ no mês de março de 2018. Destaca-se que em quase todos os meses encontramos ao menos uma

dosagem superior a 90 ng/m³, com exceção dos meses de setembro 2017 e janeiro 2018, cujas concentrações mensais foram as mais baixas, variando de 1,09 – 2,85 ng/m³ e 0,66–13,9 ng/m³, respectivamente. Em contrapartida, nos meses de junho 2017 e março de 2018 foram detectados os maiores níveis de Gly m 1. Em junho de 2017 os valores variaram de 1,98 a 1549 ng/m³ (mediana 303,44 ng/m³), e em março de 2018 houve variação de 6,35 a 1826 ng/m³ (mediana de 428 ng/m³).

Os baixos níveis encontrados em janeiro podem ser atribuídos à precipitação, que foi intensa neste mês, com média de 21 mm nos dias de coleta, como visto em outros estudos⁹. Valores mais elevados em março de 2018 coincidiram com o período de colheita da soja. Gijzen e cols.⁹ também observaram que os picos dos níveis de Gly m 1 se deram durante o mês de colheita (atingindo 73 ng/m³). A presença de campos de cultivo nas proximidades, bem como a forma de colheita realizada, podem influenciar nos níveis encontrados.

Algumas limitações devem ser ressaltadas neste estudo. As coletas foram realizadas em um único local da cidade e refletem apenas aquele ponto. A altura de coleta foi a apenas 90 cm do solo, o que poderia influenciar negativamente a amostragem devido a anteparos próximos. Os dias de coleta foram escolhidos por conveniência. Dias muito chuvosos eram automaticamente descartados pela impossibilidade de expor o aparelho a chuvas mais intensas. Particularmente as coletas de 48 horas podem ter apresentado perdas com relação ao material proteico por ficarem muito tempo expostas, em temperaturas médias elevadas. Contudo os grupos 24 horas e 48 horas evidenciaram similaridade nas concentrações. Além disso, os dados climáticos são fornecidos apenas de forma pontual (2 ou 3 horários do dia) e avaliados por média.

Os presentes achados de Gly m 1 precisam ser melhor explorados. A avaliação por meio de ELISA para Gly m 1 dos indivíduos com sensibilização documentada à soja (por teste cutâneo ou IgE específica) poderia esclarecer a real sensibilização desta população, se esta se dá por meio alimentar, respiratório ou ambos. Outro ponto a ser considerado e investigado é se indivíduos sensibilizados por via respiratória poderiam ter sintomas alimentares à soja, e vice-versa. A realização de testes de provocação nasal, ocular ou brônquica com o alérgeno da soja pode esclarecer qual o verdadeiro impacto

da dispersão do Gly m 1 na atmosfera sobre os indivíduos sensibilizados à soja²⁷.

Apesar das limitações apresentadas, o estudo foi inovador por realizar pela primeira vez análises ambientais de alérgenos da poeira da casca da soja no Brasil. Os estudos de aeroalérgenos ambientais são fundamentais para o conhecimento do alergista, possibilitando entender o meio ao qual o seu paciente é exposto, identificando os riscos, realizando prevenção e permitindo tratamento personalizado. Em termos de saúde pública, o conhecimento dessas exposições permite ao alergista atuar de forma conjunta com outros profissionais (biólogos, ambientalistas e engenheiros ambientais), pois fortalece e fomenta as discussões no âmbito político acerca das mudanças climáticas, poluição, emissão de gases e monitoramentos aerobiológicos de todos os tipos.

Agradecimentos

Agradecemos ao laboratório ALK-Abelló® (Madrid-Espanha) que gentilmente cedeu os *kits* de ELISA para Gly m 1 para que as análises do presente estudo pudessem ser realizadas.

Referências

1. Vieira FAM. Diagnóstico molecular por componentes e polinose por gramíneas no trópico brasileiro: "uma mira no alvo". *Braz J Allergy Immunol*. 2014;2:248-9.
2. Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, Pia G, van Hage M, Flicker S, et al. Molecular Aspects of Allergens and Allergy. *Advances in Immunology*. 2018;138:195-256. doi: 10.1016/bs.ai.2018.03.002.
3. Gonzalez R, Polo F, Zapatero L, Caravaca F, Carreira J. Purification and characterization of major inhalant allergens from soybean hulls. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(8):748-55.
4. Cocco G, Schiano M, Sacerdote G, Sagliocca L. Functional characteristics in soybean asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:469.
5. Cruz M, Rodrigo M, Anto J, Morell F. An amplified ELISA inhibition method for the measurement of airborne soybean allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;122:42-8.
6. Gonzalez R, Duffort O, Calabozo B, Barber D, Carrera J, Polo F. Monoclonal antibody-based method to quantify Gly m 1. Its application to assess environmental exposure to soybean dust. *Allergy*. 2000;55:59-64.
7. Rovira E, Cuadras A, Gaig P, Gázquez V, Dalmau G, Gómez-Ollés S, et al. Soybean hull unloading in Tarragona (Spain) and asthma outbreak risk. *Gaceta Sanitaria*. 2010;24:109-14.
8. Sunyer J, Anto J, Rodrigo M, Roca J, Morell F. Risk factors of soybean epidemic asthma: the role of smoking and atopy. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1096-102.
9. Gijzen M, Gonzalez R, Barber D, Polo F. Levels of airborne Gly m 1 in regions of soybean cultivation. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(4):803-5.
10. Antonicelli L, Ruello M, Monsalve R, Gonzalez R, Fava G Bonifazi F. Assessment of airborne soy-hull allergen (Gly m 1) in the Port of Ancona, Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2010;42:178-85.

11. Rodrigo MJ, Cruz MJ, Garcia MD, Anto JM, Genover T, Morell F. Epidemic asthma in Barcelona: an evaluation of new strategies for the control of soybean dust emission. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134:58-64.
12. Pinto RJ, Croce J, Kalil J, Cardoso MR. Poeira de soja inalada e alergia respiratória no Brasil. *Rev Bras Alergia e Imunopatol*. 2007;30(5):198-203.
13. Thom de Souza CC, Rosário Filho NA, Camargo JF, Godoi RHM. Levels of Airborne Soybean Allergen (Gly m 1) in a Brazilian Soybean Production City: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):5381. doi:10.3390/ijerph17155381.
14. Zapatero L, Gonzalez R, Caravaca F, Carreira J, Marquez M, Hernando L, et al. Identificación del polvo de soja como agente causal de las epidemias de asma ocurridas en Cartagena (Murcia). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1994;9:37-42.
15. Maggio P, Monsó E, Baltasar M, Morera J. Occupational asthma caused by soybean hull: a workplace equivalent to epidemic asthma. *Allergy*. 2003;58(4):350-1.
16. Aceves M, Grimalt JO, Sunyer J, Antó JM, Reed CE. Identification of soybean dust as an epidemic asthma agent in urban areas by molecular marker and RAST analysis of aerosols. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:124-34.
17. Anto J, Sunyer J, Newman TA. Comparison of soybean epidemic asthma and occupational asthma. *Thorax*. 1996;51:743-9.
18. Soriano J, Ercilla G, Sunyer J, Real F, Lázaro C, Rodrigo M, et al. HLA Class II Genes in Soybean Epidemic Asthma Patients. *Am J Respir Crit*. 1997;156:1394-8.
19. Codina R, Lockey RF. Possible role of molds a secondary etiologic agents of the asthma epidemics in Barcelona, Spain. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:318-20.
20. Rodrigo MJ, Morell F, Helm RM, Swanson M, Greife A, Anto JM, et al. Identification and partial characterization of soybean-dust allergens involved in the Barcelona asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:778-84.
21. González R, Zapatero L, Caravaca F, Carreira J. Identification of soybean proteins responsible for respiratory allergies. *Int Arch Allergy Immunol*. 1991;95(1):53-7.
22. Codina R, Arduso L, Lockey R, Crisci C, Bertoya N. Sensitisation to soybean hull allergens in subjects exposed to different levels of soybean dust inhalation in Argentina. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:570-6.
23. Pendino P, Agüero C, Cavagnero P, Lopez K, Kriunis I, Molinas J. Aeroallergen sensitization in wheezing children from Rosario, Argentina. *WAO Journal*. 2011;4(10):159-63.
24. Harris-Roberts J, Robinson E, Fishwick D, Fourie A, Rees D, Spies A, et al. Sensitization and symptoms associated with soybean exposure in processing plants in South Africa. *Am J Ind Med*. 2012;55:458-64.
25. Anto JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vasquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N Engl J Med*. 1989;320:1097-102.
26. Villalbi JR, Plasencia A, Manzanera R, Armengol R, Antó JM. Collaborative and Technical Support Groups for the study of soybean asthma in Barcelona. Epidemic soybean asthma and public health: new control systems and initial evaluation in Barcelona, 1996-98. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:461-5.
27. Rosário Filho NA. Alergia ao pólen de gramíneas: "back to the future". *Rev Bras Alergia e Imunol*. 2012;35(2):82-4.

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

Correspondência:
Cinthy Covessi Thom de Souza
E-mail: cinthyathom@yahoo.com.br

Polymorphism in cytolytic pathway genes in patients with pediatric inflammatory multisystemic syndrome temporally associated with SARS-CoV-2

Polimorfismos em genes da via citolítica em pacientes com síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2

Aline Cristina Zanchettin^{1,2}, Laire Schidlowski^{1,2}, Anderson Azevedo Dutra³,
Vanessa Liberalesso³, Ana Paula de Oliveira Pacheco⁴, Heloisa Ilhe Garcia Giamberardino⁴,
Victor Horácio de Souza Costa-Junior⁴, Aline Simoneti Fonseca^{1,2}, Luciane Regina Cavalli^{1,2},
Lúcia Noronha³, Carolina Cardoso Mello Prando^{1,2,3}, Cleber Machado Souza^{1,2}

ABSTRACT

Introduction: Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is a systemic hyperinflammatory disease that occurs in a small number of children after being infected with SARS-CoV-2. Macrophage activation syndrome, an aggressive condition characterized by the excessive inflammation and activation of well-differentiated macrophages, has been shown to occur in patients infected by SARS-CoV-2. Considering the clinical and pathophysiological similarities between these diseases, our main objective was to determine whether gene polymorphisms associated with macrophage activation syndrome were also present in patients with PIMS-TS. **Methods:** DNA from 10 pediatric patients with PIMS-TS (case group) and ten COVID-19 patients without PIMS-TS (control group) were genotyped by Real-time PCR analysis (TaqMan[®]) for single nucleotide polymorphisms (SNP) in four genes associated with macrophage activation syndrome: *perforin 1 (PRF1)*, *granzyme B (GZMB)*, *syntaxin 11 (STX11)*, and *syntaxin binding protein 2 (STXBP2)*. The SNP analysis was performed using the additive, dominant, and recessive models. **Results:** A significantly higher frequency of an SNP (C wild allele in rs6573910) in the *GZMB* gene was observed in both the additive and dominant models in the PIMS-TS group than controls. A borderline significant difference was also observed for the G allele in rs7764017 of the *STX11* gene in the PIMS-TS

RESUMO

Introdução: A síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2 (SIMP-TS) é uma doença hiperinflamatória sistêmica que ocorre em um pequeno número de crianças após serem infectadas pelo SARS-CoV-2. A síndrome de ativação de macrófagos (SAM), uma condição agressiva caracterizada pela inflamação excessiva e ativação de macrófagos bem diferenciados, demonstrou ocorrer em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Considerando as semelhanças clínicas e fisiopatológicas entre essas doenças, neste estudo o nosso principal objetivo foi determinar se polimorfismos gênicos associados à SAM também estavam presentes em pacientes com SIMP-TS. **Métodos:** DNA de dez pacientes pediátricos com SIMP (grupo caso) e dez pacientes COVID-19 sem SIMP (grupo controle) foram genotipados por análise de PCR em tempo real (tecnologia TaqMan[®]) para polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em quatro genes selecionados associados com SAM: *perforina 1 (PRF1)*, *granzima B (GZMB)*, *sintaxina 11 (STX11)* e *proteína de ligação de sintaxina 2 (STXBP2)*. A análise dos SNPs foi realizada utilizando o modelo aditivo, dominante e recessivo. **Resultados:** Uma frequência significativamente maior de um SNP (alelo selvagem C em rs6573910) no gene *GZMB* foi observada pelos modelos aditivo e dominante no grupo SIMP quando comparado aos controles. Além disso, uma significância limítrofe foi observada para o alelo G em rs7764017 do gene *STX11* no grupo

1. Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe - Curitiba, PR, Brazil.

2. Faculdades Pequeno Príncipe - Curitiba, PR, Brazil.

3. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola de Medicina - Curitiba, PR, Brazil.

4. Hospital Pequeno Príncipe - Curitiba, PR, Brazil.

Funding: This research was founded by the National Council for Scientific and Technological Developmental (CNPq) (productivity research level 2 grant) and BRDE (Banco Regional de Desenvolvimento do Extremo Sul).

Submitted: 10/07/2022, accepted: 10/12/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):96-102.

group in the additive model. **Conclusions:** This study indicated the presence of two polymorphisms in genes associated with macrophage activation syndrome (*GZMB* and *STX11*) in patients who developed PIMS-TS. If the presence of these SNPs is validated in a larger number of PIMS-TS cases, they can be used as potential biomarkers for early identification of pediatric patients with a higher probability of developing PIMS-TS associated with SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, pediatric inflammatory multisystem syndrome, macrophage activation syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, single nucleotide polymorphism, polymorphism.

SIMP pelo modelo aditivo. **Conclusões:** Nosso estudo indicou a presença de dois polimorfismos em genes associados à SAM (*GZMB* e *STX11*) em pacientes que desenvolveram SIMP-TS. Uma vez validada a presença desses SNPs em um número maior de casos de SIMP-TS, eles podem ser usados como potenciais biomarcadores para a identificação precoce de pacientes pediátricos com maior probabilidade de desenvolver SIMP-TS associado à infecção por SARS-CoV-2.

Descritores: COVID-19, síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica, síndrome de ativação macrofágica, linfohistiocitose hemofagocítica, polimorfismo de nucleotídeo único, polimorfismos.

Introduction

In the second half of April 2020, a new syndrome potentially associated with SARS-CoV-2 infection that affected children and adolescents was described in the United Kingdom,¹ Italy,² and New York,³ followed by reports worldwide. This syndrome, called pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS), was shown by epidemiological studies to occur approximately 1 month after peak COVID-19 incidence. The clinical and serological characteristics of this syndrome are similar to diseases such as Kawasaki-like disease, toxic shock syndrome, and macrophage activation syndrome (MAS).⁴⁻⁶

Although the pathophysiology of PIMS-TS is not well understood and the clinical symptoms are heterogeneous at presentation, it has been characterized as a delayed immune phenomenon associated with a hyperinflammatory state, a common feature of the diseases mentioned above.

MAS involves aggressive and life-threatening conditions; immune system activation can be triggered by several types of infectious and/or rheumatological conditions and can also occur in patients with Kawasaki syndrome. Interestingly, patients with COVID-19 show similar inflammatory symptoms to secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH)/MAS, particularly those associated with specific rheumatological conditions, and isolated cases of COVID-19 have been reported to develop MAS. In addition, specific polymorphisms associated with MAS, such as those in the *pentraxin 3* gene, have been associated with respiratory complications, including those in adults with COVID-19. Taken together, these data provide strong evidence that SARS-CoV-2 infection can lead to MAS. Hence,

understanding of the clinical and biological similarities between patients with PIMS-TS and sHLH/MAS could help clarify the intricate immunoinflammatory response involved in these diseases.

In the present study, we tested whether polymorphisms in four genes, *PRF1*, *GZMB*, *STX11*, and *STXBP2*, which are associated with sHLH/MAS, occurred in patients with PIMS-TS. Detecting these polymorphisms could help identify pediatric patients susceptible to PIMS-during the early phase of the disease.

Materials and methods

Study population

Peripheral blood samples from 10 pediatric patients (aged 2-12 years) with confirmed PIMS-TS (case group) were collected from the pediatric Hospital Pequeno Príncipe (Curitiba, PR, Brazil) between October 2020 and April 2021. The samples were collected during hospitalization after obtaining informed parental consent. This study was approved by the National Research Ethics Committee (4.572.430/2020). The definition of PIMS-TS was based on the WHO criteria.⁷ A real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for SARS-CoV-2 (nasopharyngeal swabs) was performed for all 10 patients during ICU hospitalization and all were negative. *Post-mortem* lung biopsies of 10 adults who died from severe COVID-19 were used as a control group (non-PIMS-TS COVID-19 group). These patients were part of a previous study (National Research Ethics Committee approval 3.944.734/2020) conducted by our group.⁸ The clinical and laboratory data for the PIMS-TS and non-PIMS-TS COVID-19 patients are presented in Table 1.

DNA isolation and genotyping

Biopur Mini Spin Plus Kit (Mobius Life Science, Curitiba, PR, Brazil) was used to isolate DNA from peripheral blood samples of the case group. In the control group, DNA was isolated from formalin-fixed paraffin-embedded tissue using a commercially available DNA isolation kit (Qiagen, Venlo, Netherlands). Single nucleotide polymorphism (SNP) selection was based on reported associations with sHLH/MAS^{9,10} and was further verified using the SNPinfo Web Server.¹¹ Four genes and 8 SNPs were selected: *perforin 1* (*PRF1* - rs10999426, rs885821, rs885822, and rs35947132); *granzyme B* (*GZMB* - rs6573910); *syntaxin 11* (*STX11* - rs7764017), and *syntaxin binding protein 2* (*STXBP2* - rs6791;

rs2303115). The patients' purified DNA was amplified by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction using a TaqMan fluorescence system (Applied Biosystems, Waltham, MA, USA) according to manufacturer instructions. Family genetic analysis was used to visualize the results. Using an additive model made it possible to observe the frequency distribution between the groups. Specific groupings were also organized into dominant and recessive family grouping models.

Statistical analysis

Nominal and non-nominal variables (genotyping) were expressed as number and frequency/percentages and by median and interquartile range, respectively.

Table 1

Clinical and laboratory baseline characteristics of the PIMS-TS COVID-19 (case) and non-PIMS-TS COVID-19 (control) groups

Variables	PIMS-TS (n=10)	non-PIMS-TS COVID-19 (n=10)
Age ^a	9.5 (2.0-12.0)	80.5 (46.0-87.0)
Sex ^b		
Male	5 (50.0)	6 (60.0)
Female	5 (50.0)	4 (40.0)
Clinical aspects (symptoms)		
Fever	7/10	1/10
Abdominal pain	4/10	–
Skin rash	3/10	–
Vomiting	3/10	0/10
Bipalpebral edema	2/10	–
Myocarditis	2/10	–
High blood pressure	–	7/10
Obesity (BMI>30)	–	1/10
Laboratory test results ^a		
CRP (mg/L)	222.500 (9.200-281.000)	126.800 (52.000-171.400)
D-Dimer (ng/mL)	1187.05 (93.00-2230.67)	705.00 (425.00-6544.00)
Ferritin (ng/mL)	133.300 (13.9-133.5)	–
Troponin (pg/ml)	5.0 (5.0-90.0)	15200 (9.000-24.000)
Platelets (mm ³)	141000 (66000-314000)	121500 (111000-311000)
Lymphocytes (mm ³)	6349.50 (510.00-30110.00)	718.50 (423.00-990.00)

BMI = Body mass index; PIMS-TS = Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2.

^a Median/Interquartile range (Q1-Q3); ^b Absolute number (percentage); – Not available or detected.

In the additive model, significance was determined by logistic regression analysis, while Fisher's exact test or Pearson's chi-square test was used in the dominant and recessive models. Bonferroni correction was used for multiple testing, with $p < 0.002$ considered significant. The data were analyzed using IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

Ten cases and 10 controls were genotyped for polymorphisms in the 4 selected genes associated with sHLH/MAS. In the additive model, only the polymorphism for *GZMB*, a wild C allele in rs6573910

(C/T), was significantly ($p = 0.028$) more frequent in the PIMS-TS group (Table 2). For the *STX11* gene in the additive model, the polymorphic GG genotype in rs7764017 SNP was present only in the PIMS-TS group, with borderline significance ($p = 0.076$). The G allele of the same gene was more frequently in the PIMS COVID-19 group by the dominant model (Table 3), however also with no statistical significance ($p = 0.087$; OR = 1.6 and CI = 1.0-1.6). Of relevance to note, that after Bonferroni correction, all the significant p-values observed in this initial analysis were lost, as the adjusted significant p-value for these genotypic associations were set as < 0.002 .

Table 2

Genotypic SNP analysis of the *PRF1*, *GZMB*, *STX11* and *STXBP2* genes in 2 groups of patients using the additive model

Gene - reference SNP ^a Allele variation [1/2]	Homozygous 1/1	Heterozygous 1/2	Homozygous 2/2	p-value
<i>PRF1</i> - rs10999426 A/G	AA	AG	GG	
PIMS-TS	0 (0.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	0.303
non-PIMS-TS COVID-19	0 (0.0)	9 (90.0)	1 (10.0)	
<i>PRF1</i> - rs885821 A/G	AA	AG	GG	
PIMS-TS	0 (0.0)	1 (10.0)	9 (90.0)	0.273
non-PIMS-TS COVID-19	1 (10.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	
<i>PRF1</i> - rs885822 A/G	AA	AG	GG	
PIMS-TS	3 (30.0)	7 (70.0)	0 (0.0)	0.356
non-PIMS-TS COVID-19	1 (10.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	
<i>PRF1</i> - rs35947132 A/G	AA	AG	GG	
PIMS-TS	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	0.474
non-PIMS-TS COVID-19	0 (0.0)	2 (20.0)	8 (80.0)	
<i>GZMB</i> - rs6573910 C/T	CC	CT	TT	
PIMS-TS	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0.028
non-PIMS-TS COVID-19	1 (10.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	
<i>STX11</i> - rs7764017 A/G	AA	AG	GG	
PIMS-TS	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	0.076
non-PIMS-TS COVID-19	6 (60.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	
<i>STXBP2</i> - rs6791 A/G	AA	AG	GG	
PIMS-TS	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	0.400
non-PIMS-TS COVID-19	1 (10.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	
<i>STXBP2</i> - rs2303115 A/G	AA	AG	GG	
PIMS-TS	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	0.214
non-PIMS-TS COVID-19	1 (10.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	

^a SNP identifier based on NCBI; 1 = wild type allele; 2 = mutated allele. PIMS-TS: Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. Genotypes expressed as number (%); Logistic regression, $p < 0.05$ = significant. After the Bonferroni test, $p < 0.002$ = significant.

Discussion

PIMS-TS is a serious disease that affects pediatric patients who manifest, among other symptoms, hyperinflammatory shock that can involve several organs.¹² Specifically, children present with high fever, rash, conjunctivitis, peripheral edema, and gastrointestinal symptoms. The latest bulletin from the Brazilian Ministry of Health¹³ reported 319 cases of PIMS-TS (aged 0-19 years), with 23 deaths recorded. Specifically, 15 cases of PIMS-TS and 3 deaths were reported at Hospital Pequeno Principe between March 2020 and June 2021 (6 boys and 9 girls; mean age 9.7 years). In our sample of 10 PIMS-TS cases, the sex distribution was equal and the mean patient age was 9.5 years. The patients developed the commonly reported symptoms, with fever, abdominal pain, vomiting, and skin rash being the most frequent (30-70% of the patients).

MAS is a severe, potentially life-threatening condition characterized by excessive activation of well-differentiated macrophages. It results in fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, severe cytopenia, serious liver disease, coagulopathy, and neurologic involvement.^{14,15} This condition is usually seen in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and rarely manifests with other subtypes of the disease.¹⁶ A variety of triggering factors, including viral infections, have been implicated in the pathogenesis of MAS associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.¹⁷ MAS has also been associated with cytokine storm in COVID-19 patients, which supports its association with sHLH in PIMS-TS. In about 50% of patients with sHLH, the underlying genetic defect is caused by mutations in genes of the apoptotic program (such as those assessed in the present study), which leads to death in target cells.¹⁸ The similar clinical symptoms and the physiological processes among these diseases and PIMS-TS, as well as the presence of polymorphisms in genes associated with sHLH/MAS, provided the rationale for our study. Among polymorphisms in the 4 investigated genes, 2 were identified more frequently or only in the PIMS-TS group: rs6573910 (C/T) in *GZMB* and rs7764017 (A/G) in *STX11*.

The *GZMB* gene is located in the 14q12 chromosome region and encodes a member of the granzyme subfamily of proteins, part of the peptidase S1 family of serine proteases.¹⁹ The encoded preproprotein is secreted by natural killer cells and cytotoxic T lymphocytes, which proteolytically process it to generate the active protease (granzyme B) that

induces apoptosis. The granzyme B also processes cytokines and degrades extracellular matrix proteins, playing an essential role in chronic inflammation and wound healing. Expression of this gene, which occurs mostly in the bone marrow, has been reported as elevated in patients with cardiac fibrosis and pulmonary cystic fibrosis.¹⁹⁻²² Interestingly, Ramcharan et al. (2020) described cardiac findings and short-term outcomes in children with PIMS-TS that may be due to post-viral immune reactions²². Furthermore, pulmonary fibrosis is a post-COVID-19 event related to remodeling and inflammatory processes during the course of the disease.^{23,24} Hence, these findings reinforce the involvement of granzyme B in inflammatory pathways and fibrosis. Granzyme B has also been associated with sHLH/MAS. Based on this evidence, this protease could be involved in PIMS-TS due to its similarities to MAS. Rs6573910 (C/T) is a 2KB upstream intronic variant in *GZMB*. The reported minimum allele frequency in the 1000G Database is 0.3017 for the T allele and 0.6983 for the C allele.²³ In our PIMS-TS sample, the frequency detected for this allele was 0.2500 for the T allele and 0.7500 for the C allele. According to the additive model, the wild C allele in rs6573910 (C/T) in *GZMB* was also more frequent in the PIMS-TS group than the control group ($p = 0.028$). Therefore, even considering that the initial significance of this association was not maintained after Bonferroni correction, the C allele for this SNP could be a risk factor for PIMS-TS.

The *STX11* gene is located at 6q24.2 and consists of 9 exons. Like *GZMB*, the translated protein, syntaxin, is highly expressed in the bone marrow. This protein has been implicated in intracellular transport vesicles and may regulate protein transport in the endosome and trans-Golgi network. Mutations in this gene have been associated with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis.²⁵ In this gene, we observed a polymorphism in rs7764017 (A/G) in *STX11*. In the 1000G database, the minimum allele frequency reported in rs7764017 (A/G) is 0.3842 for the wild A allele and 0.6158 for the polymorphic G allele.²⁶ In our patients, the observed frequency was 0.4500 for the A allele and 0.5500 for the G allele. In the additive model, the GG genotype of this SNP was observed only in the PIMS-TS group ($p = 0.076$). Because rs7764017 is located in the intron and is classified as a non-coding transcript variant,²⁶ this SNP may not impact the translation process of the *STX11* gene. However, it cannot be ruled out that it

Table 3

Genotypic SNP analysis of the *PRF1*, *GZMB*, *STX11* and *STXBP2* genes in 2 groups of patients using the dominant and recessive models

Gene - reference SNP ^a and allele variation	Models		PIMS-TS (n=10)	non-PIMS-TS COVID-19 (n=10)	p-value
<i>PRF1</i> rs10999426 A/G	Dom A	AA+AG	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
		GG	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Rec A	GG+AG	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
		AA	0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>PRF1</i> rs885821 A/G	Dom A	AA+AG	1 (10.0)	4 (40.0)	0.303 ^b
		GG	9 (90.0)	6 (60.0)	
	Rec A	GG+AG	10 (100.0)	9 (90.0)	1.000 ^c
		AA	0 (0.0)	1 (10.0)	
<i>PRF1</i> rs885822 A/G	Dom A	AA+AG	10 (100.0)	9 (90.0)	1.000 ^c
		GG	0 (0.0)	1 (10.0)	
	Rec A	GG+AG	7 (70.0)	9 (90.0)	0.582 ^b
		AA	3 (30.0)	1 (10.0)	
<i>PRF1</i> rs35947132 A/G	Dom A	AA+AG	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
		GG	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Rec A	GG+AG	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
		AA	0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>GZMB</i> rs6573910 C/T	Dom C	CC+CT	9 (90.0)	4 (40.0)	0.057 ^c
		TT	1 (10.0)	6 (60.0)	
	Rec C	TT+CT	4 (40.0)	9 (90.0)	0.057 ^c
		CC	6 (60.0)	1 (10.0)	
<i>STX11</i> rs7764017 A/G	Dom A	AA+AG	6 (60.0)	10 (100.0)	0.087 ^c
		GG	4 (40.0)	0 (0.0)	
	Rec A	GG+AG	7 (70.0)	4 (40.0)	0.370 ^b
		AA	3 (30.0)	6 (60.0)	
<i>STXBP2</i> rs6791 A/G	Dom A	AA+AG	5 (50.0)	7 (70.0)	0.650 ^b
		GG	5 (50.0)	3 (30.0)	
	Rec A	GG+AG	8 (80.0)	9 (90.0)	1.000 ^b
		AA	2 (20.0)	1 (10.0)	
<i>STXBP2</i> rs2303115 A/G	Dom A	AA+AG	8 (80.0)	5 (50.0)	0.214 ^b
		GG	2 (20.0)	5 (50.0)	
	Rec A	GG+AG	6 (60.0)	9 (90.0)	0.350 ^b
		AA	4 (40.0)	1 (10.0)	

^a SNP identifier based on NCBI dbSNP; Dom: Dominant model; Rec: Recessive model; Genotypes expressed as number (%); N/A: not applicable; ^b Pearson chi-square. ^c Fisher's exact test. After the Bonferroni test, $p < 0.002$ = significant.

influences the splicing process of syntaxin mRNA and affects its translation.

Taken together, this preliminary study found 2 SNPs that are associated with sHLH/MAS, are present in PIMS-TS patients, and may have an etiologic role in the syndrome. Additional studies with a larger number of PIMS-TS cases and pediatric controls without PIMS-TS are necessary for independent validation of these findings and to determine these SNPs' potential as biomarkers for PIMS-TS.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Complexo Pequeno Príncipe and the Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe for their support, as well as the CAPES foundation for student scholarships.

References

- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuredda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-78. doi: http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- Health Advisory. Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19 Interim Case Definition in New York State [Internet]. Available at: https://health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-13_health_advisory.pdf. Accessed on: January/2022.
- Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen*. 2020;40:19. doi: <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00131-w>.
- Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1082-83. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15271>.
- Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):7-18. doi: 10.1007/s00296-020-04636-y
- WHO/2019-nCoV/MIS_Children_CRF/2020.2 [Internet]. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-MIS_Children_CRF-2020.2. Accessed in January 2022.
- Azevedo MLV, Zanchettin AC, Vaz de Paula CB, Motta Júnior JDS, Malaquias MAS, Raboni SM, et al. Lung Neutrophilic Recruitment and IL-8/IL-17A Tissue Expression in COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:656350. doi: 10.3389/fimmu.2021.656350.
- Zhang M, Behrens EM, Atkinson TP, Shakoory B, Grom AA, Cron RQ. Genetic defects in cytotoxicity in macrophage activation syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(9):439. doi: 10.1007/s11926-014-0439-2.
- Garzón-Tituaña M, Arias MA, Sierra-Monzón JL, Morte-Romea E, Santiago L, Ramirez-Labrada A, et al. The Multifaceted Function of Granzymes in Sepsis: Some Facts and a Lot to Discover. *Front Immunol*. 2020;11:1054. doi: 10.3389/fimmu.2020.01054.
- SNPinfo [Internet]. Available at: <https://snpinfo.niehs.nih.gov/cgi-bin/snpinfo/snpitag.cgi>.
- Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102524. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524.
- Ministério da Saúde – Brazil [Internet]. Available at: https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/media/pdf/2020/outubro/23/boletim_epidemiologico_svs_40.pdf. Accessed on: January/2022.
- Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3160-9. doi: 10.1002/art.38802.
- Ravelli A, Grom A, Behrens E, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012;13:289-98. doi: 10.1038/gene.2012.3.
- Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1350-53. doi: 10.1093/rheumatology/keh710.
- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr*. 1985;106:561-6. doi: 10.1016/S0022-3476(85)80072-x.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-16. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)6148-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)6148-X).
- National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. GZMB granzyme B [Homo sapiens (human)]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3002>. Accessed on: January/2022.
- Zeglinski MR, Granville DJ. Granzymes in cardiovascular injury and disease. *Cell Signal*. 2020;76:109804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109804>.
- Ngan DA, Wilcox PG, Aldaabil M, Li Y, Leipsic JA, Sin DD, et al. The relationship of systemic inflammation to prior hospitalization in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2021;14(12):3. doi: 10.1186/1471-2466-12-3.
- Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391-401. doi: 10.1007/s00246-020-02391-2.
- Vaz de Paula CB, de Azevedo MLV, Nagashima S, Martins APC, Malaquias MAS, Miggiolaro AFRDS, et al. IL-4/IL-13 remodeling pathway of COVID-19 lung injury. *Sci Rep*. 2020;10(1):18689. doi: 10.1038/s41598-020-75659-5.
- Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*. 2020;2020:6175964. doi: 10.1155/2020/6175964.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. STX11 syntaxin 11 [Homo sapiens (human)]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8676>. Accessed on: January/2022.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs7764017>. Accessed on: January/2022.

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

Corresponding author:
Cleber Machado Souza
E-mail: cleber.souza@pelepequenoprincipe.org.br

Bioequivalence of 2 formulations of montelukast (5 mg chewable tablet) in the fasting state: an open-label randomized, single-dose, 2-period, crossover study

Estudo de bioequivalência entre duas formulações de comprimidos mastigáveis de Montelukaste de 5 mg em condições de jejum: um estudo randomizado, de dose única, aberto, dois períodos, cruzado

Paulo Alexandre Rebelo Galvinas¹, Simone Grigoletto Schramm¹,
Carlos Eduardo Sverdloff², Claudia Viana², Vinicius Marcondes Rezende²,
Guilherme Araújo Pinto³, Klaus Nunes Ficher³, Fernando Bastos Canton Pacheco⁴

ABSTRACT

Introduction: Montelukast, a selective and active leukotriene receptor antagonist, is one of the most common agents in asthma treatment for both adults and children. **Objective:** To assess whether the pharmacokinetic profiles of two formulations of montelukast were similar after a single 5 mg dose (chewable tablets), administered orally under fasting conditions, sampling blood before and 36 hours after administration. **Methods:** This was a randomized, 2-sequence, 2-period, crossover study of 2 chewable tablet formulations of the drug: Singulair®, provided by Merck Sharp and Dohme Farmacêutica Ltda. (reference), and generic montelukast, manufactured by Eurofarma Laboratórios S.A. (test). Plasma samples obtained from 35 participants were analyzed for montelukast through high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, with montelukast-d6 as the internal standard. Peak montelukast concentrations were 299.313 (SD, 11.039) ng/mL for the reference formulation and 279.803 (SD, 10.085) ng/mL for test formulation. **Results:** Statistical analysis showed no significant differences between AUC_{0-36h} , AUC_{0-inf} or C_{max} between formulations, with the following test/reference ratios: 102.458 for AUC_{0-36h} , 102.522 for AUC_{0-inf} and 93.490 for C_{max} . No serious adverse events were reported during the trial. Our results demonstrated the bioequivalence of Singulair® and Eurofarma's generic montelukast.

RESUMO

Introdução: O montelukaste, um antagonista seletivo e ativo dos receptores de leucotrienos, é um dos agentes mais comumente usados na prática clínica no tratamento da asma, tanto em adultos quanto em crianças. **Objetivo:** Avaliar se os perfis farmacocinéticos de duas formulações de montelukaste eram semelhantes após uma dose única de comprimidos mastigáveis de 5 mg, administrados por via oral em jejum, coletando amostras de sangue desde antes da administração até 36 horas depois disso. **Métodos:** Estudo comparativo randomizado, 2 sequências e 2 períodos, cruzado, de dois medicamentos em comprimidos mastigáveis: Singulair®, fornecido pela Merck Sharp e Dohme Farmacêutica Ltda. (referência) e Montelukaste 5 mg, fabricado pela Eurofarma Laboratórios S.A. (teste). Amostras de plasma obtidas de 35 indivíduos elegíveis foram analisadas para montelukaste por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa em tandem, tendo Montelukaste-d6 como padrão interno. As concentrações máximas de montelukaste foram 299,313±11,039 ng/mL para referência e 279,803±10,085 ng/mL para formulação de teste. **Resultados:** A análise estatística não mostrou diferenças significativas para AUC_{0-36h} , AUC_{0-inf} e nem para C_{max} entre as formulações, apresentando as razões Teste/Referência: 102,458 para AUC_{0-36h} , 102,522 para AUC_{0-inf} e 93,490 para C_{max} . Nenhum evento adverso grave foi relatado.

1. Magabi Pesquisas Clínicas e Farmacêuticas Ltda. - São Paulo, SP, Brazil.
2. ATCGen Clinical Trials - Campinas, SP, Brazil.
3. Eurofarma Laboratórios S.A. - São Paulo, SP, Brazil.
4. CAEP - Centro Avançado de Estudos e Pesquisas Ltda. - Campinas, SP, Brazil.

Submitted: 10/26/2022, accepted: 01/09/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):103-8.

Conclusions: Our results revealed that the new generic tablets are clinically safe and can be used interchangeably with the brand name product. Eurofarma's montelukast offers a safe, effective, and cheaper treatment option for people with asthma or allergic rhinitis.

Keywords: Montelukast, pharmacokinetics, asthma, therapeutic equivalence.

durante o estudo. De acordo com a regulamentação brasileira, o atual estudo farmacocinético demonstrou bioequivalência entre os agentes individuais e forneceu evidências de bioequivalência entre Singulair® e Montelukast fabricado pela Eurofarma.

Resultado: Os resultados mostraram que os novos comprimidos genéricos são clinicamente seguros e podem ser trocados pela marca original. O montelucaste da Eurofarma oferece uma opção de tratamento mais barata, segura e eficaz para indivíduos com asma ou rinite alérgica.

Descritores: Montelucaste, farmacocinética, asma, equivalência terapêutica.

Introduction

Leukotrienes are synthesized *in vivo* from arachidonic acid through the action of the enzyme lipoxygenase or through transcellular metabolism by cells that do not express lipoxygenase. Leukotrienes are produced and secreted by numerous cells, such as mast cells, and their pro-inflammatory effects on the respiratory system induce inflammatory cell chemotaxis, airway hyperresponsiveness, and bronchoconstriction.¹ These phenomena are less evident in the lung parenchyma and are mediated by GPCR-like receptors, stimulated preferentially by leukotrienes D4 and D5.²

Montelukast is an orally administered medicine available as chewable tablet, oral granules, or in film-coated formulations, and has been used to treat asthma, allergic rhinitis, and exercise-induced bronchoconstriction and can be administered in adults and children aged ≥ 6 months.³⁻⁵

Montelukast is a photolabile molecule produced as a powder with the following International Union of Pure and Applied Chemistry name: (R,E)-2-(1-((1-(3-(2-(7-chloroquinolin-2-yl)vinyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)propylthio)methyl)cyclopropyl)acetic acid. It has been increasingly used as a treatment for seasonal and perennial allergic rhinitis.⁶ Leukotriene release causes constriction of the respiratory airways. Montelukast, which blocks the action of leukotrienes, can be used in chronic asthma prophylaxis and treatment. Thus, its pharmacological effect is due to its highly selective antagonism of D4 and E4 leukotriene receptors.⁷ Bioavailability studies have shown that food in the gastrointestinal tract does not affect bioavailability, eg, for immediate release tablets taken with a standard meal.⁸⁻¹⁰

The aim of this study was to compare the bioavailability and characterize the pharmacokinetic profile of generic montelukast relative to Singulair®. The generic product was developed to be as effective and safe as the original brand.

Methods

Study design and participant eligibility

This was a randomized 2 x 2 crossover trial of 2 medications: Singulair® and generic montelukast. Commercially available montelukast (Singulair 5 mg, Merck Sharp & Dohme, São Paulo, SP, Brazil) and montelukast (Eurofarma S.A., São Paulo, SP, Brazil), were tested. The medications were administered orally to fasting healthy male and female volunteers, who received both treatments alternately. Each medication was tested sequentially in 2 periods: a single dose was administered with fresh water at approximately 7:00 am; the volunteers remained in the hospital the preceding night, having fasted for at least 8 h. There was a washout period of 7 days between the medications.

The clinical and statistical phases of the study were conducted at the Centro Avançado de Estudos e Pesquisas Ltda (Campinas, SP, Brazil), while the analytical phase was conducted at MAGABI Pesquisas Clínicas e Farmacêuticas Ltda. (São Paulo, SP, Brazil). This study was conducted in accordance with guidelines for clinical, laboratory, and statistical procedures, Brazilian regulations for research in human subjects, and Brazilian health authority (ANVISA) bioequivalence guidelines. All participants provided written informed consent prior to enrollment. The study was approved by the Investiga

Instituto de Pesquisas Ethics Committee (CAAE 45147721.3.0000.5599). Only adults were enrolled in the trial, primarily due to the expected pharmacokinetic similarity between adults and children,¹¹ as well as to ethical concerns about unnecessarily exposing children and adolescents to treatment and blood sampling.¹²

The eligibility criteria were: men and women aged 18-55 years; non-smokers (or maximum 5 cigarettes per day); body mass index between 18.5 and 29.9 kg/m²; negative serum tests for HIV-1, HIV-2, hepatitis B, and hepatitis C; normal hemogram values; normal leukocyte and platelet counts; normal urinalysis; normal serum levels of creatinine, urea, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin, fasting glucose, and cholesterol; negative for SARS-CoV-2; in addition to normal beta-HCG labels for women. The main exclusion criteria were: a history of allergy to montelukast or related drugs; any evidence of organ dysfunction; a history of gastrointestinal, hepatic, renal, cardiovascular, pulmonary, neurological, or hematological disease, diabetes, glaucoma, psychiatric disorders, psychotropic drug or alcohol abuse; the use of any drug substances in the 14 days prior to the study; participation in another clinical trial in last 6 months; recent blood donation (< 3 months), or lack of adequate venous access.

Blood collection and analysis

Blood samples (7.5 mL) were drawn into lithium heparin vacuum tubes prior to drug administration (time 0) and at 00:20 / 00:40 / 01:00 / 01:20 / 01:40 / 02:00 / 02:20 / 02:40 / 03:00 / 03:20 / 03:40 / 04:00 / 04:30 / 05:00 / 06:00 / 08:00 / 10:00 / 12:00 / 24:00 and 36:00 (h:min) after drug administration. The samples were centrifuged at 3500 rpm for 10 min at 4 °C, handled under yellow light, and the plasma was separated and stored at -70 °C in amber flasks until transfer to the analytical facility.

Sample analysis

The plasma samples were analyzed for montelukast levels using high performance liquid chromatography coupled to an API5000 mass spectrometer (Sciex, Concord, ON, Canada). Electrospray ionization detection (positive ion mode) was used to ionize the analytes and montelukast-D6, the internal standard. The samples were extracted (50 µL added to 50 µL of a 200 ng/mL montelukast-D6 solution)

through protein precipitation with methanol. After precipitation, the samples were vortex-mixed for 3 min and centrifuged at 20,800 RCF for 5 min. Five µL of the supernatant was injected into an Agilent 1200 Chromatography System (Agilent, Santa Clara, CA, USA). The samples were processed in a low light environment to avoid isomeric transformation of the drug. The chromatographic conditions for the analyte were an Agilent, Zorbax Eclipse XDB, C18, 1.8 µm (20 x 4.6 mm) column at 0.75 mL/min and, as the mobile phase isocratically pumped, a mixture of methanol/water + 23 mM formic acid (85/15; v/v). The total run time was 3.0 min. The retention times for each analyte were 1.55 min for montelukast and montelukast-D6. The mass spectrometry parameters were: dwell time 200 ms, collision energy 43 V, and collision exit energy 28.6 V for both the analyte and the internal standard. The source temperature was 600 °C; the flow rates for curtain gas, ion source gas 1, and ion source gas 2 were 10, 40, and 60 psi, respectively; and the ion spray voltage was 5500 V. Data acquisition and analysis were performed in Analyst 1.4.2. Montelukast was quantified using the multiple reaction monitoring m/z ratio (montelukast: 586.1 > 278.1; montelukast-D6: 592.4 > 278.1).

Pharmacokinetic analysis

Values for peak plasma concentration (C_{max}) and the time to reach C_{max} (T_{max}) were taken directly from the observed concentration-time profiles. The area under the curve (AUC) for plasma concentration vs time from 0 to the last measurable concentration (AUC_{0-t}) was calculated with the linear trapezoidal rule. The AUC for 0 to infinity (AUC_{0-inf}) was calculated as $AUC_{0-t} + Ct/Kel$, where Ct is the last measurable concentration and Kel is the elimination rate constant.

Statistical analysis

For the relative bioavailability analysis, AUC_{0-t} and C_{max} were considered the primary variables. The analysis was performed in R. Component bioequivalence was assessed with analysis of variance and 90% confidence intervals for the test/reference ratio, using log-transformed data for C_{max} and AUC_{0-t} . The formulations were considered bioequivalent if the confidence interval for the ratio of the means was within the interval (0.80-1.25) or if the 90% confidence interval for the difference in means on the natural log scale was within the interval.

Results

Population

A total of 36 eligible healthy volunteers (18 male and 18 female) were enrolled in the study, but 1 woman dropped out (premature termination). Their ages ranged from 18 to 51 years, and their body mass index ranged from 19.63-29.81 kg/m².

Pharmacokinetic results

The bioanalytical method used to quantify montelukast in human plasma proved to be fast, accurate, and sensitive. The lower limit of quantification (LLOQ) for montelukast was 1.00 ng/mL. The concentration range for the calibration curves was linear from 1.00 to 1000.00 ng/mL.

The bioanalytical method was validated for precision, accuracy, recovery, specificity/selectivity, and biological matrix stability for each analyte. All results were in accordance with international bioanalytical method validation guidelines.

The mean (SD) plasma pharmacokinetic measures obtained after oral administration of a single dose of both the reference and test formulations are shown in Table 1. The mean plasma concentrations of montelukast are shown in Figure 1.

Table 2 shows the test/reference ratios and 90% confidence intervals for bioequivalence regarding AUC_{0-t} and C_{max} (log-transformed data). The statistical analysis showed no significant differences in AUC_{0-25h} or C_{max} between the formulations, demonstrating bioequivalence according to the selected criteria (90% CIs within 0.80 and 1.25). The mean AUC_{0-36h}/AUC_{0-inf} ratios were 0.990 and 0.989 for the reference and test formulations, respectively, indicating that the sampling time was adequate for both drugs.

Discussion

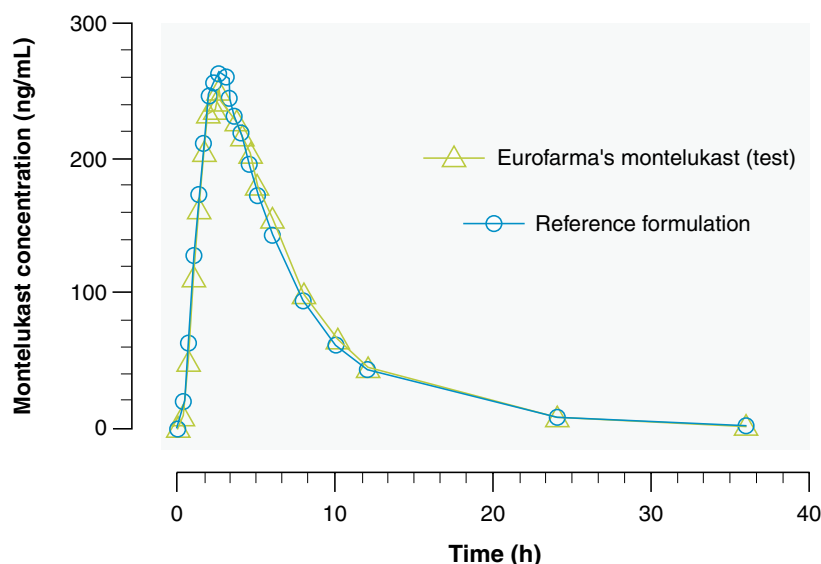
Our results show that both montelukast formulations had similar pharmacokinetic behavior after a single dose. The statistical analysis confirmed 90% confidence intervals for C_{max} and AUC_{0-t}, which are within the predefined limits of 80.00-125.00%, according to ANVISA and international guidelines. Wong et al. developed a chromatographic method with a faster run time but a higher LLOQ (3.0 ng/mL),⁹ while Zaid et al. found a higher LLOQ (6.1 ng/mL).¹⁰ Our LC-MS/MS bioanalysis method for drug quantification had high sensitivity and specificity, as well as high sample throughput required for pharmacokinetic, including bioequivalence, studies.

Table 1

Pharmacokinetic measurements for the reference and test formulations of montelukast after oral administration in the fasting state

Pharmacokinetic parameters	Montelukast, n=35	
	Reference Mean (±SE)	Test Mean (±SE)
C _{max} (ng/mL)	299.313±11.039	279.803±10.085
AUC _{0-36h} (ng.h.mL-1)	1954.590±84.829	1980.755±70.081
AUC _{0-inf} (ng.h.mL-1)	1974.813±86.038	2002.386±71.201
T _{max} (h)	2.490±0.145	2.914±0.174
t _{1/2} (h)	5.367±0.073	5.493±0.089

SE= standard error; AUC_{0-36h}= area under the curve for plasma concentration vs time from 0 to the last measurable concentration (36 h); AUC_{0-inf}= AUC from 0 to infinity; C_{max}= peak plasma concentration; SD= standard deviation; T_{max}= the time to reach C_{max}; t_{1/2}= elimination half-life.

**Figure 1**

Mean plasma concentrations obtained in 35 participants after oral administration of Singulair (reference) and Eurofarma's montelukast (test)

Demonstrating that these montelukast formulations are bioequivalent may facilitate access to the drug. Due to the lower investment costs associated with generic or branded generic products, the introduction of Eurofarma's montelukast could have cost-effectiveness and budget implications.¹³

ANVISA and other regulatory agencies define a brand drug as a drug marketed under a proprietary, trademark-protected name, while a generic drug is

similar to the brand name drug regarding the chemical formulation of the active ingredient, dosage, strength, route of administration, quality, safety, and efficacy according to the pharmacokinetic profile, and intended use. However, generic versions of a drug can vary in quality and visual appearance, including shape, labeling, and packaging. If all of the above criteria are met, then the drugs are considered therapeutically equivalent and can be safely used interchangeably.

Table 2

Pharmacokinetic measures obtained after oral administration (5 mg) of the reference and test formulations of montelukast

Parameter	N	Ratio (%)	90% CI (%)	CV (intra) (%)	Power (%)	p-value ^a
C _{max} (ng/mL)	35	93.490	(89.260 – 97.919)	11.476	100	0.779
AUC _{0-36h} (ng.h.mL ⁻¹)	35	102.458	(98.431 – 106.649)	9.931	100	0.530
AUC _{0-inf} (ng.h.mL ⁻¹)	35	102.522	(98.517 – 106.689)	9.869	100	0.526

^a Partial sequence effect; AUC_{0-36h} = area under the curve for plasma concentration vs time from 0 to the last measurable concentration (36 h); AUC_{0-inf} = AUC from 0 to infinity; C_{max} = peak plasma concentration; CV = coefficient of variation.

All validation parameters were carried out according to International Conference on Harmonization guidelines and were within the accepted parameters, as shown in Table 1. Regarding the efficacy of the generic drug, statistical comparison of the main pharmacokinetic parameters (AUC_{0-36} , AUC_{0-inf} , C_{max} and T_{max}) showed no significant differences between test and reference tablets in any of the assessed parameters.

Several clinical studies have shown the efficacy of Singulair immediate release coated tablets for asthma treatment in both adults and children, as well as for symptom relief in allergic rhinitis. Since this study demonstrated the bioequivalence of the 2 formulations, Eurofarma's montelukast should have the same efficacy and safety profile.

Conclusions

Since this study has demonstrated the bioequivalence of 5 mg chewable tablets of generic montelukast and Singulair, we conclude that the two formulations can be used interchangeably. Statistical analysis of the AUC_{0-36} , AUC_{0-inf} and C_{max} results with analysis of variance showed that the test (Eurofarma) and reference (Singulair) products are bioequivalent, given that they release equivalent quantities of the active ingredient into systemic circulation at equivalent rates for both AUC_{0-36} and C_{max} ratios in the 80-125% interval.

These results show that the new generic tablets are clinically safe and can be used interchangeably with the original brand. Eurofarma's montelukast offers a safe, effective, and cheaper treatment option for people with asthma or allergic rhinitis.

Conflict of interest

Guilherme Araújo Pinto and Klaus Nunes Ficher work at Eurofarma Laboratórios S.A. All other authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Foster HR, Fuerst E, Branchett W, Lee TH, Cousins DJ, Woszczek G. Leukotriene E4 is a full functional agonist for human cysteinyl leukotriene type 1 receptor-dependent gene expression. *Sci Rep*. 2016 Feb 2;6:20461.
2. O'Donnell SR. Leukotrienes - biosynthesis and mechanisms of action. *Aust Prescr*. 1999;22:55-7.
3. Sanchez G, Buitrago D. Effect of Montelukast 10 mg in Elderly Patients with Mild and Moderate Asthma Compared with Young Adults. Results of a Cohort Study. *Open Respir Med J*. 2018;12:67-74.
4. de Benedictis FM, Vaccher S, de Benedictis D. Montelukast sodium for exercise-induced asthma. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(11):845-55.
5. Sun W, Liu HY. Montelukast and Budesonide for Childhood Cough Variant Asthma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(4):345-8.
6. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) NCI/NIH. PubChem Compound Summary for CID 5281040, Montelukast 2004. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Montelukast>.
7. Krell RD, Tsai BS, Berdoulay A, Barone M, Giles RE. Heterogeneity of leukotriene receptors in guinea-pig trachea. *Prostaglandins*. 1983;25(2):171-8.
8. Corp MSD. The prescribing information for Singulair® 2012 [Internet]. Available at: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/singulair/singulair_pi.pdf.
9. Wong EYL, Loh GOK, Tan YTF, Peh KK. Development of LC-MS/MS method and application to bioequivalence study of a light sensitive drug montelukast. *Drug Dev Ind Pharm*. 2021;47(2):197-206.
10. Zaid AN, Abualhasan MN, Watson DG, Mousa A, Ghazal N, Bustami R. Investigation of the bioequivalence of montelukast chewable tablets after a single oral administration using a validated LC-MS/MS method. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5315-21.
11. Ramakrishnan R, Migoya E, Knorr B. A population pharmacokinetic model for montelukast disposition in adults and children. *Pharm Res*. 2005;22(4):532-40.
12. Illamola SM, Birnbaum AK, Sherwin CM. Generic drug products in paediatrics: Where are the data? *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(9):1871-3.
13. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:1.

Corresponding author:
Carlos Eduardo Sverdlhoff
E-mail: carsver@atcgen.com.br

Pork-cat syndrome as cause of anaphylactic reaction to well-cooked meat

Síndrome gato-porco como causa de reação anafilática à carne cozida

Inês Sangalho¹, Susana Palma-Carlos¹, Paula Leiria Pinto^{1,2}, Borja Bartolomé³

ABSTRACT

Pork-cat syndrome is a rare clinical syndrome that can cause life-threatening reactions. Occurring in patients allergic to cat dander, it involves cross-reactivity between cat and pig serum albumin. Cat allergy usually precedes food allergies, suggesting primary sensitization to cat serum albumin. Since these proteins are thermolabile, the reaction tends to be more severe in undercooked meat. A 27-year-old woman with persistent moderate-to-severe rhinoconjunctivitis since childhood reported 2 immediate mucocutaneous reactions after eating small amounts of pork. Skin prick tests with commercial extracts showed sensitization to pork, and prick-to-prick tests confirmed sensitization to raw pork and raw beef. Specific IgE was positive for pork, and ISAC microarray also showed sensitization to Fel d 2. SDS-PAGE and IgE immunoblotting assays were performed with raw and cooked pork extract and detected in a 60 kDa band. In the immunoblotting-inhibition assays, cat serum albumin completely inhibited IgE binding to pork extract. The patient underwent 2 oral food challenges with well-cooked pork and beef, both causing an anaphylactic reaction. The patient's history and in-vivo and in-vitro tests led to a diagnosis of pork-cat syndrome with clinical cross-reactivity to another mammalian serum albumin. This case should stimulate oral food challenges with other well-cooked mammalian meats in patients with this syndrome to establish a tolerance threshold and avoid possible unexpected anaphylactic reactions.

Keywords: Cross-reactivity, serum albumin, severity, pork-cat syndrome.

RESUMO

A síndrome gato-porco é rara e ocorre em doentes alérgicos ao pêlo de gato, envolvendo reatividade cruzada entre as albuminas séricas (AS) de gato e de porco. Normalmente, a doença respiratória a pêlo de gato precede a alergia alimentar, sugerindo uma sensibilização primária à albumina sérica de gato. Uma vez que estas proteínas são termolábeis, as reações tendem a ser mais graves com carnes menos cozidas. Mulher de 27 anos com rinoconjuntivite persistente moderada a grave desde a infância que refere duas reações imediatas mucocutâneas após ingestão de pequenas quantidades de carne de porco. Os testes cutâneos por picada com extratos comerciais mostraram sensibilização à carne de porco e os testes *prick-to-prick* confirmaram sensibilização à carne de porco e de vaca cruas. A IgE específica (sIgE) foi positiva para carne de porco, e o ensaio ISAC mostrou sensibilização a Fel d 2. Foram realizados ensaios de *immunoblotting* SDS-PAGE IgE com extratos de carne de porco crua e cozidas que detectaram uma banda de 60 kDa. Nos ensaios de inibição por *immunoblotting* a albumina sérica de gato produziu uma inibição total da ligação da IgE ao extrato de carne de porco. A doente realizou duas provas de provocação oral com carne de porco e de vaca cozidas, ambas positivas com desenvolvimento de reação anafilática. A história clínica, os testes *in-vivo* e *in-vitro* levaram ao diagnóstico de síndrome gato-porco com reatividade cruzada clínica a outras albuminas séricas de mamíferos. A síndrome gato-porco é rara e pode causar reações fatais. Este caso frisa a importância da realização de provas de provocação oral com outras carnes de mamíferos bem cozidas em doentes com esta síndrome, de forma a estabelecer um limiar de tolerância e evitar possíveis reações anafiláticas inesperadas.

Descritores: Reatividade cruzada, albumina sérica, severidade, síndrome gato-porco.

1. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Imunoalergologia - Lisboa, Lisboa, Portugal.
2. CHRC, NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
3. Roxall, Research and Development Department - Bilbao, Bilbao, Spain.

Submitted: 10/20/2022, accepted: 11/28/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):109-13.

Background

Food allergies are increasing in prevalence and severity. Up to 60%¹ of the reactions in older children, adolescents, and adults are related to cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. Primary food allergy with sensitization to food allergens can also occur, mainly in the gastrointestinal tract.^{1,2}

Cross-reactivity is an immune-mediated reaction in which IgE antibodies that are produced to recognize a specific allergen react to a homologous one, inducing an immune response. This mainly occurs with closely related allergen molecules of phylogenetically close species or in more distant species between well-preserved molecules belonging to the same protein family and having similar functions.

Pork-cat syndrome, first described by Drouet et al. in 1994,³ is a primary IgE-mediated respiratory allergy to cat dander followed by a food allergy to pork. The prevalence of this syndrome is unknown, and there are few published reports about it.⁴⁻⁷ It results from an IgE antibody against a protein with a molecular weight of approximately 67 kDa, later identified as cat albumin Fel d 2 (minor cat allergen).^{8,9} It has high homology (79.1% AA-sequence identity) with pork albumin, and the cross-reactivity between them is responsible for the symptoms. The severity of the reaction may vary from slight (mucocutaneous symptoms) to anaphylaxis. Since serum albumins are generally heat labile, the probability that well-cooked meat will cause severe reactions should be lower.¹

Case presentation

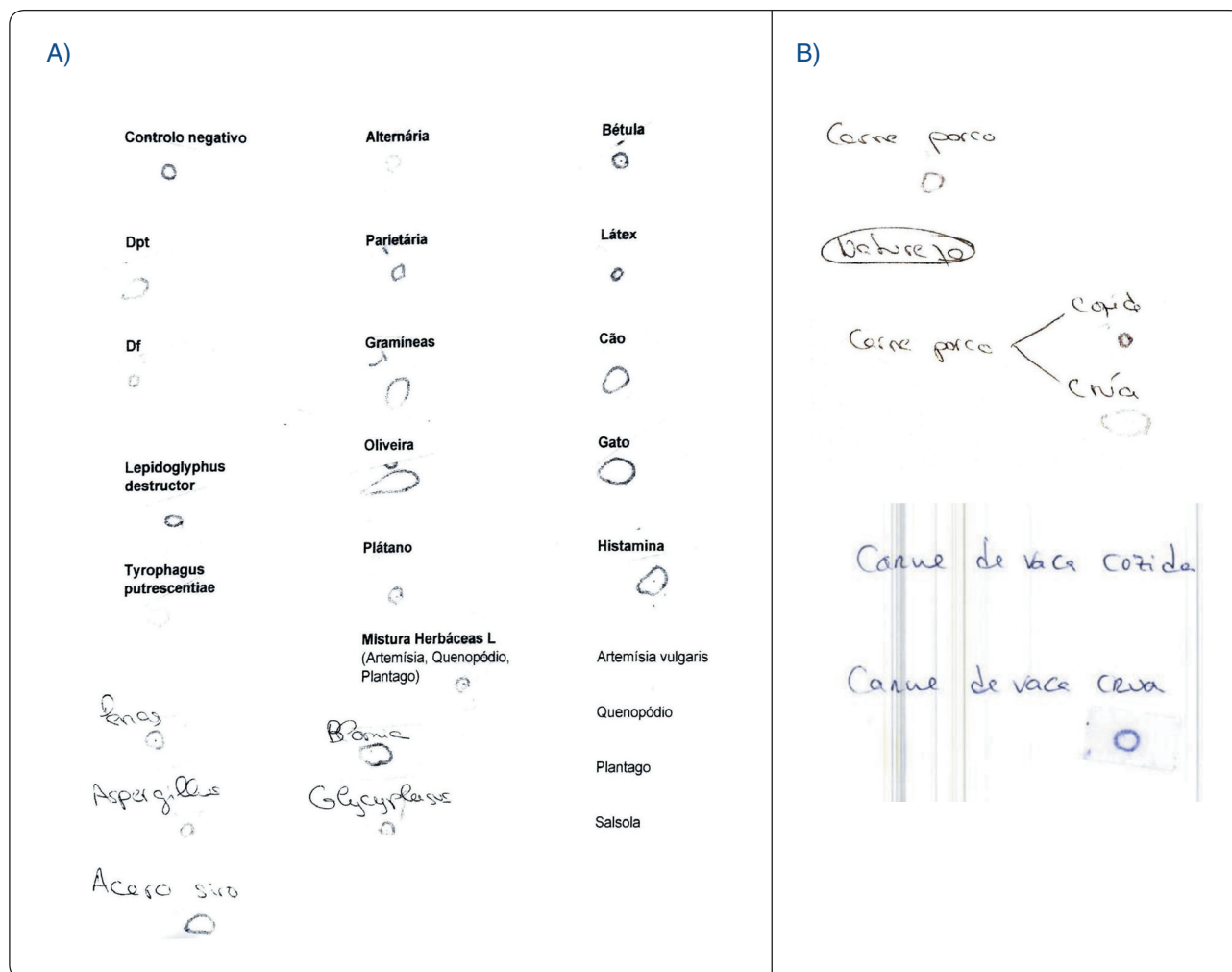
We describe the case of a 27-year-old woman born in Mozambique who has lived in Lisbon since 20 years of age. While living in Africa she ate neither pork (for religious reasons) nor beef (due to dislike). Since moving to Portugal, she has occasionally eaten small quantities of pork. In childhood, she always had outdoor cats and dogs, but in Lisbon she got an indoor dog and cat at 22 and 24 years of age, respectively. Since adolescence she has had a history of persistent moderate-to-severe rhinoconjunctivitis that worsened indoors and at night, but noticed that it had been worsening since she was 24 years of age. She denied symptoms suggestive of bronchial hyperactivity. She reported 2 mucocutaneous reactions about 30 min after ingesting small amounts of pork. The first occurred when she was 21 years of age, with labial edema and urticaria after eating a meal with pork, after which

she began to avoid it. The second episode occurred some years later, with urticaria and angioedema after accidental intake of a pork croquette (thinking it was chicken). She sometimes handled pork when helping her sister cook meals, which resulted in contact angioedema but no other symptoms. She also reported oropharyngeal pruritus related to beef, so she began avoiding that as well. She had no symptoms suggestive of cow milk allergy.

Skin prick tests with commercial extracts revealed sensitization to *Blomia tropicalis* (8 mm), *Acarus siro* (7 mm), olive pollen (13 mm), grass pollen (7 mm), cat dander (9 mm), dog dander (7 mm), and pork (5 mm). Prick-to-prick tests showed sensitization to raw pork (11 mm) and raw beef (5 mm) but were negative for well-cooked pork and beef. She also developed pruritus after 3 min and an erythematous papule 5 min after 5-minute contact with raw pork on the skin, which are compatible with immediate reaction. Contact testing with cooked pork and raw and cooked beef was negative. These results are shown in Figure 1. Serum total immunoglobulin E (IgE) was elevated (401.0 kU/L). Specific IgE was positive for cat dander (38.9 kUA/L), pork (3.47 kUA/L), *Blomia tropicalis* (2.33 kUA/L), *Acarus siro* (2.45 kUA/L), olive pollen (4.37 kUA/L), and *Dactylis glomerata* pollen (6.72 kUA/L). ImmunoCAP ISAC microarray (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) showed very high sensitization to Fel d 4; high-to-moderate sensitization to Fel d 1, Fel d 2, Can f 1, Can f 3, Phl p 1, and Phl p 4; and low sensitization to Equ c 1, Equ c 3, Cyn d 1, Mus m 1, and Ole e 1.

Extracts from raw and cooked pork were prepared by delipidation with acetone, homogenization in phosphate buffered saline (20% w/v) (50 mM phosphate buffer, 100 mM NaCl, pH 7.5) with magnetic stirring, centrifugation, dialysis of the supernatants against distilled water, and lyophilization. Sodium dodecyl sulphate- polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)/IgE immunoblotting assays were performed with raw and cooked pork extract, and a 60 kDa band was detected in both samples. In the immunoblotting-inhibition assays, cat albumin completely inhibited IgE binding to pork extract (Figure 2). We also performed an inhibition assay with other mammalian meat (lamb), which showed cross-reactivity with pork and cat albumin (results not shown).

The patient underwent 2 oral food challenges with cooked pork and beef, both of which were positive and with an anaphylactic reaction. In the first challenge, she developed urticaria, angioedema,

**Figure 1**

A) Skin prick tests showing sensitization to mites, pollens, and pork.

B) Prick-to-prick tests showing sensitization to raw pork and beef.

nasal blockage, serous discharge, and eye and nasal pruritus 15 min after ingesting 2 g of well-cooked pork, followed by dysphonia, dry cough, and uvula edema. She was treated with 2 doses of 0.5 cc epinephrine IM, anti-histamine, and corticosteroid, with clinical improvement in 30 min.

In the second challenge, she developed cough, dysphonia, lightheadedness, and throat tightness 10 min after ingesting 8 g of well-cooked beef, with immediate improvement after 0.5 cc of epinephrine IM.

The patient's history and *in vivo* and *in vitro* test results led to a diagnosis of pork-cat syndrome with clinical cross-reactivity to another mammalian meat.

An epinephrine auto-injector was prescribed, and the patient was advised to maintain a diet free of mammalian meat. Medical treatment led to slight improvement in rhinoconjunctivitis, but the patient reported exacerbation in closed spaces (home and office). Contrary to our advice, she made no environmental changes to reduce exposure to aeroallergens. Since then, we have heard nothing further from her.

Discussion and conclusions

Pork-cat syndrome is rare and can go unnoticed if not properly assessed. In this case, the patient had a primary sensitization to cat dander, with an evident respiratory allergy that worsened with exposure to

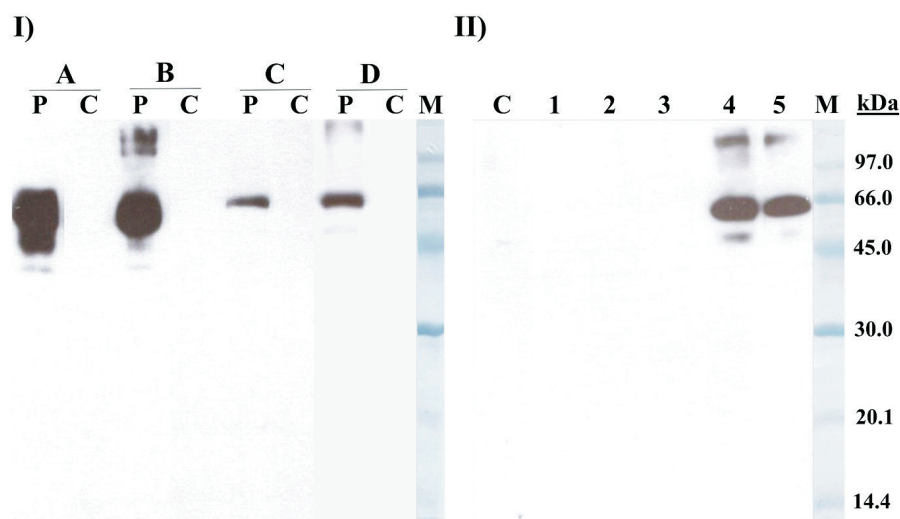


Figure 2

I) SDS-PAGE/Immunoblotting. A) Cat dander extract, B) Cat serum albumin, C) Raw pork extract, D) Cooked pork extract. Lane P: Patient serum, Lane C: Control serum (pool of sera from non-atopic individuals), Lane M: Molecular mass standard.

II) SDS-PAGE/Immunoblotting-inhibition. Solid phase: Pork extract. Lane C: Control serum (pool of sera from non-atopic individuals), Lanes 1-5: Patient serum pre-incubated with pork extract (lane 1), Cat dander extract (lane 2), Cat albumin (lane 3), Chicken ovalbumin (lane 4), and Sunflower pollen extract (lane 5), Lane M: Molecular mass standard.

high levels of the allergen (when she owned an indoor cat). She was not exposed to pork during childhood, but when she moved to Lisbon, she began to have meals that contained it. We cannot assess the role of its late introduction in food allergy development. As reported by other authors,¹⁰⁻¹³ she also had symptoms with beef, most likely due to cross-reactivity between serum albumins.

The laboratory workup proved sensitization to cat dander and pork: ISAC assay showed sensitization to Fel d 2 (cat albumin), SDS-PAGE/IgE immunoblotting detected a 60 kDa band (as shown in Hilger et al.¹²), and the immunoblotting-inhibition assays showed cross-reactivity between cat and pork albumin.

The pork food challenge established the clinical relevance of sensitization. The anaphylactic reaction to well-cooked pork was not expected because serum albumin is heat labile, losing its IgE

reactivity after exposure to high temperatures. The results of both food challenges highlight why they are considered the gold standard for diagnosing food allergies, as well as their important prognostic value, determining the tolerance threshold and risk of severe reaction.

Besides sensitization to cat dander and cat serum albumin, ISAC also showed sensitization to dog, horse, and mouse, which is explained by the cross-reactivity between serum albumin of different mammals.

Regarding aeroallergens, the patient was sensitized to *Blomia tropicalis* and *Acarus siro*, two uncommon mites in Lisbon, according to the 2011 mite map of Portugal¹³. This, plus the fact that the patient worsened when she acquired an indoor cat, suggest that the most probable cause of worsening rhinoconjunctivitis was exposure to cat dander.

Since both respiratory and food allergies are generally caused by Fel d 2 sensitization, we hypothesize specific immunotherapy to cat dander as a possible treatment for our patient. One year of subcutaneous immunotherapy with cat dander extract has led to symptom improvement in adults with rhinoconjunctivitis and asthma.¹⁴ However, Fel d 1 is the only standardized allergen in specific immunotherapy for cat dander, since this is the major cat allergen. The effects of such a therapy could be studied in patients co-sensitized to Fel d 1 and Fel d 2. Furthermore, its efficacy for pork allergy in pork-cat syndrome could also be determined, since there is currently no treatment for this syndrome.

Pork-cat syndrome is a rare clinical syndrome that can cause life-threatening reactions. Molecular analysis is fundamental to document cross-reactivity, but oral food challenges should always be performed to define the tolerance thresholds of each patient. By doing so the clinician can define which patients are at risk of anaphylaxis and develop action plans to avoid the worst clinical manifestations.

This is the third pork-cat syndrome case published to date in Portugal and it involved the most severe clinical symptoms. Our report shows the need for better awareness of this syndrome and its potentially life-threatening consequences.

References

1. Popescu F. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol*. 2015;5(2):31.
2. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079-90.
3. Drouet M, Lauret MG, Sabbah A. The pork-cat syndrome: effect of sensitization to cats on sensitization to pork meat. A propos of a case. *Allerg Immunol (Paris)*. 1994 Oct;26(8):305-6.
4. Savi E, Rossi A, Incorvaia C. Cat-pork syndrome: a case report with a three years follow-up. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006;38(10):366-8.
5. Alvarez-Perea A, Caralli ME, Zubeldia JM, Baeza ML. Pork-cat syndrome as a cause of occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):209-11.
6. Sousa N, Faria E, Bartolomé B, Almeida E, Segorbe Luís A. Síndrome gato-porco: a propósito de um caso clínico. *Rev Port Imunoalergologia*. 2010;18(5):451-7.
7. Posthumus J, James HR, Lane CJ, Matos LA, Platts-Mills TAE, Commins SP. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):923-5.
8. Sabbah A, Lauret MG, Chène J, Boutet S, Drouet M. The pork-cat syndrome or crossed allergy between pork meat and cat epithelia. *Allerg Immunol (Paris)*. 1994 May;26(5):173-4, 177-80.
9. Sabbah A, Rousseau C, Lauret MG, Drouet M. The pork-cat syndrome: RAST inhibition test with Feld One. *Allerg Immunol (Paris)*. 1994 Sep;26(7):259-60.
10. Mamikoglu B. Beef, pork, and milk allergy (cross reactivity with each other and pet allergies). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Oct;133(4):534-7.
11. Drouet M, Sabbah A, Le Sellin J, Bonneau JC, Gay G, Dubois-Gosnet C. Fatal anaphylaxis after eating wild boar meat in a patient with pork-cat syndrome. *Allerg Immunol (Paris)*. 2001 Apr;33(4):163-5.
12. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin Study at the protein and DNA levels. *Allergy*. 1997;52:179-87.
13. LETI Pharma. Mapa Acarológico de Portugal [online]. Disponível em: https://alergia.leti.com/pt/mapa-acarologico_13421.
14. Drouet M, Boutet S, Lauret MG, Chène J, Bonneau JC, Le Sellin J, et al. The pork-cat syndrome or crossed allergy between pork meat and cat epithelia. *Allerg Immunol (Leipz)*. 1994;26(5):166-8, 171-2.

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

Corresponding author:
Inês Sangalho
E-mail: inessangalho@gmail.com

Artrite reativa pós-COVID-19: relato de caso

Reactive arthritis after COVID-19: a case report

Marcelle Raschik Riche¹, Henrique Maciel Vieira de Moraes², Wanda Vianna Mury¹

RESUMO

As complicações associadas à COVID-19 incluem insuficiência renal, miocardite, eventos trombóticos e retinite. No entanto, outras manifestações, como a artrite reativa, também parecem estar atreladas a este vírus e precisam ser mais bem investigadas. O caso relatado se refere a uma paciente de 32 anos, do sexo feminino, na cidade do Rio de Janeiro (RJ), que desenvolveu um quadro de artrite reativa após 5 dias da manifestação de sintomas gripais. Foram realizados exames laboratoriais, GeneXpert para COVID-19 e punção do líquido sinovial. Observou-se GeneXpert positivo para COVID-19, aumento nos marcadores inflamatórios, marcadores sorológicos de autoimunidade não reagentes e cultura negativa no líquido sinovial. Esses resultados descartam artrite séptica, bem como artrite reumatoide, passando a ser considerado o quadro de artrite pós-infecciosa decorrente do SARS-CoV-2.

Descritores: Artrite reativa, COVID-19, autoimunidade.

ABSTRACT

Complications associated with COVID-19 include renal failure, myocarditis, thrombotic events, and retinitis. However, other manifestations, such as reactive arthritis, also seem to be associated with infection and require further investigation. We report the case of a 32-year-old woman in Rio de Janeiro, RJ who developed reactive arthritis 5 days after the onset of flu-like symptoms. Laboratory tests, GeneXpert for COVID-19, and synovial fluid puncture were performed. Positive GeneXpert results for COVID-19, increased inflammatory markers, non-reactive serological markers of autoimmunity, and negative culture in synovial fluid were observed. These results ruled out both septic arthritis and rheumatoid arthritis, leading to a diagnosis of post-infectious arthritis resulting from SARS-CoV-2.

Keywords: Reactive arthritis, COVID-19, autoimmunity.

Introdução

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19, foi detectado pela primeira vez em 31 de dezembro de 2019 na província de Hubei, na China. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou a epidemia uma emergência internacional. Desde então, diversos estudos vêm sendo conduzidos a fim de esclarecer a influência deste novo vírus no sistema imune do hospedeiro¹.

O sistema imunológico atua na defesa do organismo contra agentes infecciosos. Tal função é mediada por mecanismos de imunidade inata e de imunidade

adaptativa, que são fundamentais na resposta aos microrganismos causadores de doenças. Na COVID-19, a evolução benigna e autolimitada da doença depende de uma resposta imune eficiente e equilibrada. Porém, em certos casos, uma resposta imune exacerbada ao SARS-CoV-2 é capaz de gerar formas mais graves da patologia²⁻⁴.

As complicações reconhecidamente associadas à COVID-19 incluem insuficiência renal, miocardite, eventos trombóticos e retinite⁵. Em razão do recente aparecimento da doença, o quadro de sequelas pós-

1. Universidade do Grande Rio Professor José Herdy (UNIGRANRIO) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

COVID-19 ainda não está bem esclarecido. Nesse contexto, este trabalho trata de um caso de artrite reativa pós-COVID-19.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, com 32 anos de idade, iniciou em 08/06/2022 um quadro de faringite e tosse. Após cinco dias, além dos referidos sintomas gripais, apresentou febre (37,8 °C), pressão arterial de 140/90 mmHg, sinais flogísticos no joelho direito e ombro direito. Por tal motivo, deu entrada no pronto-socorro em 11/06/2022.

Foi submetida a exames laboratoriais, radiografia do joelho direito e ressonância nuclear magnética (RNM) no joelho e ombro direito. A radiografia apontou apagamento do coxim gorduroso suprapatelar, sugerindo reação sinovial (Figura 1). A RNM do joelho apontou acentuado derrame articular, pelo que, foi realizada punção do líquido articular (Figura 2). A análise do líquido apresentou 2.240 leucócitos por mm³, com 1.366 polimorfonucleares por mm³. As culturas e a bacterioscopia foram negativas. A RNM do ombro apontou derrame articular acromioclavicular e glenoumeral.



Figura 1
Radiografia do joelho direito mostrando apagamento do coxim gorduroso suprapatelar

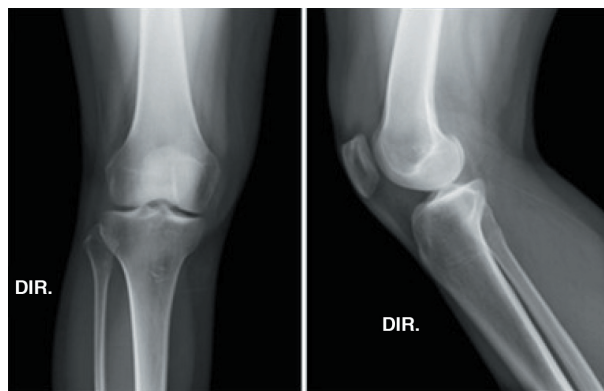


Figura 2
Ressonância nuclear magnética do joelho direito mostrando acentuado derrame articular

Durante a internação foi submetida à GeneXpert para COVID-19, com resultado positivo. Submetida, ainda, ao ecocardiograma transtorácico, que apontou ausência de vegetações. A paciente testou negativo para fator reumatoide (FR), antiestrepolisina O (ASLO), autoanticorpos anticélula (FAN), anticorpo anti-CCP (anti-peptídeo cíclico citrulinado anti-ccp), VDRL, sorologia para HIV, anti-HCV, HbsAg, Anti-HAV. Em relação aos marcadores inflamatórios a paciente apresentou aumento de PCR (8,2 mg/dL) e de VHS (41 mm). Ainda sobre os exames laboratoriais, observou-se leucocitose (10.390/μL) com neutrofilia (7.865/μL). Já os linfócitos e basófilos estavam em níveis normais (1.870/μL e 0/μL, respectivamente). A série vermelha não apresentou alterações.

O quadro melhorou acentuadamente após cinco dias de tratamento com anti-inflamatório não esteroide, repouso e compressas geladas. Dessa forma, a condição se mostrou compatível com artrite reativa pós-viral.

Discussão

A artrite séptica é uma infecção do líquido sinovial causada por bactérias piogênicas⁶. Sendo assim, o microrganismo invade diretamente a articulação e pode ser identificado por meio de punção do líquido articular. No caso em análise, as culturas do líquido articular foram negativas para bactérias e fungos. Os exames laboratoriais para rastreio de sífilis, HIV e hepatite foram negativos, descartando a possibilidade de infecção sexualmente transmissível. Nesse contexto, considerando que a paciente respondeu ao tratamento conservador, foi afastada a possibilidade de artrite séptica.

A artrite reumatoide (AR) é outra causa conhecida de acometimento inflamatório das articulações, porém, vários aspectos tornaram esse diagnóstico menos provável. A paciente não tinha história pregressa de edema nas articulações e os testes sorológicos para FR e anti-CCP foram ambos negativos. Ainda, na AR, as articulações mais frequentemente afetadas são as sinoviais periféricas, como metacarpo e metatarsofalangianas, tornozelos e punhos⁷, o que não se verificou no caso em análise.

Outro diagnóstico considerado foi o de febre reumática. Nesta patologia, a artrite é uma manifestação comum que classicamente evolui de forma assimétrica e migratória⁸. No entanto, a paciente apresentou resultado negativo no exame laboratorial antistreptolisina O (ASLO), e o ecocardiograma transtorácico apontou ausência de vegetações, de modo que a hipótese foi afastada.

A artrite pós-infecciosa ou artrite reativa pode ser definida como artrite estéril após quadro infeccioso⁹. Nesse contexto, a resposta imune exacerbada do hospedeiro parece estar envolvida na fisiopatologia da doença¹⁰. Alguns estudos, ainda que poucos, investigaram o papel do SARS-CoV-2 em manifestações de artrite aguda e crônica e corroboram o presente trabalho, uma vez que sugerem similaridades entre o mecanismo imunológico responsável pelo início da artrite relacionada ao COVID-19 e o mecanismo patogênico da artrite reativa¹¹⁻¹³.

No presente caso, o diagnóstico de artrite reativa após a infecção por COVID-19 passou a ser considerado. A artrite reativa é tipicamente descrita como envolvimento monoarticular ou oligoarticular de grandes articulações dos membros inferiores após infecções urogenitais ou gastrointestinais¹⁴. Porém, ela também pode ocorrer de forma atípica em outras infecções¹⁵. No caso em análise, as características das articulações acometidas atenderam aos critérios diagnósticos de artrite reativa. Vale destacar que aproximadamente 50% desses pacientes podem, ainda, apresentar artrite em membro superior, quadro também apresentado pela paciente em questão¹⁶. Além disso, a paciente apresentou leucocitose, neutrofilia, aumento da PCR, bacterioscopia e a cultura do líquido sinovial negativas, fatores que também corroboram o diagnóstico de artrite pós-infecciosa.

O tratamento para artrite reativa foi iniciado desde o primeiro dia de internação, por meio do uso de anti-inflamatório não esteroide (AINE) cetoprofeno 50 mg por via oral duas vezes ao dia. A paciente apresentou melhora clínica e, após 5 dias, recupe-

rou-se e voltou a andar, recebendo alta hospitalar, com orientação de realizar sessões de fisioterapia. Um mês após a alta, a paciente foi avaliada ambulatorialmente apresentando total recuperação da mobilidade articular.

Diante do limitado acervo literário sobre o tema e considerando o quadro clínico da paciente, o teste molecular positivo para COVID-19, as culturas de líquido sinovial negativas para bactérias e fungos, os resultados negativos sorológicos para marcadores de autoimunidade e a ausência de outras alternativas mais plausíveis, a artrite reativa após infecção viral por SARS-CoV-2 foi considerada como diagnóstico de exclusão.

Referências

1. World Health Organization. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). Global research and innovation forum [Internet]. February 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum).
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934.
3. Panda SK, Colonna M. Innate Lymphoid Cells in Mucosal Immunity. *Front Immunol*. 2019 May 7;10:861.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1033-4.
5. Avelar FG de, Emmerick ICM, Muzy J, Campos MR. Complications of Covid-19: developments for the Unified Health System. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2021;31(1).
6. Kotzias Neto A, Oliveira MA, Stipp WN. Avaliação do tratamento da artrite séptica do quadril. *Rev Bras Ortop (São Paulo)*. 2011;46:14-20.
7. Goeldner I, Skare TL, Reason ITM, Utiyama SRR. Artrite reumatoide: uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab*. 2011 Oct;47(5):495-503.
8. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl.4):1-18.
9. Rose CD, Eppes SC. Infection-related arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1997 Aug;23(3):677-95.
10. Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Dec;28(6):935-59.
11. Kocyigit BF, Akyol A. Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2021 Nov 22;41(11):2031-9.
12. Gasparotto M, Framba V, Piovela C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug 15;40(8):3357-62.
13. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020 Aug 6;6(2):e001350.

14. Houshmand H, Abounoori M, Ghaemi R, Bayat S, Houshmand G. Ten-year-old boy with atypical COVID-19 symptom presentation: A case report. Clin Case Rep. 2021 Jan 16;9(1):304-8.
15. Ruiz-Del-Valle V, Sarabia de Ardanaz L, Navidad-Fuentes M, Martín-Martín I, Lobato-Cano R. Reactive arthritis with SARS-COV-2 as a trigger. Reumatol Clin (Engl Ed). 2022;18(8):490-2.
16. Hochberg M, Silman A, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman M. Reumatologia. 6ª ed. Elsevier; 2016; p. 1800.

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

Correspondência:
Marcelle Raschik Riche
E-mail: marcelleriche@hotmail.com

Hemofagocitose em cultura de sangue periférico precedendo hemofagocitose em biópsia de medula óssea na síndrome hemofagocítica secundária

Hemophagocytosis in peripheral blood culture preceding hemophagocytosis in bone marrow biopsy in secondary hemophagocytic syndrome

Bruno Macedo Pinto¹, Cristina Han Hue Lin², Tainá Mosca¹,
Ademir Veras da Silva², Gustavo Nunes Wakim², Wilma Carvalho Neves Forte¹

RESUMO

A síndrome hemofagocítica é determinada por desregulação do sistema imunológico, caracterizada por ativação excessiva de macrófagos, resultando em fagocitose de células sanguíneas normais no fígado, baço e medula óssea. Pode ser primária (genética) ou secundária (adquirida). Em adultos quase sempre é secundária, tendo infecções, neoplasias e doenças autoimunes como frequentes desencadeadores. Entre as principais manifestações da síndrome estão febre prolongada e hepatoesplenomegalia. O diagnóstico até o momento é confirmado pelo achado de hemofagocitose em biópsia de medula óssea. Entretanto, é descrito que a biópsia de medula óssea é normal nos primeiros dias de manifestações da síndrome. O presente relato tem como objetivo mostrar a observação de hemofagocitose em cultura de células de sangue periférico de paciente de 29 anos precedendo a hemofagocitose em biópsia de medula óssea. A paciente apresentava diferentes infecções, com grave comprometimento do estado geral e sem melhora com o tratamento das infecções. O achado laboratorial permitiu o tratamento precoce da síndrome hemofagocítica e a melhora da paciente. No presente relato a técnica utilizada está descrita detalhadamente para que possa ser reproduzida, além de ser apresentada uma revisão não sistemática da literatura sobre a síndrome.

Descritores: Linfo-histiocitose hemofagocítica, hiperferritinemia, infecção persistente.

ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome, which is caused by dysregulation of the immune system, is characterized by excessive macrophage activation, resulting in phagocytosis of normal blood cells in the liver, spleen, and bone marrow. It can be primary (genetic) or secondary (acquired). In adults, it is almost always secondary, with infections, neoplasms, and autoimmune diseases as frequent triggers. The main manifestations of this syndrome are prolonged fever and hepatosplenomegaly. Currently, diagnosis is confirmed through finding hemophagocytosis in a bone marrow biopsy. However, it has been reported that bone marrow biopsy results are still normal on the first day the syndrome manifests. Here we report observing hemophagocytosis in cultured peripheral blood cells from a 29-year-old patient prior to finding hemophagocytosis in bone marrow biopsy. The patient had various infections and a poor general condition, which did not improve after treating the infections. The laboratory findings allowed early treatment of hemophagocytic syndrome and the patient improved. We describe our technique in detail so it can be reproduced, and we provide a non-systematic review of the literature on the syndrome.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, hyperferritinemia, persistent infection.

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Disciplina de Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

2. Irmandade de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo, Hospital Central - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

A síndrome hemofagocítica ou linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) ou síndrome de ativação macrófaga é determinada por aumento de citocinas pró-inflamatórias, com ativação excessiva de macrófagos, resultando em fagocitose de células sanguíneas normais no fígado, baço e medula óssea.

As principais manifestações são: febre (geralmente prolongada e acima de 38,5 °C) e hepatoesplenomegalia. Podem estar presentes manifestações: gerais (mal estar, astenia); hematológicas (coagulopatia, petéquias, púrpura, equimose, epistaxe); hepáticas; esplênicas; gastrointestinais (hematêmese, ascite, diarreia, vômitos, dor abdominal, hemorragia digestiva baixa); cutâneas (erupção eritematosa, edema, nódulos subcutâneos); respiratórias (tosse, dispneia, insuficiência respiratória); geniturinárias (síndrome nefrótica, insuficiência renal); distúrbios do sistema nervoso central (estado mental alterado, convulsões, encefalopatia, coma); e transtornos psiquiátricos (alterações de humor, delírio e psicose)¹⁻³. É necessária a investigação de HLH em casos de citopenia febril, pois o retardo do diagnóstico leva à disfunção de múltiplos órgãos e maior mortalidade.

As manifestações laboratoriais mais frequentes da HLH são: citopenias (anemia, trombocitopenia, neutropenia); aumento de ferritina e de triglicérides; diminuição de fibrinogênio; hemofagocitose tecidual; diminuição da função de células T e NK; aumento do receptor solúvel da interleucina-2 (sIL-2R ou CD25)^{2,3}. Outras alterações também podem ser observadas, como aumento dos testes inflamatórios (PCR e VHS); aumento da lactato-desidrogenase; pleocitose do líquido cefalorraquidiano; aumento de transaminases hepáticas, bilirrubina total, ureia, creatinina; amônia normal ou levemente elevada; hipoalbuminemia; hiponatremia^{2,3}.

As causas de HLH podem ser primárias ou secundárias, ambas com alta mortalidade. A HLH primária está relacionada a mutações genéticas em *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*, *SH2D1*, *XIAP*, *RAB27A*, *LYST*, *AP3B1*, *NLR4*, *MAGT1*, *ITK* ou *CD27*, sendo mais frequente em crianças até 18 meses, mas pode eventualmente ocorrer em qualquer idade. A incidência da primária varia de 1 para 50.000 a 1.000.000 nascidos vivos, sem predomínio de sexo³. O perfil etiológico de HLH secundária varia muito em diferentes locais, sendo as etiologias infecciosas mais comuns nos Estados Unidos, França, Espanha e Coreia do Sul, e as neoplásicas mais frequentes na Itália, China,

Japão e Taiwan¹. Na América do Sul existem poucos casos descritos de HLH.

Habitualmente células TCD8 e NK liberam perforinas (formam poros na superfície da célula-alvo) e promovem a ativação de granzimas (desencadeiam a apoptose)^{3,4}. Para tanto, perforinas e granzimas precisam ser sintetizadas, transportadas, englobadas em grânulos citolíticos e secretadas por TCD8 e NK. Mutações em genes que transcrevem proteínas envolvidas nestes quatro processos causam síndrome hemofagocítica primária, por incapacidade de interromper o estímulo antigênico, resposta imunológica permanentemente ativada, e aumento persistente das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-16, IL-18³. Há também aumento da resposta anti-inflamatória, com aumento de IL-10; entretanto, esta resposta compensatória não é suficiente para interromper a hiperativação macrófaga³. O microambiente de aumento de citocinas pró-inflamatórias resulta em ativação persistente de macrófagos, causando hemofagocitose, lesão tecidual, falência de órgãos e outras manifestações de HLH^{3,4}.

A hipótese diagnóstica de HLH é feita por pontuações, segundo escores: *HScore* ou HLH-2004 (utilizado no presente relato) - ambos utilizados em adultos, tendo a mesma sensibilidade e especificidade; e *HScore* para crianças - HLH-2004^{3,4}.

O tratamento baseia-se em controlar o excesso da resposta imunológica, utilizando-se potentes imunossupressores, imunoglobulina humana, corticosteroides em altas doses e plasmáfereze, além do tratamento da doença de base e dos danos multiorgânicos envolvidos.

O presente relato tem como objetivo mostrar a observação de hemofagocitose em cultura de células de sangue periférico de paciente de 29 anos precedendo a hemofagocitose em biópsia de medula óssea, e descrever detalhadamente a técnica utilizada para a observação da hemofagocitose em sangue periférico.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 29 anos, natural da Bahia, procedente de São Paulo, Brasil, trabalhadora de coleta de lixo para reciclagem, portadora de infecção por HIV (há três anos havia abandonado o tratamento) e doença renal crônica (glomeruloesclerose segmentar e focal colapsante) por HIV. Procurou serviço de emergência por falta de ar, cansaço, e

tosse produtiva há cinco semanas, com piora da dispneia há um dia. Foi internada e apresentou duas crises convulsivas, controladas com fenitoína. Apresentava-se consciente e orientada em tempo e espaço, hepatomegalia (3 cm), percussão com macicez no espaço de Traube, linfonodos inguinais indolores, palpáveis (2 cm) bilateralmente, sem sinais flogísticos, saturação de 96% em uso de cateter de oxigênio, taquicardia (135 bpm). Durante os seis meses de internação subseqüentes apresentou febre diária de origem indeterminada, herpes cutâneo crônico em região perineal, infecção por *Citomegalovirus*, candidemia, tuberculose pulmonar e miocardite viral. No sexto mês de internação a paciente apresentou importante deterioração clínica, com quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Os exames laboratoriais mostraram culturas negativas para possível bacteremia, pancitopenia, TCD4 11 células/mm³, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. Diante do quadro clínico e laboratorial foi aventada a hipótese de síndrome hemofagocítica. O *Hscore for Reactive Hemophagocytic Syndrome*⁵ indicou 96% de chance de HLH. Tendo em vista a hipótese de síndrome hemofagocítica, foi realizada biópsia de medula óssea, com resultado histopatológico normal. Foi então realizada cultura de fagócitos do sangue periférico, mostrando hemofagocitose em sangue periférico (Figura 1), iniciando-se tratamento para HLH. Três dias depois da cultura de sangue mostrar hemofagocitose, nova biópsia de medula óssea foi realizada, agora revelando síndrome hemofagocítica.

Após o diagnóstico pela cultura de células, devido à indisponibilidade de outras medicações no hospital de atendimento e diante da piora rápida e progressiva da paciente foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona (1 g EV por três dias). Após três dias de tratamento com corticosteroide a paciente apresentou remissão do quadro febril, melhora da dispneia, tornando-se confortável em ar ambiente, sem necessidade de suplementação com oxigênio; a frequência cardíaca caiu de 135 para 80-90 bpm. Após uma semana, a análise laboratorial mostrou diminuição da ferritina (2756 para 1075 ng/mL) e melhora da anemia (6,1 para 11,9 g/dL). Depois de quatro semanas a paciente continuou com melhora do estado geral, permanecendo afebril, eupneica, com frequência cardíaca normal, ganhando 5 kg de peso corporal, os exames laboratoriais hematológicos e as provas inflamatórias se normalizaram. Assim, a paciente

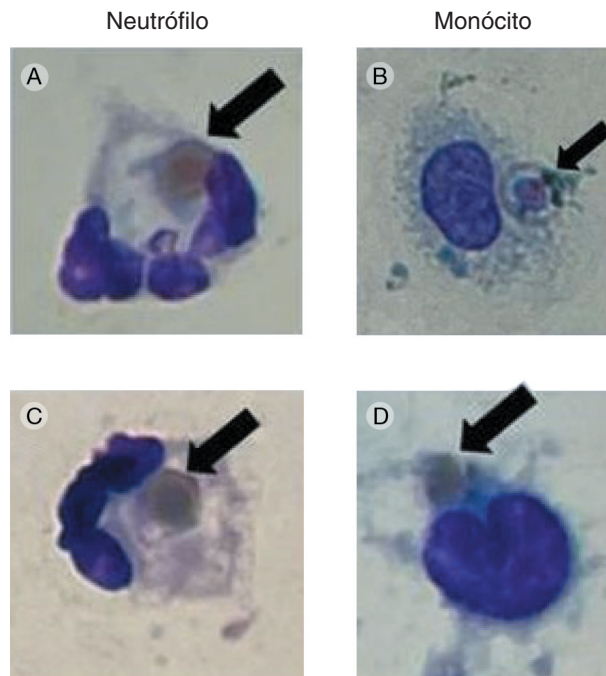


Figura 1

Cultura de células do sangue periférico mostrando hemofagocitose por neutrófilos e por monócitos. As setas indicam hemácias fagocitadas por neutrófilos (fotos A e C) e por monócitos (fotos B e D) de sangue periférico

recebeu alta hospitalar após a resolução completa das manifestações de HLH.

Discussão

A paciente apresentava febre alta e prolongada, hepatoesplenomegalia, sem sinais característicos de determinada infecção, além de resposta insatisfatória aos medicamentos. Apresentava ainda fatores de risco para desenvolver a síndrome hemofagocítica secundária: história de HIV, tuberculose prévia e tratamento para citomegalovírus ao longo da internação^{1,4,5}. Tais fatores, associados às manifestações clínicas apresentadas pela paciente (febre alta e persistente, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, pancitopenia e culturas negativas) foi feita a hipótese de HLH^{1,2}. Tal doença, embora rara, tem uma maior incidência em portadores de HIV e de tuberculose, com pior prognóstico em pacientes com infecção ativa⁵.

A HLH secundária pode ser dividida em dois subgrupos: com desencadeantes infecciosos (virais, bacterianos, parasitários, fúngicos) e não infecciosos (neoplasias, doenças autoimunes, medicamentos e outras etiologias). Um terço de HLH secundária apresenta mais de uma causa^{1,4}. A incidência da HLH

secundária é de 1:800.000 indivíduos, predominando em adultos, com média de idade de diagnóstico aos 50 anos, e é mais prevalente no sexo feminino¹.

A paciente apresentava diferentes causas infecciosas que poderiam desencadear HLH: HIV, tuberculose, *Citomegalovirus*. As causas infecciosas mais frequentes de HLH são: infecções por HIV e por *Epstein-Barr virus*^{1,4}. Entre outros desencadeantes virais encontram-se: herpes vírus, *Citomegalovirus*, vírus de hepatite A,B,C, *Parvovirus B19*, *Influenza virus* e mais recentemente infecção por SARS-CoV-2⁶. São referidas também infecções bacterianas (*Mycobacterium tuberculosis*, *S. aureus*, *E. coli* e *Rickettsia spp.*), parasitárias (*Leishmania spp.*, *Plasmodium spp.*, *Toxoplasma spp.*) e fúngicas (*Histoplasma spp.*)^{1,3-5,7}.

As causas não infecciosas de HLH devem ser afastadas pelo quadro clínico ou laboratorial, como no presente caso. Os principais desencadeantes não infecciosos são: neoplasias (especialmente hematológicas, como linfomas, leucemias e tumores sólidos); doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, doença de Still, artrite reumatoide, vasculites e doenças inflamatórias intestinais); medicamentos (metotrexato, anti-inflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes, imunossupressores, quimioterapia, sais de ouro, sulfasalazina); procedimentos médicos (cirurgias, biópsias, nutrição parenteral, hemodiálise, transplantes hepático e renal); outras doenças (diabetes, doenças hepáticas crônicas); e gestação^{1,3}.

No processo de diagnóstico da HLH é ainda importante excluir outras causas de imunodesregulação sistêmica, como sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, que apresentam quadros clínicos semelhantes¹⁻³, geralmente com evolução mais rápida, diferente do presente relato.

A hipótese diagnóstica da paciente foi feita pelo critério HLH-2004: presença de febre, esplenomegalia, citopenias, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, ferritina acima de 500 µg/L, resultando em escore de 96% de chance de ter HLH. A hipótese diagnóstica de HLH é feita na presença de cinco dos oito critérios clínicos do escore HLH-2004: (1) febre > 38,5 °C; (2) esplenomegalia; (3) citopenia de duas ou mais séries: hemoglobina < 9 g/L, ou plaquetas < 100.000 cels./mm³, ou leucócitos < 3.000 cels./mm³, ou neutrófilos < 1.000 cels./mm³; (4) hipertrigliceridemia > 265 mg/dL e/ou hipofibrinogenemia < 150 mg/dL; (5) hemofagocitose em medula óssea, baço, fígado

ou linfonodos; (6) atividade de células NK baixa ou ausente; (7) hiperferritinemia > 500 ng/mL; (8) CD25 solúvel ou sIL-2R > 2.400 U/mL⁸.

O diagnóstico de certeza é feito pela observação de hemofagocitose em biópsia de medula óssea. Entretanto, tal biópsia costuma ser normal nos primeiros dias das manifestações clínicas da síndrome, como aconteceu no presente caso, e mesmo a ausência de hemofagocitose na biópsia de medula óssea não exclui HLH⁸.

A cultura de células do sangue periférico mostrou presença de células sanguíneas ou fragmentos das mesmas no interior de fagócitos mononucleares e de neutrófilos. Assim, recebeu o diagnóstico de HLH antes mesmo do aparecimento de hemofagocitose na medula óssea, e na falta de exames não disponíveis, como atividade de células NK e dosagem de IL-2R¹¹.

A cultura de fagócitos no presente estudo foi realizada a 37 °C, em atmosfera com 5% de CO₂. Os fagócitos do sangue periférico foram isolados por sedimentação espontânea⁹. A técnica de sedimentação espontânea garante uma suspensão celular com cerca de 77% de neutrófilos¹⁰. As demais células presentes são, em ordem de quantidade: hemácias, eosinófilos, monócitos e linfócitos. Assim, a cultura realizada desta forma permite o contato direto entre os diferentes tipos celulares, possibilitando que hemácias sejam fagocitadas por outras células sanguíneas, como ocorre na síndrome hemofagocítica, possibilitando o diagnóstico de HLH no presente relato. A literatura mostra que a biópsia de medula óssea geralmente apresenta-se normal nos primeiros dias da síndrome.

O tratamento precoce de HLH é de fundamental importância para a sobrevida dos portadores. A HLH convencionalmente é tratada com etoposide, rituximabe, ruxolitinibe ou emapalumabe¹¹⁻¹³, podendo ser utilizado transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes refratários ao tratamento. Devido à indisponibilidade das drogas de primeira linha e em virtude da piora do quadro clínico foi instituída terapêutica de segunda opção: indução de pulsoterapia com metilprednisolona. Mesmo não sendo a primeira linha de tratamento, o uso de corticosteroides e o tratamento das infecções desencadeantes permitiu o controle das manifestações clínicas e laboratoriais. Após o tratamento do estado hiperinflamatório, a paciente apresentou remissão completa do quadro febril, melhora da dispneia, tornando-se confortável em ar

ambiente e melhora dos exames laboratoriais. Após quatro semanas houve regressão total do quadro, melhora do estado geral, permitindo que a paciente recebesse alta com acompanhamento ambulatorial.

Conclusão

A cultura de sangue periférico do presente relato mostrou síndrome hemofagocítica por fagócitos neutrofílicos e mononucleares precedendo a hemofagocitose apontada pela biópsia de medula óssea.

O presente caso foi apresentado para mostrar que a cultura de sangue periférico pode auxiliar nos casos de hipótese clínica de síndrome hemofagocítica que apresentem biópsia normal de medula óssea ao início do quadro.

Referências

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult Hemophagocytic Syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-16.
2. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing Hemophagocytic Syndrome. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):279-84.
3. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:27-49.
4. Canna SW, Marsh RA. Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1332-43.
5. Revère S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte, et al. Reactive Hemophagocytic Syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med*. 2014;127:1118-25.
6. England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*. 2021;45:100707.
7. Lerolle N, Laanani M, Galicier L, Rivière S, Meynard JL, Azoulay E, et al. Factors associated with tuberculosis-associated Hemophagocytic Syndrome: a multicentre case-control study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(1):124-30.
8. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
9. Forte WC, Gonzales CC, Carignani S, Mimica I. Evaluation of polymorphonuclear neutrophils in moderate malnutrition. *Rev Assoc Med Bras*. 1999;45(2):147-51.
10. Mosca T, Forte WCN. Comparative efficiency and impact on the activity of blood neutrophils isolated by Percoll, Ficoll and spontaneous sedimentation methods. *Immunol Invest*. 2016;45(1):29-37.
11. Marsh RA, Haddad E. How i treat primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2018;182(2):185-99.
12. Hu S, Bansal P, Lynch D, Rojas Hernandez CM, Dayao Z. Rituximab, etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, and cisplatin in the treatment of secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with classical Hodgkin Lymphoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):365.
13. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041-52.

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

Correspondência:
Wilma Carvalho Neves Forte
E-mail: wilmanevesforte@yahoo.com.br

Myasthenia gravis in the complex scenario of LRBA-related immune dysregulation

Miastenia gravis no cenário clínico complexo das imunodesregulações relacionadas ao gene LRBA

Marcela Santarelli Casella¹, Roberta Ismael Lacerda Machado¹,
Igor Braga Farias¹, Bruno de Mattos Lombardi Badia¹, Paulo de Lima Serrano¹,
José Marcos Vieira de Albuquerque-Filho¹, Glenda Barbosa Barros¹, Hélvia Bertoldo de Oliveira¹,
Samia Rogatis Calil¹, Isabela Danziato Fernandes¹, Roberta Correa Ribeiro¹,
Wladimir Bocca Vieira de Rezende Pinto¹, Paulo Victor Sgobbi de Souza¹, Acary Souza Bulle Oliveira¹

ABSTRACT

Autoimmune diseases have been progressively recognized as a potential complication of primary immunodeficiency, especially for some genetic subtypes of common variable immunodeficiency. Although often associated with other autoimmune disorders, autoimmune myasthenia gravis is occasionally identified as a neuromuscular complication of primary immunodeficiency. We report the case of a Brazilian woman with common variable immunodeficiency-8 due to an *LRBA* variant, in which myasthenia gravis was identified in association with anti-acetylcholine receptor antibody. Marked clinical improvement occurred after intravenous immunoglobulin therapy.

Keywords: Myasthenia gravis, common variable immunodeficiency, immune system diseases, autoimmune diseases.

RESUMO

Doenças autoimunes foram progressivamente reconhecidas como complicações potenciais das imunodeficiências primárias, especialmente para alguns subtipos genéticos das imunodeficiências comuns variáveis. Embora se associe comumente a outras doenças autoimunes, a Miastenia gravis autoimune adquirida foi raramente associada como complicação neuromuscular de imunodeficiências primárias. É descrito neste artigo o caso de paciente brasileira do sexo feminino com diagnóstico de Imunodeficiência Comum Variável tipo 8 por variante no gene *LRBA*, na qual foi identificada Miastenia gravis em associação a anticorpos antirreceptor de acetilcolina. Ela evoluiu com marcante melhora clínica após a introdução de terapêutica com imunoglobulina endovenosa.

Descritores: Miastenia gravis, imunodeficiência de variável comum, doenças do sistema imunitário, doenças autoimunes.

Introduction

Primary immunodeficiencies have been progressively recognized in association with several autoimmune disorders, representing a complex challenge during the diagnostic work-up and follow-up treatment. Common variable immunodeficiency (CVID) is a complex clinically and genetically heterogeneous group of inherited disorders of the immune system, leading to hypogammaglobulinemia,

antibody production deficiency, variable reduction of T-cell activation/proliferation, and recurrent infections, generally with childhood onset. CVID is the most common group of primary immunodeficiency diseases.^{1,2} Autoimmune disorders are potential life-threatening complications of CVID that may involve compromised hematological, skin, gastrointestinal, neurological, and connective tissue.^{3,4} The clinical

1. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Division of Neuromuscular Diseases, Department of Neurology and Neurosurgery - São Paulo, SP, Brazil.

Submitted: 09/27/2022, accepted: 02/20/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):123-6.

presentation of CVID may vary considerably with age at onset of recurrent infectious complications or autoimmune disorders, ranging from early childhood to late adulthood manifestations.¹ Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor (LRBA) deficiency is a rare primary immunodeficiency associated with CVID with autoimmunity-8 (CVID8), which leads to a difficult clinical scenario involving multiple autoimmunities, immune dysregulation, and high risk of malignancy, especially lymphoproliferation.^{5,6}

Myasthenia gravis is the most common acquired disorder of the neuromuscular junction, having an idiopathic or paraneoplastic autoimmune basis. Antibodies directed to the postsynaptic acetylcholine receptor and other epitopes that complement activation play a key role in its pathophysiology.^{7,8} Specific genetic markers, such as HLA polymorphisms (ie, HLA-B7, HLA-B8, HLA-DR3, and HLA-DRB1*01) and other concurrent autoimmune comorbidities lead to a higher risk of myasthenia gravis.⁹ Myasthenia gravis has been identified as a neuromuscular complication of primary immunodeficiencies, such as selective IgA deficiency.¹⁰⁻¹² Here we describe a rare case of autoimmune acquired myasthenia gravis as a complication of CVID8, which was treated with monthly infusions of intravenous immunoglobulin, resulting in marked clinical improvement in motor symptoms.

Case report

A 31-year-old Brazilian woman presented with a 7-year history of fluctuating weakness and fatigue involving the lower limbs and trunk, which progressed to dysphagia, dysphonia, diplopia, and bilateral eyelid ptosis after 3 years. In the diagnostic work-up, serologic testing was positive for anti-acetylcholine receptor antibodies, and increased thymus size was found in chest CT imaging, which was compatible with thymic hyperplasia. The patient has had 7 myasthenic crises since her diagnosis and was treated with intravenous immunoglobulin several times during acute decompensation. She had no significant response to azathioprine, cyclosporin, or cyclophosphamide. She has been stable since last year, when monthly intravenous immunoglobulin therapy was started. Only minimal manifestations of fatigue and mild lower limb weakness persist.

Her medical history showed: (i) recurrent infections since childhood (urinary tract infection, recurrent sinusitis and pneumonia, including at least 5 lower respiratory tract infections in the last year);

(ii) CVID due to abnormal cellular immune response and hypogammaglobulinemia (reduced IgG, IgA and IgM serum levels); (iii) autoimmune polyglandular syndrome type 2 (type 1 diabetes mellitus, anti-GAD antibody-positive, primary adrenal insufficiency, and hypothyroidism) at 25 years of age; (iv) celiac disease at 24 years of age; (v) dermatitis herpetiformis (Dühring-Brocq disease) at 23 years of age; (vi) cerebral venous sinus thrombosis at 29 years of age; (vii) allergies to numerous foods and drugs since childhood, including latex-fruit syndrome at 18 years of age; (viii) asthma since childhood; and (ix) intestinal lymphangiectasia at 27 years of age. In the last three months, she reported subacute diarrhea, flushing, wheezing, and diffuse erythematous plaques lasting 40 days, leading to assessment for carcinoid syndrome. Positron emission tomography revealed a peripancreatic duodenal nodular lesion compatible with neuroendocrine tumor. The family history included 4 paternal aunts with malignant breast cancer, a paternal cousin with early-onset malignant breast cancer at 35 years of age, a paternal cousin with lymphoproliferative disorder at 32 years of age, and a paternal grandmother with multiple allergies. Laboratory examinations revealed variable immunological parameters, including hypogammaglobulinemia (with a mild-to-moderate reduction in serum IgG, IgA, and IgM levels), normal to mildly reduced TCD4+ cells and normal to mildly reduced B cells. Anemia and thrombocytopenia were not observed.

Due to her history of recurrent infection, multiple autoimmunities, and predisposition to malignancy, we performed next-generation sequencing-based multigene testing for autoinflammatory syndromes, primary immunodeficiency, and inborn errors of immunity, which revealed the heterozygous variant c.4367T>C (p.Leu1456Ser) in the *LRBA* gene (NM_001364905.1), fulfilling PM2, PP3 and PP4 criteria according to American College of Medical Genetics and Genomics guidelines (2015). This variant is very rare in the gnomAD database (AF 0.0008% in gnomAD aggregated) and is not included in the ClinVar and ABraOM databases (Online Archive of Brazilian Mutations). Multiple *in silico* prediction tools indicate that this variant has a deleterious impact (MutationTaster, Revel, Varsity, SIFT, BayesDel, fitCons, GenoCanyon). Due to the highly suggestive clinical and genomic predictions and previous reports on heterozygous variants¹³⁻¹⁶, a diagnosis of CVID8 (MIM #614700) was established.

Discussion

LRBA deficiency (or CVID8) was first described in 2012 as an autosomal recessive immunodeficiency due to biallelic homozygous or compound heterozygous variants in the *LRBA* gene (4q31.3), which codes for the LRBA protein.^{17,18} LRBA, a cytoplasmic protein that regulates intracellular vesicle trafficking and the endocytosis and exocytosis of receptors, which prevents the lysosomal degradation of cytotoxic T lymphocyte protein 4, returning it to the cell surface.¹⁹ Thus, LRBA deficiency results in reduced expression of cytotoxic T lymphocyte protein 4, an immune checkpoint protein. Affected individuals present with variable phenotypes, including childhood-onset recurrent infections (particularly sinopulmonary infections), hypogammaglobulinemia, and often multiple autoimmune disorders, in addition to lymphoproliferative and granulomatous diseases.^{5,20}

Autoimmune diseases are a common clinical feature in patients with LRBA deficiency (61%), including idiopathic thrombocytopenia purpura, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune thyroid disease (hypothyroidism), inflammatory bowel disease, autoimmune enteropathy, type I diabetes mellitus, early-onset chronic polyarthritis, asthma, and interstitial pneumonia.²⁰⁻²² Less common manifestations include chronic atrophic gastritis, myasthenia gravis, juvenile idiopathic arthritis, anterior uveitis, autoimmune hepatitis, pancytopenia, neutropenia, allergic dermatitis, alopecia, vitiligo, urticaria and celiac disease.²¹⁻²⁴ Besides autoimmune myasthenia gravis, other neurological complications include cerebral lesions, nervous tissue atrophy, cerebral granulomas (with strabismus, hemiplegia, and seizures as complications), and granuloma-like lesions with demyelination, which result in unilateral optic nerve atrophy, opportunistic neuroinfectious diseases due to baseline immunosuppression (both humoral and cellular immune defects), and longitudinally extensive transverse myelitis.²⁵

Burkitt lymphoma, marginal zone lymphoma, lymphoproliferative diseases, and malignant gastrointestinal neoplasms have been associated with LRBA deficiency.²⁶ Patients with autoimmune myasthenia gravis are at high risk of developing thymic and extrathymic neoplasms.^{27,28} Myasthenia gravis has also been associated with carcinoid syndrome in a paraneoplastic context.^{29,30} On rare occasions, pathogenic LRBA variants have been associated with autoimmune myasthenia gravis, especially in LRBA deficiency with autoantibodies, regulatory T

cell defects, autoimmune infiltration, and enteropathy syndrome.²³ This case emphasizes the complex scenario of a monogenic mechanism leading to multiple autoimmune disorders, malignancies, and the risk of paraneoplasia.

Different medications have been used to treat LRBA deficiency, including intravenous immunoglobulin, corticosteroids, sirolimus, infliximab, rituximab, and azathioprine.³¹ More recent studies have found abatacept effective in controlling the disease, especially in immune dysregulation phenotypes, although no validated consensus exists to guide dosage, frequency, or follow-up.³² Complete or partial remission has been achieved with hematopoietic stem cell transplantation, including better immune hyperactivity control than abatacept, sirolimus, or conventional immunosuppressive therapy.¹⁹

A review of the current literature on single heterozygous variants due to possible *de novo* variants or an autosomal dominant pattern of inheritance revealed the case of a 7-year-old boy with autoimmune epilepsy, hypogammaglobulinemia, and recurrent infections.¹³ Genetic testing revealed a single heterozygous *LRBA* variant (c.6695T>C, p.Ile2232Thr), which has been previously associated with compound heterozygous variants in LRBA deficiency.¹³ Other confirmed cases of heterozygosity have been described in at least 3 clinical contexts: an adult with CVID complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis;¹⁴ a girl with monogenic inflammatory bowel disease who had childhood-onset chronic active colitis without granulomas;¹⁵ and an older man with juvenile-onset recurrent infections due to CVID and autoimmune thyroiditis.¹⁶

CVID with autoimmunity must be included in the differential diagnosis of patients with several associated multiple autoimmunities,^{33,34} even without a well-established family history. Autoimmune myasthenia gravis may be a neuromuscular complication in autoimmunities associated with primary immunodeficiencies, as well as in paraneoplastic syndromes. Recognizing the monogenic basis of immune dysregulation in these clinical scenarios is essential for more specific, effective, and safe therapy in neuromuscular junction disorders.

References

1. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34.

2. Ameratunga R, Allan C, Woon ST. Defining Common Variable Immunodeficiency Disorders in 2020. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(3):403-20. doi: 10.1016/j.iac.2020.03.001.
3. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):454-60. doi: 10.1016/j.ana.2019.07.014.
4. ereige JD, Maglione PJ. Current understanding and recent developments in Common variable immunodeficiency associated autoimmunity. *Front Immunol*. 2019;10:2753. doi: 10.3389/fimmu.2019.02753.
5. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet*. 2012;90(6):986-1001. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.015.
6. Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016;53(9):575-90. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103690.
7. Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(5):517-25. doi: 10.1097/WCO.0000000000000596.
8. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016;263(8):1473-94. doi: 10.1007/s00415-016-8045-z.
9. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity*. 2015;48(6):362-8. doi: 10.3109/08916934.2015.1030614.
10. Liblau R, Fischer AM, Shapiro DE, Morel E, Bach JF. The frequency of selective IgA deficiency in myasthenia gravis. *Neurology*. 1992;42(3):516-8. doi: 10.1212/wnl.42.3.516.
11. Odineal DD, Gershwin ME. The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):107-33. doi: 10.1007/s12016-019-08756-7.
12. Ramanujam R, Piehl F, Pirskanen R, Gregersen PK, Hammarström L. Concomitant autoimmunity in myasthenia gravis -- lack of association with IgA deficiency. *J Neuroimmunol*. 2011;236(1-2):118-22. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.05.008.
13. Sandhu A. Heterozygous mutation in LRBA gene resulting in CVID phenotype and autoimmunity. *Ann Allergy Asth Immunol*. 2019;123(5):S124. doi: 10.1016/j.ana.2019.08.403.
14. Ren Y, Xiao F, Cheng F, Huang X, Li J, Wang X, et al. Whole exome sequencing reveals a novel LRBA mutation and clonal hematopoiesis in a common variable immunodeficiency patient presented with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Exp Hematol Oncol*. 2021;10(1):38. doi: 10.1186/s40164-021-00229-y.
15. He M, Wong A, Sutton K, Gondim MJB, Samson C. Very-early onset chronic active colitis with heterozygous variants in LRBA1 and CARD11, a case of "Immune TOR-Opathies". *Fetal Pediatr Pathol*. 2022;1-10. doi: 10.1080/15513815.2022.2088912.
16. Sewell C, Callahan M, Immaneni N, Saab R, Hostoffer R. Novel heterozygote mutation of LRBA associated with CVID. *Ann Allergy Asth Immunol*. 2022;129(5):S122. doi: 10.1016/j.ana.2022.08.852.
17. Cagdas D, Halaçlı SO, Tan C, Lo B, Çetinkaya PG, Esenboga S, et al. A spectrum of clinical findings from ALPS to CVID: several novel LRBA defects. *J Clin Immunol*. 2019;39(7):726-38. doi: 10.1007/s10875-019-00677-6.
18. Asgardoos MH, Azizi G, Yazdani R, Sohani M, Pashangzadeh S, Kalantari A, et al. Monogenic primary immunodeficiency disorder associated with Common variable immunodeficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(9):706-14. doi: 10.1159/000508817.
19. Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, Zobel J, Mareika Y, Sharapova S, et al. Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(5):1452-63. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.896.
20. Bal SK, Haskoğlu S, Serwas NK, Islamoglu C, Aytekin C, Kendirli T, et al. Multiple presentations of LRBA deficiency: a single-center experience. *J Clin Immunol*. 2017;37(8):790-800. doi: 10.1007/s10875-017-0446-y.
21. Alkhairy OK, Abolhassani H, Rezaei N, Fang M, Andersen KK, Chavoshzadeh Z, et al. Spectrum of phenotypes associated with mutations in LRBA. *J Clin Immunol*. 2016;36(1):33-45. doi: 10.1007/s10875-015-0224-7.
22. Azizi G, Abolhassani H, Zaki-Dizaji M, Habibi S, Mohammadi H, Shaghagh M, et al. Polyautoimmunity in patients with LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) deficiency. *Immunol Invest*. 2018;47(5):457-67. doi: 10.1080/08820139.2018.1446978.
23. Lo B, Fritz JM, Su HC, Uzel G, Jordan MB, Lenardo MJ. CHAI and LATIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint insufficiency. *Blood*. 2016;128(8):1037-42. doi: 10.1182/blood-2016-04-712612.
24. Lévy E, Stolzenberg MC, Bruneau J, Breton S, Neven B, Sauvion S, et al. LRBA deficiency with autoimmunity and early onset chronic erosive polyarthritis. *Clin Immunol*. 2016;168:88-93. doi: 10.1016/j.clim.2016.03.006.
25. Chinello M, Mauro M, Cantalupo G, Talenti G, Mariotto S, Balter R, et al. Acute cervical longitudinally extensive transverse myelitis in a child with Lipopolysaccharide-responsive-beige-like-anchor protein (LRBA) deficiency: a new complication of a rare disease. *Front Pediatr*. 2020;8:580963. doi: 10.3389/fped.2020.580963.
26. Bratanic N, Kovac J, Pohar K, Podkrajsek KT, Ihan A, Battelino T, et al. Multifocal gastric adenocarcinoma in a patient with LRBA deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:131. doi: 10.1186/s13023-017-0682-5.
27. Levin N, Abramsky O, Lossos A, Karussis D, Siegal T, Argov Z, et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2005;237(1-2):39-43. doi: 10.1016/j.jns.2005.05.009.
28. Citterio A, Beghi E, Millul A, Evoli A, Mantegazza R, Antozzi C, et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *J Neurol*. 2009;256(8):1221-7. doi: 10.1007/s00415-009-5091-9.
29. Keens SJ, Desmond MJ, Utting JE. Carcinoid syndrome with myasthenia gravis. An unusual and interesting case. *Anaesthesia*. 1986;41(4):404-7. doi: 10.1111/j.1365-2044.1986.tb13228.x.
30. Hermans MAW, Stelten BML, Haak HR, de Herder WW, Dercksen MW. Two patients with a neuroendocrine tumour of the small intestine and paraneoplastic myasthenia gravis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014;2014:140013. doi: 10.1530/EDM-14-0013.
31. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1089-100. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.004.
32. Kiykim A, Ogulur I, Dursun E, Charbonnier LM, Nain E, Cekic S, et al. Abatacept as a long-term targeted therapy for LRBA deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2790-800.e15. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.011.
33. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoos MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(2):101-15. doi: 10.1080/1744666X.2016.1224664.
34. Rizvi FS, Zainaldain H, Rafiemanesh H, Jamee M, Hossein-Khannazer N, Hamedifar H, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(12):1227-35. doi: 10.1080/1744666X.2021.1850272.

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

Corresponding author:
Wladimir Bocca Vieira de Rezende Pinto
E-mail: wladimirbvpinto@gmail.com

O fruto proibido, um caso de alergia oral

The forbidden fruit, a case of oral allergy

Inês Falcão¹, Leonor Cunha¹

RESUMO

Trinta a 60% das alergias alimentares em adolescentes e adultos são associadas à alergia ao pólen e estão incluídas na síndrome pólen-frutas (SPF). Esta síndrome é caracterizada por sintomas alérgicos provocados pela ingestão de frutas ou vegetais frescos em pacientes com rinite/rinoconjuntivite alérgica sazonal. Os autores apresentam o caso clínico de um adolescente que após sensibilização primária através de pólenes de gramíneas e oliveira manifestou posteriormente, por reatividade cruzada, sintomas de alergia oral com a ingestão de frutas frescas. Após recurso ao método de diagnóstico *Immuno-Solid-Phase Allergen Chip* (ISAC) verificou-se que as profilinas foram as proteínas responsáveis pela reatividade cruzada.

Descritores: Síndrome, pólen, frutas, adolescente, profilina.

ABSTRACT

In adolescents and adults, 30% to 60% of food allergies are associated with pollen allergy and are included in the pollen-food syndrome (PFS). This syndrome is characterized by allergic symptoms elicited by the ingestion of fresh fruits or vegetables in patients with seasonal allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis. The authors present the clinical case of an adolescent who, after primary sensitization to grass and olive tree pollens, subsequently manifested by cross-reactivity symptoms of oral allergy with the ingestion of fresh fruit. After diagnostic workup with the Immuno-Solid-phase Allergen Chip (ISAC) assay, profilins were identified as the proteins responsible for the cross-reactivity.

Keywords: Syndrome, pollen, fruits, adolescent, profilin.

Introdução

A rinite alérgica (RA) é comum no Brasil e o estudo ISAAC mostrou que a prevalência média foi de 29,6% entre adolescentes, e 25,7% entre crianças¹. Outro estudo demonstrou que a incidência de rinite alérgica sazonal (RAS) é de 5% aos 4 anos, 8,5% aos 6-7 anos, e de 19% em pré-adolescentes².

Trinta a 60% das alergias alimentares em adolescentes e adultos são associados à alergia ao pólen e estão incluídas na síndrome pólen-frutas (SPF)³.

A prevalência da SPF é significativamente maior no Norte da Europa, em virtude da alergia ao pólen de bétula. Osterballe e cols.⁴ estimaram que 40% a 50% dos pacientes com alergia à bétula tinham SPF³.

A SPF é caracterizada por sintomas alérgicos provocados pela ingestão de frutas ou vegetais frescos em pacientes com rinite/rinoconjuntivite alérgica sazonal⁵. É mais comum em adolescentes e adultos jovens, e caracteriza-se mais frequentemente pelo aparecimento de sintomas na cavidade oral após o contacto imediato com o alimento implicado, que incluem prurido oral, angioedema dos lábios, língua, palato ou orofaringe, aperto laríngeo, bem como parestesia das estruturas referidas. Este conjunto de sintomas típicos foi denominado de síndrome de alergia oral (SAO)³. Contudo, em casos mais graves (3%), pode haver envolvimento sistêmico com sintomas gastrointestinais, cardiovasculares e do trato

1. Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Serviço de Imunoalergologia - Porto, Porto, Portugal.

Submetido em: 11/03/2022, aceito em: 03/07/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):127-9.

respiratório. Assim, os termos SPF e SAO não devem ser usados como sinônimos⁶.

Este fenômeno ocorre quando as proteínas dos pólenes reagem de forma cruzada com as suas homólogas nos alimentos, ou seja, proteínas presentes em pólenes e em frutas/vegetais compartilham semelhanças na sequência de aminoácidos, com capacidade de estimular a produção de IgE específica e o desenvolvimento de reatividade cruzada, produzindo sintomas. Estas proteínas são denominadas de pan-alergênicos. As *pathogenesis-related protein type 10* (PR-10), *nonspecific lipid transfer proteins* (LTPs) e as profilinas são as principais responsáveis pela SPF e melhor caracterizadas atualmente^{3,7}. O tipo de proteína envolvida na SPF é um dos fatores que pode condicionar a gravidade dos sintomas³.

A prevalência estimada de SPF em pacientes com alergia aos pólenes é de 47 a 70%⁸.

A história clínica é a pedra basilar para o diagnóstico da SPF, que poderá ser desafiador, uma vez que nem sempre é fácil a diferenciação entre sensibilização primária, reatividade cruzada ou cosensibilização⁹. As moléculas que causam a SPF são geralmente lábeis, degradadas pelo calor e enzimas digestivas¹⁰.

As profilinas são proteínas que causam sensibilização a pólenes de árvores e gramíneas e estão presentes, principalmente, nos frutos/vegetais da família *Rosaceae*, tais como: maçã, pêssego, pera, banana, manga, tomate, cenoura, entre outros¹¹. Os doentes sensibilizados a este grupo de proteínas têm geralmente reações ligeiras, como a SAO, e toleram os frutos se estes forem cozidos¹⁰.

Caso clínico

Os autores apresentam o caso de um adolescente de 14 anos com rinite alérgica ao pólen de gramíneas e oliveira diagnosticada aos 9 anos na consulta de Imunoalergologia, que desenvolveu SPF. Inicialmente, referia prurido oral ligeiro após a ingestão de maçã e pera, com agravamento dos sintomas no decorrer dos anos, nomeadamente angioedema dos lábios e língua com a ingestão de banana, melancia, melão e pêssego. Negava a associação das reações com cofatores como a toma de antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides, inibidor da bomba de prótons, exercício físico, ingestão de álcool ou outros. Negava sintomas com outros alimentos. Negava antecedentes heredo-familiares de relevo, nomeadamente do foro imunoalergológico.

Foram realizados testes cutâneos (TC) por picada (histamina 7 mm, soro fisiológico 0 mm) positivos para maçã 7 mm, pera 6 mm, banana 5 mm, melão 4,5 mm e pêssego 6 mm e TC picada-picada positivos para maçã, pera e pêssego casca e polpa, banana e melão.

Uma vez que o doente era polisensibilizado e encontrava-se sob múltiplas restrições alimentares, foi realizado um teste de *Immuno-Solid-Phase Allergen Chip* (ISAC) para esclarecer o perfil de sensibilização e caracterizar a sensibilização primária do mesmo. O estudo ISAC revelou uma alta sensibilização ao polen de gramíneas devido a alérgenos específicos de espécie (Phl p 1, 2, 5, 6, 11) e positividade elevada para componentes de reatividade cruzada, as profilinas (Phl p 12, Bet v 2, Hev b 8, Mer a 1).

Uma vez que o doente apenas era sensibilizado às profilinas, foi proposta prova de provocação oral com maçã cozida, que resultou negativa.

Neste momento o doente encontra-se medicado com anti-histamínicos orais e corticosteroides intranasais na época polínica. Além disso, em caso de ingestão acidental dos alimentos mencionados, tem medicação de emergência que inclui anti-histamínicos e corticosteroides sistêmicos e caneta de adrenalina autoinjatora, se anafilaxia. Foi aconselhado a manter evicção da pera, banana, melancia, pêssego e melão.

Conclusão

A sensibilização primária do presente caso clínico ocorreu por via respiratória através do pólen de gramíneas e oliveira. Posteriormente, por reatividade cruzada através das proteínas profilinas, o doente desenvolveu SAO com frutas frescas. Uma vez que estas proteínas são instáveis quando da digestão por ação da pepsina e degradadas com o calor, era esperado que o doente tolerasse fruta cozida, como se verificou com a maçã cozida¹⁰.

A realização da técnica ISAC foi crucial para a exclusão do envolvimento de proteínas como as PR-10 e LTPs, associadas a reações mais graves, permitindo conhecer o perfil do paciente polissensibilizado e um possível prognóstico sobre a gravidade das reações.

Na prática clínica, quando observado um doente com sensibilização a pólenes de gramíneas e/ou árvores, deve-se sempre esclarecer se existe história de sintomas com a ingestão de frutas/vegetais. Os

doentes devem ser informados sobre as características e distribuição dos alérgenos aos quais estão sensibilizados.

Referências

1. Ibiapina CC, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR, Cruz Filho AAS. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *J bras pneumol*. 2008;34(4). doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000400008>.
2. Ludman S, Jafari-Mamaghani M, Ebling R, Fox AT, Lack G, Du Toit G. Pollen food syndrome amongst children with seasonal allergic rhinitis attending allergy clinic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):134-40.
3. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jun;16(6):561-78. doi: [10.1080/1744666X.2020.1774366](https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1774366).
4. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(7):567-73. doi: [10.1111/j.1399-3038.2005.00251.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00251.x).
5. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015 Sep;70(9):1079-90. doi: [10.1111/all.12666](https://doi.org/10.1111/all.12666).
6. Ma S, Sicherer SH, Nowak-Węgrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(4):784-8. doi: [10.1016/s0091-6749\(03\)02008-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(03)02008-6).
7. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):847-52.e7. doi: [10.1016/j.jaci.2008.01.025](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.025).
8. Ta V, Scott D, Chin W, Wineinger N, Kelso J, White A. Differential skin test reactivity to pollens in pollen food allergy syndrome versus allergic rhinitis. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2015;36:379-85.
9. Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, Emery P, Till SJ, Durham SR. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(7):1001-11. doi: [10.1111/j.1365-2222.2011.03759.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03759.x).
10. Jankiewicz A, Aulepp H, Baltes W, Bögl KW, Dehne LI, Zuberbier T, et al. Allergic sensitization to native and heated celery root in pollen-sensitive patients investigated by skin test and IgE binding. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;111(3):268-78. doi: [10.1159/000237377](https://doi.org/10.1159/000237377).
11. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):1. doi: [10.1186/1710-1492-6-1](https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-1).

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

Correspondência:
Inês Falcão
E-mail: inesffalcao@hotmail.com

Teste de proficiência para o teste por punтура: uma certificação de qualidade premente do especialista da ASBAI

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):130-1.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230017>

Os testes cutâneos alérgicos por punтура (TCA) são difíceis de padronizar, e o desempenho do TCA depende principalmente da experiência do médico. O TCA é um importante procedimento diagnóstico em alergia clínica, mas a documentação da qualidade muitas vezes não é realizada. Até agora, o efeito de vários fatores, como tipos de dispositivos, forma, variedade de tipo de material e força aplicada no desempenho do TCA não foram extensivamente investigados.

Com o objetivo de investigar o efeito de vários fatores, incluindo tipo ou forma de dispositivos, tipo de material e força aplicada, sobre o desempenho do TCA, foram avaliados quatro dispositivos com diferentes formas e materiais aplicados em 12 indivíduos em 3 diferentes forças (30, 45 e 60 g). Os resultados foram comparados com o método padrão de punтура usando uma lanceta ALK por um clínico experiente. Um total de 480 picadas foi realizado em 12 indivíduos. Os tamanhos e sensibilidades das pápulas de todos os dispositivos aumentaram com maiores forças aplicadas. As lancetas mais finas com uma ponta longa e afiada tiveram sensibilidades analíticas relativamente mais altas e forneceu 100% de sensibilidade em forças aplicadas de acima de 45 g. As pontuações de dor de todos os dispositivos em forças aplicadas de 30 a 60 g variaram de 1,00 a 1,81 com incidência mínima de sangramento (0%-4,17%), enquanto o escore de dor pelo método padrão pela lanceta ALK foi de 2,08 com incidências muito maiores de sangramento em 27,1%. O tipo/forma do dispositivo e a força aplicada são os fatores essenciais que afetam o desempenho do TCA. O resultado do estudo pode abrir caminho para um desempenho mais alto e TCA padronizado¹.

Em um estudo em Curitiba, com o objetivo de comparar os resultados obtidos com agulha e Multi-Test II[®] em testes cutâneos por punтура com diferentes concentrações de histamina e de extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) e a dor relatada em cada teste, foram incluídas 104 crianças com idade entre 6 e 15 anos, com diagnóstico de asma e/ou rinite e/ou dermatite atópica e teste cutâneo alérgico positivo para Dp. Foram realizados testes com agulha hipodérmica descartável BD Precision Glide[®] 13 x 0,3 e com dispositivo Multi-test II[®] com histamina 10 mg/mL e 1 mg/mL, *Dermatophagoides pteronyssinus* 5000 PNU/mL e 10000 PNU/mL e solução salina. Avaliação da dor foi obtida após cada teste pela escala de faces de dor de Wong-Baker. A sensibilidade do teste cutâneo alérgico para os dois dispositivos foi 100% nas concentrações de histamina 10 mg/mL. Com histamina 1 mg/mL o Multi-test II[®] apresentou maior valor de sensibilidade (S = 86,5%) que a agulha (S = 56,7%). Alto nível de concordância entre os dois dispositivos foi observada com extrato de Dp na concentração de 10000 PNU/mL. Com a concentração de 5000 PNU/mL, o nível de concordância entre os testes foi 69,1% (Kappa = 0,2). A dor foi relatada por 65 (62,5%) crianças com Multi-Test II[®], e 48 (46,2%) com agulha (p = 0,01). Houve alta sensibilidade para os dispositivos utilizados. Houve diferenças entre os tamanhos das pápulas nos testes cutâneos alérgicos com os dois dispositivos, porém resultados falso-positivos foram pouco observados².

Foi descrito um sistema de proficiência para avaliar os funcionários em relação ao recomendado internacionalmente, a reprodutibilidade em termos de coeficiente de variação (CV < 40%) e a linearidade (coeficiente de regressão > 0,85) com base em testes cegos de histamina oculta usando histamina 3, 10, 30 e 100 mg/mL. Quatorze enfermeiros especializados em alergia participaram do teste de proficiência. Mais de 95% dos enfermeiros, geraram coeficiente de variação inferior a 40% e, para cerca de 35% dos testadores, o CV estava abaixo de 20% com base na área da pápula. Em relação à linearidade (coeficiente de regressão), apenas dois enfermeiros produziram testes com valor inferior a 0,85, sendo que 79% dos testadores demonstraram um coeficiente de regressão > 0,95. Dependendo da suavidade do procedimento de punтура, a variabilidade entre enfermeiras na área da pápula foi

maior que duas vezes, correspondendo a uma duplicação de 10 vezes na concentração de histamina. Isso nunca teria sido detectado sem o uso de um sistema de teste de proficiência. O teste de histamina descrito fornece um sistema objetivo para a avaliação da qualidade básica do teste cutâneo e padrões de avaliação especialmente para documentação em estudos científicos.

Diante da ausência de padronização dos testes cutâneos alérgicos por punção, dos resultados divergentes quanto ao dispositivo e dos examinadores, da não documentação de avaliações padronizadas e de reprodutibilidade dos resultados no treinamento da realização dos procedimentos entre os residentes e pós-graduandos dos centros formadores, e do fato que a realização e interpretação do TCA no Brasil é um ato médico, há necessidade premente de a ASBAI realizar o teste de avaliação prática no TCA por punção, com o objetivo de salvaguardar a saúde dos pacientes alérgicos e garantir ao profissional a qualidade do serviço prestado, comprovado pela proficiência do especialista.

Referências

1. Chiirananirungroj M, Chatchatee P, Srituravanich W. The effect of applied force and device design on skin prick test performance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130:312-6.
2. Lopes LK, Rosário CS, Riedi CA, Chong-Neto HJ, Rosário NA. Dispositivos únicos ou múltiplos para testes cutâneos alérgicos em crianças. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2018;2:116-22.
3. Malling HJ, Allesen-Holm P, Karved LS, Poulsen LK. Proficiency testing of skin prick testers as part of a quality assurance system. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:36.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Herberto José Chong-Neto

Professor Associado II de Pediatria, Universidade Federal do Paraná.
Coordenador do Departamento Científico de Provas Diagnósticas - ASBAI.

Normas de Publicação

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

INFORMAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

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

TIPOS DE ARTIGO

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

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

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

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

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

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

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

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

FORMATO E CONTEÚDO

FORMATO

Orientações gerais

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

Extensão e apresentação

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

Título e autores

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

Resumo e palavras-chave (descritores)

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

Contribuição dos autores

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

Agradecimentos

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

CONTEÚDO

Orientações sobre conteúdo de seções específicas

Resumos

Resumo em artigo original

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

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

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

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

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

Resumo em artigos de revisão

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

Resumo em relatos de casos

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

Resumo em artigos especiais

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

Texto

Texto de artigos originais

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

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

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

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

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

Texto de artigos de revisão

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

Texto de relato de caso

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

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

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

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

Texto de carta ao editor

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

Referências bibliográficas

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

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

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

Artigos em periódicos

a. De autores individuais

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

b. De autor corporativo

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

c. Volume com suplemento

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

d. Número com suplemento

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

e. Volume com parte

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

f. Número com parte

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

Livros ou outras monografias

a. Capítulo em livro

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

b. De autoria pessoal

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

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

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

d. Organização como autora e publicadora

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

f. Anais de conferência

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

Quando publicado em português:

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

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

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

h. Dissertações de tese

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

Material eletrônico*a. Artigo de revista eletrônica*

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

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

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

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

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

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

d. Material da Internet

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

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

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

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

Tabelas

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

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

Legendas das figuras

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

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

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

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

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

Regionais da ASBAI – Biênio 2023/2024

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Rosa Maria Maranhão Casado
Secretária: Gisele Feitosa Zuvanov Casado
Tesoureiro: Cynthia Mafra Fonseca de Lima
Científica: Fernanda Gaia Duarte Fiuza de Souza
Ética e Defesa Profissional: Maria Lúcia Lira França
Rua Epaminondas Gracindo, 22
Caixa Postal 275 – Pajuçara
CEP 57030-101 – Maceió – AL
Tel.: (82) 3338-1020 | E-mail: asbaial@asbai.org.br

Amazonas

Presidente: Nádia de Melo Betti
Secretária: Paola Lizane Bazilio Dalmácio Ricci
Tesoureira: Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Científica: Rosilane dos Reis Pacheco
Ética e Defesa Profissional: Joana Araújo Simões
Av. Djalma Batista, 1719, Sala 106 – Torre Médica
CEP 69050-010 – Manaus – AM
Tel.: (92) 3342-6819

Bahia

Presidente: Régis de Albuquerque Campos
Secretário: José Carlison Santos de Oliveira
Tesoureira: Gabriela Paranhos de Castro Sampaio
Av. Prof. Magalhães Neto, 1541, sala 7015 – Pituba
CEP 41810-011 – Salvador – BA
Tel. (71) 2109-2716 | E-mail: asbaiba@asbai.org.br

Ceará

Presidente: Fabiane Pomieciniski Frota
Secretária: Mariana Castiglioni
Tesoureira: Paula Danielle S. M. A. de Andrade
R. Marcos Macedo, 1333, Torre II, sala 617 – Aldeota
60150-190 – Fortaleza – CE
Tel.: (85) 4011-6373 | E-mail: asbaice@asbai.org.br

Distrito Federal

Presidente: Natasha Rebouças Ferraroni
Secretária: Clarissa de Lima Honório
Tesoureira: Laisa Machado Bomfim
Científica: Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci
Ética e Defesa Profissional: Rafael Pimenta Saldanha
SMHN QD. 2 BL. C, sala 1205 – Asa Norte
CEP 70710-904 – Brasília – DF
Tel.: (61) 3328-5040

Espírito Santo

Presidente: Fernanda Lugão Campinhos
Secretária: Juliana Salim Gonçalves Freitas
Tesoureira: Cláudia Rabelo Vieira
Científica: Joseane Chiabai
Ética e Defesa Profissional: Thais Sterza
R. Misael Pedreira da Silva, 138, 7º andar – S. Lúcia
CEP 29056-230 – Vitória – ES
Tel.: (27) 3325-3513 | E-mail: asbaies@asbai.org.br

Goiás

Presidente: Lucas Reis Brom
Secretária: Caroline dos Santos Cezar Ferreira Cury
Tesoureiro: Júlio César Gontijo Júnior
Científico: Darlan de Oliveira Andrade
Ética e Defesa Profissional: Daniéli C. B. S. Diniz
Avenida Portugal, 1148 - sala C3705
CEP 74150-030 – Goiânia – GO
Tel.: (62) 3224-8234

Maranhão

Presidente: Newlena Luzia Lemos Felício Agostinho
Secretária: Alanna Batalha Pereira
Tesoureira: Édyla Cristina Carvalho Ribeiro
Av. Colares Moreira, Ed. Office Tower - sala 226
CEP 65075-060 – São Luís – MA
Tel.: (98) 3190-6611

Mato Grosso

Presidente: Ana Carolina Alves F. de Sousa Santos
Secretária: Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Tesoureiro: Luiz Augusto Pereira Inês de Almeida
Rua Montreal, 11 – Jardim das Américas
CEP 78060-648 – Cuiabá – MT
Tel.: (65) 99229-1492

Mato Grosso do Sul

Presidente: Stella Arruda Miranda
Secretário: Leandro Silva de Britto
Tesoureiro: Adolfo Adami
Científica: Adriana Cunha Barbosa
Ética e Defesa Profissional: Elke C. F. Mascarenhas
Avenida Hiroshima, 773 – Carandá Bosque
CEP 79032-050 – Campo Grande – MS
Tel.: (67) 3047-6701

Minas Gerais

Presidente: Roberto Magalhães de Souza Lima
Secretária: Isabella Diniz Braga Pimentel
Tesoureira: Cláudia Rosa e Silva
Científico: Ernesto Akio Taketomi
Ética e Defesa Profissional: Antonio Paulo C. Penido
Avenida Pasteur, 40 - Sala 208 – Santa Efigênia
CEP 30150-290 – Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3226-2246 | E-mail: asbaimg@asbai.org.br

Pará

Presidente: Irma Cecília Douglas Paes Barreto
Secretária: Carolina Tavares de Alcântara
Tesoureira: Naiana Quadros Rodrigues de Almeida
Científico: Bruno Acatauassu Paes Barreto
Ética e Defesa Profissional: Juliano Ximenes Bonucci
Rua dos Mundurucus, 3100 – Sala 2101 – Guamá
CEP 66073-000 – Belém – PA
Tel. (91) 3242-5260

Paraíba

Presidente: Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Secretária: Pryscilla Ferreira Coutinho
Tesoureira: Gabriele Moreira Fernandes Camilo
Científica: Catherine Solany Ferreira Martins
Ética e Def. Profissional: Zulmira Ernestina P. Lopes
Avenida Mal. Floriano Peixoto, 776, 2º andar, sala 8
CEP 58400-180 – Campina Grande – PB
Tel.: (83) 3066-5733 | E-mail: asbaipb@asbai.org.br

Paraná

Presidente: Marcelo Jefferson Zella
Secretária: Cristine Secco Rosário
Tesoureira: Paula Bley Strachman
Científico: Herberto José Chong Neto
Ética e Defesa Profissional: Juliano José Jorge
Rua Cândido Xavier, 575 – Água Verde
CEP 80240-280 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 3014-4413 | E-mail: asbaipr@gmail.com

Pernambuco

Presidente: Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha
Secretária: Ana Carla Melo Gomes Pereira Soares
Tesoureira: Liane Leão dos Santos
Científico: Filipe Wanick Sarinho
Ética e Def. Profissional: Janaina H. D. B. Mariano
Rua José de Alencar, 725 – Boa Vista
CEP 50070-030 – Recife – PE
Tel.: (81) 3221-7676

Piauí

Presidente: Daniel Brunno Airemoraes Sousa
Secretário: Carlos Alves Bezerra Filho
Tesoureira: Giordana Portela Lima
Científica: Simone Soares Lima
Ética e Defesa Profissional: Mariana L. M. Fernandes
Rua Deputado Vitorino Correia, 1645 – São Cristóvão
CEP 64051-070 – Teresina – PI
Tel.: (86) 3233-4700

Rio de Janeiro

Presidente: Maria Luiza Oliva Alonso
Secretário: Rossy Moreira Bastos Júnior
Tesoureiro: Sérgio Duarte Dortas Júnior
Científica: Albertina Varandas Capelo
Ética e Defesa Profissional: Priscila Wolf Geller
Rua Siqueira Campos, 43, s. 927/928 – Copacabana
CEP 22031-070 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2256-4256 | E-mail: asbairj@asbairj.org.br

Rio Grande do Norte

Presidente: Fernando Antonio Brandão Suassuna
Secretária: Raissa Monteiro Soares dos Anjos Roque
Tesoureira: Eliane Paiva de Macêdo Oliveira
Científica: Valéria Soraya de Farias Sales
Ética e Defesa Profissional: Simone Leite Diniz
Rua Raimundo Bastos da Silva, 3606 - Bl. A - ap. 901
CEP 59064610 – Natal – RN
Tel.: (84) 99169-2875

Rio Grande do Sul

Presidente: Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Secretário: Renan Augusto Pereira
Tesoureira: Luciane Failace Antunes de Oliveira
Científica: Helena Fleck Velasco
Ética e Def. Profissional: Susana Lopes R. Frasson
Praça Dom Feliciano, 39, conj. 503 - Centro Histórico
CEP 90020-160 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 3225-6927 | E-mail: asbairs@asbai.org.br

Santa Catarina

Presidente: Leda das Neves Almeida Sandrin
Secretário: Gil Bardini Alves
Tesoureira: Claudia dos Santos Dutra Bernhardt
Científico: Phelipe dos Santos Souza
Ética e Defesa Profissional: Maria Claudia P. T. Schulz
Rodovia José Carlos Daux, 3854 – Saco Grande
CEP 88032-005 – Florianópolis – SC
Tel.: (47) 99214-8220 | E-mail: asbaisc@asbaisc.org.br

São Paulo

Presidente: Veridiana Aun Rufino Pereira
Secretária: Adriana Teixeira Rodrigues
Tesoureiro: Fausto Yoshio Matsumoto
Científica: Rosana Câmara Agondi
Ética e Defesa Profissional: Octavio Grecco
Rua Domingos de Moraes, 2187, Bloco Xangai,
3º andar, sala 317 – Vila Mariana
CEP 04035-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5575-6888 | E-mail: regionalsp@asbai.org.br

Sergipe

Presidente: Nayra Valdete Andrade Vasconcelos
Secretária: Julianne Alves Machado
Tesoureira: Gabriella Melo Fontes Silva Dias
Rua Campos, 671 – São José
CEP 49150220 – Aracaju – SE
Tel.: (79) 2105-2600

Tocantins

Presidente: Edna Cláudia Mendes Barbosa
Secretária: Ludmila Franco
Tesoureira: Karla Michely Inácio de Carvalho
Diretora Científica: Raquel Prudente de C. Baldaçara
Ética e Def. Profissional: Lorena Carla B. L. Lucena
Rua 13 de Maio, 285 – Centro
CEP 77600-000 – Paraíso do Tocantins – TO
Tel.: (63) 3602-6764 | E-mail: asbaito@asbai.org.br

Informação, serviços e atualização
para o **profissional** da área de
ALERGIA e IMUNOLOGIA



acesse:

▶ www.asbai.org.br





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br