

# ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira  
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana  
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 7 • Número 2 • Abril-Junho 2023

7/2

## ■ EDITORIAL

Ação dos imunobiológicos na remissão da asma

## ■ ARTIGOS ESPECIAIS

Alterações climáticas e sua repercussão sobre a saúde humana em países da América do Sul

Aproximando a Atenção Especializada da Atenção Primária à Saúde: cuidado integral ao paciente com asma

## ■ ARTIGO DE REVISÃO

Distúrbios do olfato, uma revisão narrativa do diagnóstico ao tratamento

## ■ ARTIGOS ORIGINAIS

Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

Teste de provocação oral com alimentos: o panorama brasileiro

Rinite alérgica em estudantes de Medicina: diagnóstico, controle dos sintomas e qualidade de vida

Characteristics of patients with hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and biological agents and desensitization behavior

Segurança da vacinação contra a COVID-19 e alergia ao veneno de himenópteros

## ■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Coexistência de doenças autoimunes: oportunidade para a associação de imunobiológicos?

O omalizumabe no tratamento da urticária no contexto da pandemia de COVID-19

Anaphylaxis and systemic mastocytosis caused by *Solenopsis invicta* stings

Anaphylaxis associated with intracavernous penile injection of prostaglandin E1 in combination with papaverine and phentolamine

Imunoterapia de dessensibilização para *Malassezia spp.*

Anafilaxia à lapa

## ■ CARTAS AO EDITOR

Delayed laryngeal edema after administration of the SARS-CoV-2 bivalent messenger RNA vaccine

Transtorno do estresse agudo e asma



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



## ASBAI

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia



**ASBAI**  
Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

# ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

**Abril-Junho 2023**

**Volume 7, Número 2**

## **Editorial / Editorial**

- Ação dos imunobiológicos na remissão da asma ..... 133  
*Action of immunobiologics in asthma remission*  
 PEDRO GIAVINA-BIANCHI

## **Artigos Especiais / Special Articles**

- Alterações climáticas e sua repercussão sobre a saúde humana em países da América do Sul ..... 136  
*Climate change and its impact on human health in South America*  
 MARILYN URRUTIA-PEREIRA, DIRCEU SOLÉ
- Aproximando a Atenção Especializada da Atenção Primária à Saúde:  
 em busca do cuidado integral ao paciente com asma no Brasil ..... 143  
*Aligning Specialized Care with Primary Health Care:  
 in search of comprehensive care for asthma patients in Brazil*  
 LUANE MARQUES MELLO, ÁLVARO AUGUSTO CRUZ

## **Artigo de Revisão / Review Article**

- Distúrbios do olfato, uma revisão narrativa do diagnóstico ao tratamento ..... 154  
*Olfactory dysfunction: a narrative review from diagnosis to treatment*  
 LAÍS LOURENÇÃO GARCIA DA CUNHA, SARAH AGUIAR NUNES, ADRIANA PITCHON,  
 ANDRESSA MARIANE DA SILVA, JORGE KALIL, CLÓVIS EDUARDO SANTOS GALVÃO,  
 FÁBIO FERNANDES MORATO CASTRO

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

## Artigos Originais / Original Articles

- Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS):  
desafio no diagnóstico e tratamento ..... 163  
*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS):  
a diagnostic and treatment challenge*  
DINA LARISSA CAPELASSO DA COSTA, DÉBORA MUTTI DE ALMEIDA MONTEIRO,  
THABATA CHICONINI FARIA, ANA FLAVIA FARIA DE CAMARGOS, VERIDIANA AUN RUFINO PEREIRA,  
MARIA ELISA BERTOCCO ANDRADE, FÁTIMA RODRIGUES FERNANDES
- Teste de provocação oral com alimentos: o panorama brasileiro ..... 171  
*Oral food challenge: a Brazilian panorama*  
LUCILA CAMARGO LOPES DE OLIVEIRA, JACKELINE MOTTA FRANCO, ANA CAROLINA ROZALEM REALI,  
ANA PAULA BELTRAN MOSCHIONE CASTRO, ARIANA CAMPOS YANG, BÁRBARA LUIZA DE BRITTO CANÇADO,  
FABIANE POMIECINSKI FROTA, GERMANA PIMENTEL STEFANI, INGRID PIMENTEL CUNHA MAGALHÃES SOUZA LIMA,  
JOSÉ CARLISON SANTOS DE-OLIVEIRA, JOSÉ LUIZ MAGALHÃES RIOS,  
NATHALIA BARROSO ACATAUASSÚ FERREIRA, RENATA RODRIGUES-COCCO, VALÉRIA BOTAN-GONÇALVES,  
NORMA DE PAULA M. RUBINI, EMANUEL SARINHO, DIRCEU SOLÉ
- Rinite alérgica em estudantes de Medicina:  
percepção sobre diagnóstico, controle dos sintomas e qualidade de vida ..... 181  
*Allergic rhinitis among medical students:  
perceptions about diagnosis, symptom control, and quality of life*  
PHELPE DOS SANTOS SOUZA, HENRIQUE DE ROCCO ECHEVERRIA,  
ANA ALICE BROERING ELLER, GABRIEL DE ARAUJO GRANADO
- Characteristics of patients with hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and  
biological agents and desensitization behavior ..... 189  
*Características de pacientes com reações de hipersensibilidade  
a agentes quimioterápicos e biológicos e comportamento de dessensibilização*  
JUAN CAMILO ARDILA, DIANA MARIA MARTINEZ CASTILLO,  
ANA MARIA CALLE, CARLOS CHINCHILLA
- Segurança da vacinação contra a COVID-19 em doentes referenciados  
dos cuidados de saúde primários por alergia ao veneno de himenópteros ..... 201  
*COVID-19 vaccination safety in patients with hymenoptera venom allergy  
referred by primary health care*  
RICARDO JOSÉ BRÁS, JOANA COSME, RITA BRÁS, ELISA PEDRO, AMÉLIA SPÍNOLA SANTOS

## Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Coexistência de doenças autoimunes: oportunidade para a associação de imunobiológicos? ..... 209  
*Coexisting autoimmune diseases: an opportunity to associate immunobiologicals?*  
ISAAC TEODORO SOUZA-E-SILVA, PABLO WALDECK GONÇALVES-DE-SOUZA,  
ROSSY MOREIRA BASTOS-JUNIOR, SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR,  
SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE
-

## Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- O omalizumabe no tratamento da urticária no contexto da pandemia de COVID-19 ..... 213  
*Omalizumab as urticaria treatment in the context of the COVID-19 pandemic*  
LUIS FELIPE ENSINA, SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, ROSANA CÂMARA AGONDI,  
FARADIBA SARQUIS SERPA, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, ROBERTA FACHINI JARDIM CRIADO,  
JOANEMILE PACHECO DE-FIGUEIREDO, JULIANO COELHO PHILIPPI, FERNANDA LUGÃO CAMPINHOS,  
CHAYANNE ANDRADE DE-ARAÚJO, LUISA KARLA ARRUDA
- Anaphylaxis and systemic mastocytosis caused by *Solenopsis invicta* stings ..... 219  
*Anafilaxia e mastocitose sistêmica ocasionada pela Solenopsis invicta*  
MARIO GELLER, PHILLIP SCHEINBERG, MARIANA C. CASTELLS
- Anaphylaxis associated with intracavernous penile injection of prostaglandin E1  
in combination with papaverine and phentolamine ..... 222  
*Anafilaxia associada à injeção intracavernosa peniana de prostaglandina E1  
em combinação com papaverina e fentolamina*  
MARIO GELLER
- Imunoterapia de dessensibilização para *Malassezia spp.* - Relato de caso experimental ..... 225  
*Desensitization immunotherapy for Malassezia spp.: experimental case report*  
RAPHAEL COELHO FIGUEIREDO, CAROLINE BRAGA BARROSO, LIVIO MELO BARBOSA,  
MÁRCIA GABRIELLY TELES DE-MACEDO, PENIEL LEITE ROCHA,  
ANDRÉA MARIA DE ARAÚJO MENDES, LARA MILENA SANTOS SILVA, ELAINE DE LIMA DE-ALMEIDA
- Anafilaxia à lapa: um caso clínico raro ..... 231  
*Limpet anaphylaxis: a rare case*  
FÍLIPA RODRIGUES-DOS-SANTOS, INÊS FALCÃO, MARIA ANGELES LOPES-MATA, LEONOR CUNHA

## Cartas ao Editor / Letters to the Editor

- Delayed laryngeal edema after administration of the SARS-CoV-2 bivalent messenger RNA vaccine ..... 235  
*Edema laríngeo tardio após administração da vacina bivalente de RNA mensageiro contra SARS-CoV-2*  
MARIO GELLER
- Transtorno do estresse agudo e asma: onde estaria nas emergências? ..... 236  
*Acute stress disorder and asthma: where does it fit in emergency medical services?*  
FRANCISCO MACHADO VIEIRA

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](mailto:aaai@asbai.org.br) - Home Page: [www.asbai.org.br](http://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: [artecomp@terra.com.br](mailto:artecomp@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)

Cármino 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

**Ataulpa Pereira dos Reis**

Belo Horizonte, MG, Brasil

**Carlos Nunes**

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

**Edécio Cunha Neto**

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

**Eduardo Costa de Freitas Silva**

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

**Eli Mansour**

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

**Eliana Cristina Toledo**

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

**Emília Faria**

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

**Faradiba Sarquis Serpa**

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

**Fátima Rodrigues Fernandes**

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

**Flávio Sano**

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

**Hector Badellino**

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

**Inês Cristina Camelo-Nunes**

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

**Javier Mallo**

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

**João A. Fonseca**

University of Porto, Porto, Portugal

**João Ferreira de Mello Jr.**

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**João Negreiros Tebyriçá**

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Joaquín Sastre Dominguez**

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

**Jorge Kalil**

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

**José E. Rosado Pinto**

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

**José Luiz de Magalhães Rios**

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

**Luis Delgado**

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

**Luis Felipe Chiaverini Ensina**

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

**Marcelo Vivolo Aun**

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

**Márcia Carvalho Mallozi**

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

**Maria Gabriela Canto Diez**

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

**Maria Letícia Freitas Silva Chavarria**

Goiânia, GO, Brasil

**Mário Geller**

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

**Myrthes Anna Maragna Toledo Barros**

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

**Nelson Augusto Rosário Filho**

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

**Neusa Falbo Wandalsen**

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

**Paulo Ferreira Lima**

Florianópolis, SC, Brasil

**Renata Rodrigues Cocco**

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

**Ricardo Cardona**

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

**Ricardo Sorensen**

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

**Rosana Câmara Agondi**

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

**Sandra N. Gonzalez**

Hospital Juárez de México, México

**Solange Oliveira Rodrigues Valle**

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

**Todor Miroslavov Popov**

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

**Valeria Soraya de Farias Sales**

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

**Veridiana Aun Rufino Pereira**

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

**Wilma Carvalho Neves Forte**

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



## 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 Pomiecinski 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 ¶  
Patrícia 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 §  
Darlán 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 Anisio 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 ¶



### 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



### **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  
Fillipe Wanick Sarinho  
Gabriele Moreira Fernandes Camilo  
Gabiella Melo Fontes Silva Dias  
Marina França de Paula Santos  
Renata Caetano Kuschnir  
Renato Leão Praxedes Araújo



## Normas de Publicação

### INSTRUÇÕES PARA AUTORES

#### INFORMAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

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

#### TIPOS DE ARTIGO

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

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

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

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

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

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

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

### DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

#### FORMATO E CONTEÚDO

##### FORMATO

##### Orientações gerais

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

**Extensão e apresentação**

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

**Título e autores**

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

**Resumo e palavras-chave (descritores)**

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

**Contribuição dos autores**

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

**Agradecimentos**

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

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

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

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

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

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

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

**Resumo em artigos de revisão**

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

**Resumo em relatos de casos**

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

**Resumo em artigos especiais**

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

**Texto****Texto de artigos originais**

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

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

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

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

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

#### **Texto de artigos de revisão**

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

#### **Texto de relato de caso**

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

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

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

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

#### **Texto de carta ao editor**

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

#### **Referências bibliográficas**

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

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

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

#### **Artigos em periódicos**

##### **a. De autores individuais**

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

##### **b. De autor corporativo**

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

##### **c. Volume com suplemento**

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

##### **d. Número com suplemento**

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

##### **e. Volume com parte**

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

##### **f. Número com parte**

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

#### **Livros ou outras monografias**

##### **a. Capítulo em livro**

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

##### **b. De autoria pessoal**

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

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

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

##### **d. Organização como autora e publicadora**

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

##### **f. Anais de conferência**

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

##### **Quando publicado em português:**

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

*g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)*

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

*h. Dissertações de tese*

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

**Material eletrônico***a. Artigo de revista eletrônica*

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

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

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

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

*c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)*

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

*d. Material da Internet*

Food and Agriculture Organization of the United Nations. Preparation and use of food based dietary guidelines [site na Internet]. Disponível em: [www.fao.org/docrep/x0243e/x0243e09.htm#P1489\\_136013](http://www.fao.org/docrep/x0243e/x0243e09.htm#P1489_136013).

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

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

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

**Tabelas**

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

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

**Legendas das figuras**

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

**Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)**

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

**SITUAÇÕES ESPECIAIS**

**Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**

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



# Ação dos imunobiológicos na remissão da asma

*Action of immunobiologics in asthma remission*

Pedro Giavina-Bianchi<sup>1</sup>

A asma é uma síndrome de alta prevalência e morbidade, que traz grande impacto social e econômico, podendo, inclusive, ser fatal. Neste contexto, diversas organizações e sociedades médicas desenvolveram consensos e diretrizes para a melhor abordagem da asma, dentre as quais se destaca a iniciativa GINA (*Global Initiative for Asthma*), desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde. A iniciativa GINA promove diversas ações com o objetivo de aprimorar o manejo da asma, minimizando a morbidade decorrente da doença e o risco de morte precoce, o que permitiria aos pacientes uma vida produtiva e plena<sup>1</sup>.

Houve uma nítida melhora na abordagem e no manejo da asma nas últimas décadas. Estatísticas sobre as hospitalizações por asma no Sistema Único de Saúde (SUS), responsável pelo atendimento de cerca de 70 a 75 % da população brasileira, mostram queda da taxa de internação desde 2000, quando houve o pico de 397 mil internações. Atualmente, há menos de 100 mil internações por asma ao ano, correspondendo a uma redução de 75%. Dentre os fatores que podem ter contribuído para este decréscimo de morbidade estão o desenvolvimento e a implementação de consensos e de programas de atendimento aos pacientes com asma no Brasil, inclusive com a disponibilização

de medicamentos, principalmente dos corticoides inalados. Entretanto, é necessário aprimorar as ações já iniciadas e torná-las menos heterogêneas nas diversas regiões do país, pois ainda morrem por asma, cerca de 2 mil pacientes por ano<sup>2</sup>.

Neste número dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, Mello L.M. e Cruz A.A. analisam a estrutura do Sistema de Saúde Brasileiro e discutem aspectos fundamentais para que tenhamos um cuidado integrado da asma<sup>3</sup>. Também neste número, Urrutia-Pereira M. e Solé D. apresentam um resumo do relatório do *Lancet Countdown South America*, fruto da colaboração acadêmica multidisciplinar de instituições de ensino e agências sul-americanas de saúde de 12 países, que foi publicado por Hartinger e cols. (2023). Este estudo é um alerta, pois nele são publicados os resultados do levantamento sobre mudanças climáticas e seus efeitos sobre a saúde humana no continente sul-americano, destacando os efeitos no sistema respiratório. Conhecer estes resultados é o primeiro passo para que políticas de saúde pública sejam instituídas, e preferencialmente de modo preventivo<sup>4</sup>.

Paralelamente à melhoria do tratamento da asma e ao desenvolvimento de novos medicamentos, os objetivos deste tratamento também foram sendo apri-

Editor dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia (AAAI).  
Professor Livre Docente Associado – Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.  
Visiting Professor da Harvard Medical School 2012-14.  
Diretor da World Allergy Organization.

morados. A primeira meta era o controle da doença, e, depois, prevenir os riscos futuros associados à asma: exacerbações, perda de função pulmonar e reações adversas ao tratamento<sup>1,5</sup>. Nessa última década, o objetivo do tratamento de enfermidades crônicas que cursam com períodos de exacerbações passou a ser a indução da remissão sustentada da doença sempre que possível, e, quando este propósito não for alcançável, reduzir ao máximo e de maneira contínua a atividade da doença. Este conceito foi primeiramente estabelecido no tratamento da artrite reumatoide, onde observamos uma mudança do tratamento, migrando dos corticosteroides para medicamentos antirreumáticos modificadores de doença, incluindo mais recentemente os biológicos para o tratamento dos casos com maior gravidade<sup>6</sup>.

Em 2020 foram publicados os primeiros resultados de um projeto para chegar-se a um consenso sobre a definição de remissão da asma e de torná-la o objetivo principal do tratamento<sup>7</sup>. A ideia é que o projeto seja contínuo e interativo. Em relação à remissão, os pacientes podem ser divididos em quatro grupos: remissão clínica com e sem tratamento e remissão completa com e sem tratamento (Tabela 1). O paciente com remissão clínica deve estar assintomático e sem exacerbação por 12 meses. Pode estar usando medicações, inclusive em altas dosagens, mas não deve estar utilizando corticosteroides sistêmicos. A prova de função pulmonar deve preferencialmente estar normal, mas esta pode ser uma meta inatingível

em pacientes com doença de longa duração, com tratamento inapropriado e que possam apresentar remodelamento das vias aéreas. Alguns autores argumentam que pacientes com prova de função pulmonar estável, com valores próximos da normalidade, possam ser considerados em remissão<sup>7</sup>. Outros autores consideram a melhoria de 100 mL no VEF<sub>1</sub> em relação aos valores pré-otimização do tratamento como um critério para remissão.

A reanálise dos diversos ensaios clínicos que comprovaram a eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento da asma grave não controlada mostram que estes biológicos auxiliam os pacientes a alcançarem a remissão clínica da asma. A análise do registro germânico de pacientes com asma grave mostrou que o grupo de pacientes que recebeu algum anticorpo monoclonal teve melhor taxa de boa resposta ao tratamento (61,4%) e de remissão clínica (37,6%) em comparação com o grupo que não recebeu biológicos (34,8% e 17,2%, respectivamente)<sup>8</sup>.

Todos nós já nos deparamos com uma pergunta recorrente dos pacientes: a asma tem cura? Temos que ter cuidado com a resposta e explicar que embora não possamos falar em cura, o objetivo do tratamento é alcançarmos a remissão da doença. Uma vez esclarecido, o paciente estará mais propenso em participar e ter adesão a seu tratamento, aumentando a chance de sucesso deste. É importante salientar que a remissão da asma não significa sua cura, e que

**Tabela 1**

Remissão da asma (o paciente deve permanecer nesta condição por 12 meses e deve haver concordância entre o médico e o paciente sobre o estado de remissão)

	Sob tratamento / Sem tratamento
Remissão clínica	Quadro clínico (assintomático, sem exacerbações; ACT, ACQ), prova de função pulmonar (estável, normal ou próxima do normal), sem uso de corticosteroide sistêmico
Remissão completa	Normalização dos eosinófilos sanguíneos, FeNO, bronceprovação inespecífica

não elimina totalmente o risco de uma exacerbação grave, e mesmo fatal, da doença. Desde as primeiras aulas sobre asma aprendemos que o tratamento da doença começa com a orientação do paciente, quem deve compreender a diferença do tratamento de crise e de manutenção e deve estar apto para conduzir ambas as situações, inclusive tendo um plano de ação por escrito.

A remissão da asma é uma meta ambiciosa, mas fundamental para o restabelecimento da saúde plena de nossos pacientes, assegurando-lhes empoderamento e qualidade de vida.

### Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]. Disponível em: <https://ginasthma.org/>. Acessado em: 30/06/2023.
2. Giavina-Bianchi P. Imunobiológicos na Imunologia Clínica e Alergia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(3):205-6.
3. Mello LM, Cruz AA. Aproximando a Atenção Especializada da Atenção Primária à Saúde: em busca do cuidado integral ao paciente com asma no Brasil. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(2):143-53.
4. Urrutia-Pereira M, Solé D. Alterações climáticas e sua repercussão sobre a saúde humana em países da América do Sul. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(2):136-42.
5. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350-400.
6. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3-15.
7. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):757-65.
8. Milger K, Suhling H, Skowasch D, Holtdirk A, Kneidinger N, Behr J, et al. Response to biologics and clinical remission in the adult GAN severe asthma registry cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023:S2213-2198(23)00646-3.



# Alterações climáticas e sua repercussão sobre a saúde humana em países da América do Sul

*Climate change and its impact on human health in South America*

Marilyn Urrutia-Pereira<sup>1,2,3,4</sup>, Dirceu Solé<sup>2,5,6,7</sup>

## RESUMO

Nas últimas duas décadas as mudanças climáticas têm se intensificado, causando danos ao meio ambiente e aos indivíduos que nele habitam. Várias ações do ser humano têm contribuído para que cada vez mais essas mudanças climáticas sejam mais presentes e intensas. O aumento das desigualdades e vulnerabilidades sociais, o desmatamento, os incêndios florestais voluntários, a degradação do solo e a poluição ambiental aliados à variabilidade climática global da temperatura da água do mar podem potencialmente levar a eventos climáticos extremos, potencializando os efeitos negativos sobre a saúde. Neste trabalho é apresentado um resumo do relatório do *Lancet Countdown South America*, fruto da colaboração acadêmica multidisciplinar de instituições de ensino e agências sul-americanas de saúde de 12 países (Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Chile, Equador, Guiana, Paraguai, Peru, Uruguai, Venezuela e Suriname) publicado por Hartinger e cols. (2023). Este estudo é uma alerta, pois nele são publicados os resultados do levantamento sobre mudanças climáticas e seus efeitos sobre a saúde humana no continente sul-americano. Conhecê-las é o primeiro passo para que políticas de saúde pública sejam instituídas, e, preferencialmente, de modo preventivo.

**Descritores:** Mudanças climáticas, saúde humana, desmatamento, incêndios florestais.

## ABSTRACT

Climate change has intensified in the last two decades, damaging the environment and those who inhabit it. Human activity has increased the prevalence and intensity of these changes. Increased social inequality and vulnerability, deforestation, intentional forest fires, soil degradation, and environmental pollution, when associated with sea temperature variability, can lead to extreme weather events, increasing negative health effects. This report summarizes *Lancet Countdown South America* (Hartinger et al. 2023), the result of multidisciplinary collaboration between education institutions and South American health agencies from 12 countries: Argentina, Bolivia, Brazil, Colombia, Chile, Ecuador, Guyana, Paraguay, Peru, Uruguay, Venezuela and Suriname. This should be considered a wake-up call because it contains the results of a climate change survey and its effects on human health in South America. Knowing these effects is the first step toward appropriate, preferably preventive, public health policies.

**Keywords:** Climate change, human health, deforestation, forest fires.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pampa - Uruguaiana, RS, Brasil.
2. Departamento de Polución, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunologia - SLaaI.
3. Coordenadora da Comissão de Biodiversidade, Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).
4. Departamento Científico de Toxicologia e Saúde Ambiental da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).
5. Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina – EPM/UNIFESP – São Paulo, SP, Brasil.
6. Diretor de Pesquisa da ASBAI.
7. Diretor Científico da SBP.

Submetido em: 05/04/2023, aceito em: 14/04/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):136-42.

## Introdução

As mudanças climáticas têm sido cada vez mais presentes e intensas<sup>1-5</sup>. São responsabilizadas por danos ao meio ambiente, bem como aos indivíduos que nele habitam. O aumento das desigualdades e vulnerabilidades sociais, o desmatamento, a degradação da terra e a variabilidade climática global nas temperaturas do mar podem potencialmente levar a eventos climáticos extremos, potencializando os efeitos negativos sobre a saúde<sup>1-5</sup>. Conhecer a real dimensão do problema, mesmo em nível regional, é o primeiro passo para que medidas efetivas de adaptação e mitigação possam ser instituídas com o intuito de evitar e prevenir as suas ações sobre a saúde humana.

Em estudo recente, Hartinger e cols. publicaram os resultados de levantamento sobre mudanças climáticas e efeitos na saúde humana no continente sul-americano, denominado *Lancet Countdown South America* (LCSA)<sup>6</sup>. O LCSA foi gerado pela colaboração acadêmica multidisciplinar que reuniu 21 instituições acadêmicas e agências sul-americanas das Nações Unidas de 12 países (Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Chile, Equador, Guiana, Paraguai, Peru, Uruguai, Venezuela e Suriname; a Guiana Francesa não foi considerada) e capitaneadas por 28 pesquisadores de várias disciplinas. O LCSA teve por finalidade avaliar a relação entre saúde pública e as mudanças climáticas na América do Sul.

Os dados e resultados fornecidos por esse relatório foram obtidos por consenso entre os vários especialistas de diferentes áreas que participaram do mesmo e integram os do relatório global *Lancet Countdown 2022*<sup>2</sup>. Nele estão reunidos vários indicadores capazes de fornecer evidências que possibilitam apoiar estratégias específicas em resposta às deliberações dos tomadores de decisão.

Considerando-se a relevância do tema e o momento que vivemos, apresentaremos a seguir um resumo das quatro principais conclusões originadas pelo estudo, sob a forma de mensagens<sup>6</sup>.

### **A mudança climática está prejudicando a saúde dos sul-americanos, é hora de agir imediatamente**

Os efeitos adversos das mudanças climáticas sobre a saúde estão se acelerando e têm afetado de maneira desproporcional as populações mais vulneráveis da América do Sul. Nos últimos dez anos estas populações tiveram sua saúde cada

vez mais afetada pelos perigos relacionados às mudanças climáticas, e a menos que algo seja feito, a tendência é piorar.

Nos últimos dez anos, ondas de calor mais frequentes e intensas têm colocado crianças menores de um ano e adultos com mais de 65 anos em risco. Estima-se que 2,35 milhões de pessoas/dia a mais foram expostas a ondas de calor a cada ano entre os menores de um ano de idade, e mais 12,3 milhões de pessoas/dia entre os com 65 anos ou mais, tendo-se como base o período entre 1996 a 2005.

Desde o ano 2000, tem sido observado aumento do número estimado de mortes relacionadas ao calor entre pessoas com 65 anos ou mais, em todos os países, sendo mais acentuadas no Brasil, Argentina, Colômbia e Venezuela. Estima-se que o custo dessas mortes corresponda ao rendimento médio de 485.000 trabalhadores locais em 2021.

Além disso, a perda potencial de renda regional associada à redução da produtividade do trabalho devido ao calor em 2021 foi de US\$ 22 bilhões, sendo os setores de construção e agricultura os mais afetados, com 68% do total de perdas na região.

O aumento da temperatura ambiente e a maior incidência de secas, sobretudo na última década, têm propiciado o aumento da ocorrência de incêndios florestais e exposição das populações residentes nessas regiões. Além disso, outro agravante que ocorre na América do Sul são os incêndios provocados pelo homem, e mais intimamente relacionados à mudança do uso da terra e ao desmatamento, como na Amazônia.

Regionalmente, a exposição da população ao risco de incêndio florestal muito alto ou extremamente alto na América do Sul aumentou em nove dos 12 países, com aumento médio de mais sete dias em 2018-2021 em comparação ao de referência.

A mudança climática, por gerar alterações nas condições ambientais (secas mais intensas e prolongadas, eventos climáticos extremos, temperaturas mais altas e maiores concentrações de CO<sub>2</sub> na atmosfera), também interfere com os sistemas alimentares, afetando o crescimento, rendimento e o conteúdo nutricional de várias culturas, incluindo quatro culturas básicas (trigo, arroz, milho e soja), o que é preocupante, posto que 168,7 milhões de sul-americanos sofrem de insegurança alimentar moderada ou grave. A duração média da estação de crescimento para trigo de primavera, trigo de inverno, milho, soja e arroz diminuiu em 2,5%, 2,2%, 1,6%,

1,3% e 0,4%, respectivamente, em comparação com o período de referência (1981-2010).

Desse modo, esses impactos ameaçam os meios de subsistência das pessoas que dependem do setor agrícola e representam uma séria ameaça à segurança alimentar da região.

Além disso, as mudanças nas condições ambientais também têm afetado a distribuição geográfica das doenças infecciosas. A região é endêmica para dengue, responsável por uma alta carga da doença e ciclos epidêmicos frequentes em toda a região. A sua transmissão atingiu o nível mais alto nos últimos anos, com um aumento de 35,3% em 2012-2021, em comparação com a linha de referência de 1951-1960, sobretudo nos países onde o *Aedes aegypti* é encontrado. Outros fatores, como urbanização e mobilidade, também interferem com a propagação da dengue. No Brasil e Peru houve aumento da sua propagação para latitudes mais altas e para áreas menos povoadas.

A mudança climática também pode desencadear a troca viral entre espécies selvagens anteriormente isoladas geograficamente, levando à transmissão interespecies e ao surgimento de doenças. Além do aumento do risco de dengue representado pelas mudanças climáticas, os países temperados do Cone Sul são altamente vulneráveis aos efeitos graves da dengue, impulsionados principalmente pela rápida urbanização. A Argentina e o Uruguai experimentaram um aumento da vulnerabilidade entre 1990 e 2019.

### **Os países da América do Sul devem aumentar sua preparação para proteger a população dos impactos da crise climática sobre a saúde**

Compreender, avaliar e monitorar os impactos das mudanças climáticas sobre a saúde e os co-benefícios das ações climáticas para a saúde é essencial para o desenvolvimento de planos e políticas de adaptação que possam proteger a saúde da população sul-americana contra o aumento das inundações, resultado das mudanças climáticas, e maximizar seu impacto positivo.

Diante do rápido aumento dos riscos à saúde decorrentes da mudança climática, os países devem concentrar seus esforços na identificação de seus riscos específicos, assim como no desenvolvimento de planos de adaptação apropriados. No nível sub-nacional, poucos municípios realizaram avaliações de risco de mudanças climáticas em suas cidades,

o que levanta questões sobre se os dados, necessidades e diferenças entre os países no nível local estão sendo integrados nos Planos Nacionais de Adaptação (PANs).

Como reflexo do planejamento insuficiente para a adaptação à saúde, os países sul-americanos não têm oferecido respostas de adaptação proporcionais aos riscos crescentes enfrentados por suas populações. Ações de adaptação, como a expansão de espaços verdes urbanos, fortalecimento dos sistemas de saúde e a construção de infraestruturas essenciais mais resilientes têm o potencial de reduzir os impactos na saúde relacionados ao clima e promover a saúde e o bem-estar. No entanto, dos 73 centros urbanos examinados em 2021, 84% tinha níveis muito baixos ou excepcionalmente baixos de espaços verdes, e apenas 12 (16%) tinha níveis moderados. Esses resultados refletem um progresso limitado na implementação de uma medida de adaptação eficaz que pode não apenas reduzir a exposição a extremos de calor prejudiciais à saúde em áreas urbanas, mas também fornecer benefícios diretos significativos por ar mais limpo, melhor saúde mental e bem-estar da exposição a espaços verdes, e melhores resultados gerais de saúde decorrentes do acesso a espaços de socialização e recreação.

É essencial melhorar a capacidade e resiliência do sistema de saúde, uma vez que com o aumento dos riscos para a saúde associados às alterações climáticas, aumentam também as necessidades de saúde da população. Assim, os esforços das agências governamentais devem se concentrar em garantir que os estabelecimentos de saúde tenham acesso aos serviços essenciais de que precisam para fornecer atendimento adequado, incluindo serviços de água e saneamento, fornecimento de eletricidade e conectividade com a Internet. As infraestruturas de saúde também devem ser fortalecidas para lidar com os efeitos crescentes de eventos climáticos extremos e para serem baluartes seguros durante emergências relacionadas ao clima. A capacidade do sistema de saúde deve ser ajustada para fazer face à crescente procura de cuidados, e devem ser atribuídos recursos à formação e educação dos profissionais de saúde para que possam reconhecer, prevenir e tratar as consequências para a saúde dos perigos relacionados com clima.

Finalmente, os sistemas de vigilância, alerta precoce e resposta devem ser implementados em colaboração às agências meteorológicas e se adaptar aos riscos locais de saúde, para ensinar sobre a

prevenção e a resposta apropriada a esses riscos à saúde. De fato, o apelo à cobertura universal de sistemas de alerta precoce contra eventos climáticos extremos e mudanças climáticas foi consignado no acordo alcançado na Conferência das Nações Unidas sobre Mudanças Climáticas ou Conferência das Partes da *United Nations Framework Convention on Climate Change* (UNFCCC; COP27) de 2022. No entanto, apenas Argentina e Brasil relatam a incorporação de informações climáticas para sistemas de alerta precoce contra o calor em seus sistemas de saúde. O sistema de alerta precoce de calor na Argentina foi o único sistema nacional de alerta precoce implementado e avaliado.

O fortalecimento dos sistemas de saúde sul-americanos para melhor prevenir e responder aos riscos de saúde relacionados ao clima também proporcionará melhores serviços, com ganhos gerais para a saúde e o bem-estar da sua população. Com a fragilidade dos sistemas de saúde exposta na pandemia de COVID-19, o fortalecimento dos serviços locais de saúde deve estar no topo das agendas dos governos locais.

### **A América do Sul deve continuar e acelerar seus esforços para uma transição de carbono zero**

Deve-se continuar e acelerar os esforços para mitigar as emissões de gases de efeito estufa (GEE), reduzir as mudanças no uso da terra ligada ao desmatamento, descarbonizar seu sistema de energia e transporte e aumentar a produção e o uso de energia renovável. Fazer isso ajudará não apenas a região a cumprir seus compromissos com o Acordo de Paris, mas também proporcionará benefícios significativos à saúde pela melhoria da qualidade do ar, redução da pobreza energética, redução das desigualdades no acesso ao transporte e estilos de vida mais ativos.

Embora a América do Sul seja responsável por apenas 6% das emissões globais de GEE, deve unir esforços para reduzi-las, e, mais importante, garantir que não fique para trás na transformação global em direção a um sistema de emissões zero, líquido e muito mais saudável. Essas emissões estão relacionadas principalmente com mudanças no uso da terra (24%), agricultura (28%) e produção de energia (39%). Por ele, a mitigação relacionada ao uso da terra e práticas agrícolas é especialmente importante, exigindo uma estratégia de longo prazo, sistemas de incentivos nacionais e internacionais e forte governança e regu-

lamentação, o que é particularmente desafiador nos países sul-americanos.

A mitigação da mudança climática no setor agrícola e na do uso da terra ligada ao desmatamento também tem o potencial de trazer benefícios de saúde significativos, simultâneos e imediatos para as populações locais e promover dietas mais saudáveis, com benefícios adicionais de redução da mortalidade prematura por dietas desequilibradas.

Na América do Sul, 23% de todas as mortes atribuíveis a dietas desequilibradas está relacionada ao alto consumo de carne vermelha e processada e produtos lácteos, cuja produção é altamente intensa em carbono (principalmente devido a emissões associadas à produção de alimentos para gado e fermentação entérica de ruminantes). Portanto, minimizar o consumo de carne vermelha de acordo com as diretrizes dietéticas não apenas ajudaria a prevenir essas mortes, mas também reduziria as emissões de GEE relacionadas à pecuária e práticas agrícolas associadas.

Quanto ao setor de energia, a diminuição também pode trazer co-benefícios substanciais e imediatos para a saúde. A queima de combustíveis fósseis não só contribui para aumentar as concentrações de GEE na atmosfera, como também causa níveis tóxicos de poluição atmosférica, que as pessoas respiram. Na América do Sul, a exposição ao material particulado 2,5 (PM<sub>2,5</sub>) no ar externo causou 37.000 mortes somente em 2020 (indicador 3.2), sendo as maiores taxas de óbito observadas no Chile (230 mortes/milhão) e Peru (178 mortes/milhão). Os custos decorrentes de mortalidade prematura secundária à poluição do ar são equivalentes ao rendimento médio de 2,9 milhões de pessoas produtivas.

A mudança para combustíveis limpos também pode reduzir significativamente a exposição à poluição do ar doméstico e reduzir as desigualdades de saúde entre áreas urbanas e rurais. Apesar do acesso quase universal à eletricidade nos lares sul-americanos, apenas metade é gerada por fontes limpas, como solar, eólica ou hidrelétrica. Além disso, há grandes diferenças urbano-rurais, com 23% da população rural ainda dependendo exclusivamente de combustíveis de biomassa para cozinhar, expondo-se a altos níveis de poluentes no ar intradomiciliar. A exposição anual média a PM<sub>2,5</sub> para uma família rural é de 171 µg/m<sup>3</sup> [95% CI: 159-183], 34 vezes maior do que o limite anual recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de 5 µg/m<sup>3</sup>.

A descarbonização do transporte terrestre também pode gerar benefícios importantes para a saúde da população da América do Sul. Reduzir as viagens rodoviárias realizadas com combustíveis fósseis pode ajudar a evitar mortes atribuíveis à exposição à poluição do PM<sub>2,5</sub> gerada pelo setor de transporte, com as mais de 10.100 mortes registradas no ano de 2020. A expansão do acesso e uso de redes de transporte público seguras, acessíveis e confiáveis não apenas reduziria o uso de combustíveis fósseis, mas também traria importantes co-benefícios ao reduzir as desigualdades socioeconômicas associadas ao acesso ao transporte. Além disso, promover a mudança modal para formas ativas de deslocamento por incentivos e infraestrutura segura pode trazer simultaneamente benefícios significativos para a saúde física e mental, associados ao aumento da atividade física.

Apesar desses potenciais benefícios à saúde, os países sul-americanos aumentaram em 138% o uso de energia per capita para transporte terrestre entre os anos de 1971 e 2019. Especificamente, países como Paraguai, Equador, Bolívia e Guiana triplicaram o uso de energia per capita no transporte terrestre desde a década de 1970. Isso ocorreu em paralelo ao rápido processo de urbanização e ao aumento regional nas vendas de veículos automotores.

Os combustíveis fósseis continuam sendo a principal fonte de energia para o transporte terrestre na América do Sul, com 84%, seguidos pelos biocombustíveis (16%). Embora frequentemente apontados como uma alternativa sustentável, os biocombustíveis causam emissões líquidas de carbono (especialmente biocombustíveis de primeira geração), sua produção normalmente gera emissões líquidas de mudanças no uso da terra, e, mais importante, sua combustão emite poluentes atmosféricos como PM<sub>2,5</sub>, que prejudicam a saúde humana.

Mesmo no Chile e no Equador, dois países que lideram a eletrificação rodoviária na região, menos de 1% das fontes de energia rodoviária provém da eletricidade. Na região, a eletricidade representa apenas até 4% da energia consumida nas viagens rodoviárias.

À medida que a crise global de energia provoca aumentos acentuados nos preços internacionais da energia e o aumento da inflação ameaça a capacidade das pessoas de comprar energia limpa, a pobreza energética na região provavelmente aumentará e, com ela, o uso de combustíveis nocivos nas residências. Uma ação rápida para eliminar gradualmente o uso

de combustíveis fósseis na região e aumentar a produção local de energia limpa e renovável em todos os níveis (ou seja, individual, doméstico, comunitário e social) não apenas ajudaria a cumprir os compromissos que os países assumiram no Acordo de Paris, mas também forneceria sistemas de energia mais resilientes, estáveis e soberanos para as populações sul-americanas. Isso, por sua vez, reduziria a dependência da região dos mercados voláteis internacionais de combustíveis fósseis e dos conflitos geopolíticos, ajudaria a reduzir a pobreza energética e seus impactos associados à saúde, e melhoraria a qualidade do ar que as pessoas respiram em toda a região.

É preocupante que, apesar dos perigos que a contínua dependência excessiva de combustíveis fósseis representa para as populações dos países do Sul, os países da região continuem oferecendo incentivos financeiros para o consumo de combustíveis fósseis, dificultando a transição para fontes de energia limpa e renovável. Considerando todos os subsídios e instrumentos de precificação de carbono, a região continua subsidiando efetivamente o consumo de combustíveis fósseis, por um valor total que equivale em média a 10,5% dos gastos governamentais com saúde na região. Atualmente, os subsídios líquidos aos combustíveis fósseis na Venezuela, Equador, Bolívia e Argentina equivalem a 85,6%, 29,2%, 23,5% e 15,4%, respectivamente, do orçamento nacional de saúde. Esses subsídios líquidos equivalentes variam de 3,5% a 4,8% para Brasil, Chile e Colômbia. No total, os seis países gastaram US\$ 27,9 bilhões em subsídios a combustíveis fósseis no ano de 2021. Redirecionar esses gastos para subsidiar energia renovável e proteger populações vulneráveis do aumento dos custos de energia e do custo de vida da crise energética não apenas promoveria a transição para uma vida saudável, futuro de baixo carbono, mas também contribuiria para reduzir as desigualdades e a pobreza energética.

### **Os países da América do Sul precisam de compromissos financeiros sérios para responder aos desafios impostos pela mudança climática**

Implementar políticas e ações de adaptação às alterações climáticas para a saúde e bem-estar das populações é um investimento sem arrependimentos que requer o apoio dos governos, com compromissos financeiros transparentes e uma dotação orçamentária concreta.

Embora os governos sul-americanos tenham apresentado sua segunda rodada ou versões atualizadas de suas Contribuições Determinadas Nacionalmente (NDCs), apenas oito dos 12 países propuseram NDCs revisadas para 2021. A mudança percentual no número de menções de termos relacionados à saúde do primeiro ao segundo NDC foi de 130,4%. Os países com maior número de menções foram Venezuela, Paraguai e Colômbia. Isso reflete a consciência dos vínculos entre saúde e mudança climática e a priorização nas agendas climáticas nacionais. No entanto, muitas dessas NDCs são compromissos de alto nível que consolidam a intenção de um país, em alguns casos sem detalhar totalmente as atividades, indicadores para monitorar seu progresso, funções e responsabilidades institucionais e/ou um orçamento para sua implementação. Normalmente, esta descrição mais detalhada é desenvolvida nos Planos Nacionais de Adaptação, e nos NAPs setoriais – no caso da saúde – um NAP para a Saúde. Apesar do alto nível de reconhecimento da importância de ter atividades relacionadas à saúde nas NDCs dos países, apenas o Brasil desenvolveu um NAP de Saúde até 2021, enquanto outros países, Argentina, Colômbia, Chile e Peru, informam tê-los prontos, mas não foram apresentados ou estão em fase de desenvolvimento.

Apesar da necessidade urgente de proteger a saúde das populações locais face ao rápido aumento dos perigos para a saúde, a adaptação dos cuidados de saúde é lamentavelmente subfinanciada na América do Sul, com apenas 10% (USD 36 milhões) do financiamento aprovado relacionado com a adaptação dedicada à saúde em 2021. No entanto, as grandes somas de dinheiro destinadas a subsidiar os combustíveis fósseis mostram que os fundos geralmente estão disponíveis, mas não estão sendo gastos em atividades que permitiriam um futuro seguro e saudável.

Os gastos sociais e de infraestrutura necessários para cumprir as metas climáticas variam de “7% a 19% do produto interno bruto (PIB) até 2030 (entre 470.000 e 1.300.000 milhões de dólares em 2030), dependendo das condições iniciais e dos objetivos econômicos e sociais propostos”. Sob esta perspectiva, uma transição justa para um futuro sustentável requer que fundos suficientes sejam disponibilizados para os países menos industrializados, incluindo muitos sul-americanos. Os países menos industrializados precisam ser capacitados para fazer a transição para sistemas de energia saudáveis, resilientes e de car-

bono zero e sistemas de saúde mais fortes e mais bem preparados. Na 27ª Conferência da ONU sobre Mudança Climática (COP27), os países “desenvolvidos” foram instados a aumentarem sua contribuição de financiamento climático, transferência de tecnologia e capacitação para responder às necessidades de adaptação e abrandamento de países “em desenvolvimento”. A implementação dessa ambição, que deve ser avançada na COP28, não é apenas essencial para atingir as metas do Acordo de Paris, mas também para alcançar uma saúde global melhor e mais equitativa.

A implementação de medidas climáticas aceleradas requer o apoio de atores e setores-chave da sociedade, como formuladores de políticas, cientistas, mídia e público em geral. A comunicação eficaz da ciência sobre os vínculos entre mudança climática e saúde é fundamental para mudar a percepção pública, gerar demanda por ação e informar a implementação de políticas de adaptação e abrandamento baseadas em evidências que maximizem os benefícios para a saúde. A cobertura da mídia sobre as relações entre saúde e clima tem aumentado na América do Sul, atingindo seu nível mais alto nos principais jornais de oito países em 2021. E enquanto a dimensão da saúde da mudança climática permanece pouco estudada na região, a pesquisa original liderada por pesquisadores sul-americanos aumentou mais de 1.000% desde 2007.

Apesar disso, 94% dos artigos sobre saúde e mudanças climáticas publicados se referem aos efeitos do clima na saúde, enquanto o número dos relacionados aos efeitos da ação multissetorial (co-benefícios para a saúde e adaptação) sobre o clima e a saúde permanece baixo. A pesquisa sobre os benefícios da ação climática com foco na saúde é urgentemente necessária na América do Sul, para informar uma resposta de abrandamento e adaptação baseada em evidências que maximize os benefícios para as populações locais.

Este relatório inaugural da LCSA enfoca (a) as ameaças imediatas à saúde representadas pelas mudanças climáticas na América do Sul; (b) os planos limitados de adaptação à saúde desenvolvidos na região; (c) nossa necessidade de acelerar os esforços para a corrida rumo a uma transição de carbono zero; e (d) a lacuna financeira existente para lidar com o ônus da mudança climática sobre a saúde na América do Sul.

Além disso, este relatório destaca a necessidade de promover esforços regionais para criar sistemas

de saúde resilientes e reduzir o efeito convergente da desigualdade, pobreza e vulnerabilidade à mudança climática. Nunca foi tão importante como agora trabalhar pelo Acordo de Paris em limitar o aumento da temperatura média global a 1,5 °C e liberar os recursos financeiros necessários para uma resposta climática eficaz. Além disso, essa ação climática pode trazer benefícios imediatos e substanciais, salvando milhões de vidas a cada ano, melhorando a qualidade do ar, a dieta e a atividade física e tornando os sistemas de saúde mais resilientes.

O LCSA apela aos governos e às várias partes interessadas na região para iniciar e acelerar uma resposta coordenada e definir e empreender ações claras que enfrentem os desafios colocados pela mudança climática, garantindo vidas saudáveis, ambientes limpos, serviços ecossistêmicos e bem-estar para todos os povos sul-americanos.

#### Referências

1. Di Napoli C, McGushin A, Romanello M, Ayeb-Karlsson S, Cai W, Chambers J, et al. Tracking the impacts of climate change on human health via indicators: lessons from the Lancet Countdown. *BMC Public Health*. 2022;22(1):663.
2. Romanello M, Di Napoli C, Drummond P, Green C, Kennard H, Lampard P, et al. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *Lancet*. 2022;400(10363):1619-54.
3. van Daalen KR, Romanello M, Rocklöv J, Semenza JC, Tonne C, Markandya A, et al. The 2022 Europe report of the Lancet Countdown on health and climate change: towards a climate resilient future. *Lancet Public Health*. 2022;7(11):e942-e965.
4. Cai W, Zhang C, Zhang S, Bai Y, Callaghan M, Chang N, et al. The 2022 China report of the Lancet Countdown on health and climate change: leveraging climate actions for healthy ageing. *Lancet Public Health*. 2022;7(12):e1073-e1090.
5. Beggs PJ, Zhang Y, McGushin A, Trueck S, Linnenluecke MK, Bambrick H, et al. The 2022 report of the MJA-Lancet Countdown on health and climate change: Australia unprepared and paying the price. *Med J Aust*. 2022;217(9):439-58.
6. Hartinger SM, Yglesias-González M, Blanco-Villafuerte L, Palmeiro-Silva YK, Lescano AG, Stewart-Ibarra A, et al. The Lancet Regional Health - Americas. 2023;20:100470.

---

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

Correspondência:  
Dirceu Solé  
E-mail: sole.dirceu@gmail.com



# Aproximando a Atenção Especializada da Atenção Primária à Saúde: em busca do cuidado integral ao paciente com asma no Brasil

*Aligning Specialized Care with Primary Health Care: in search of comprehensive care for asthma patients in Brazil*

Luane Marques Mello<sup>1</sup>, Álvaro Augusto Cruz<sup>2</sup>

## RESUMO

A ocorrência de doenças alérgicas e asma ainda cresce em muitos países. Dados mostram que aproximadamente um quarto dos habitantes de países industrializados apresenta algum tipo de alergia, e nos países em desenvolvimento estas doenças podem alcançar proporções ainda maiores da população. No Brasil, embora não exista até o momento uma agenda política nacional de atenção à saúde dos pacientes com alergias e asma, iniciativas individuais em diferentes regiões têm beneficiado milhares de pacientes ao longo das últimas décadas. Estes programas têm como principais objetivos qualificar o cuidado em saúde, melhorar a qualidade de vida (especialmente dos pacientes com asma e rinite alérgica) e reduzir os indicadores de morbimortalidade relacionados às doenças. Com essa finalidade, os programas vêm se ocupando de diversas ações de educação em saúde, capacitação profissional, busca ativa para garantir diagnóstico e tratamento oportuno, e proporcionar acesso a medicamentos de forma gratuita e continuada. Entretanto, a falta de um caráter institucional que garanta o acesso universal a ações cientificamente fundamentadas, impede a equidade e a continuidade do cuidado, além de dificultar a atenção integral em asma e em outras doenças alérgicas.

**Descritores:** Asma, atenção primária à saúde, atenção à saúde, assistência integral à saúde, alergia e imunologia.

## ABSTRACT

Allergic diseases and asthma are on the rise in many countries. Data show that approximately 25% of the inhabitants of industrialized countries have some type of allergy, reaching even greater proportions in developing countries. Although a national health care agenda for patients with allergies and asthma has not yet been developed in Brazil, individual initiatives in different regions have benefited thousands of patients in recent decades. The main objectives of these programs are to improve health care, quality of life (especially for patients with asthma and allergic rhinitis), and reduce disease-related morbidity and mortality indicators. To this end, these programs have been engaged in health education actions, professional training, performing active searches to ensure timely diagnosis and treatment, and providing free and continuous access to medication. However, the due to the non-institutional character of these programs, universal access, evidence-based actions, and continuity of care are not guaranteed, and it is difficult to provide comprehensive care for asthma and other allergic diseases.

**Keywords:** Asthma, primary health care, health care levels, comprehensive health care, allergy and immunology.

1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Departamento de Medicina Social - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

2. Fundação ProAR, Programa de Controle da Asma na Bahia - Salvador, BA, Brasil.

### Caso clínico ilustrativo

Um rapaz de 29 anos comparece à Unidade de Saúde da Família (USF) solicitando uma consulta porque tem asma e a “bombinha” que usa não funciona mais. Informa que sua família se mudou recentemente para aquela área e gostaria de se tratar ali porque não pode pagar por atendimento particular. Relata que onde morava anteriormente não tem nenhuma USF, e por isso nunca fez acompanhamento de saúde. Durante a consulta, o paciente referiu asma desde a infância, mas o diagnóstico só foi confirmado aos 18 anos. Sempre que apresentava os sintomas procurava a Unidade de Pronto Atendimento (PA) e era medicado com aerossol para alívio e, às vezes, recebia uma prescrição de corticosteroide oral para casa. Nunca realizou testes de alergia, mas por ocasião do diagnóstico chegou a fazer raios-x de tórax e espirometria, com resultados normais. Negou interações anteriores por asma, porém já chegou a ficar um dia inteiro no PA, sendo medicado e aguardando melhorar. Relata que sempre usou salbutamol para aliviar os sintomas, 1 a 2 vezes ao mês, mas tem notado piora progressiva no último ano, com necessidade de mais medicamento para ficar bem por apenas algumas horas. Há cerca de 15 dias a tosse e o chiado no peito pioraram, passando a precisar de salbutamol 2 vezes ao dia, ou mais. Está se sentindo mais cansado para realizar as suas atividades diárias e acordou à noite por conta dos sintomas duas vezes neste período. Relata ainda que nestas duas semanas não conseguiu jogar futebol com os amigos, como faz toda a semana.

No momento da consulta, o paciente apresentava-se ansioso, mas em bom estado geral, afebril, levemente taquipneico (FR = 28 irpm), FC = 96 bpm, PA 128/89 mmHg, sem tiragem intercostal ou outros sinais de esforço respiratório, com sibilância difusa, sem dificuldade para falar. Realizou a medida do pico de fluxo expiratório que mostrou redução de 30% em relação aos valores previstos, considerando sua altura e idade. Referiu ter usado 2 jatos do salbutamol há menos de 2 horas.

Ao final da avaliação clínica, o médico confirmou se tratar de asma não controlada e não tratada. Prescreveu corticosteroide oral por 7 dias e orientou o salbutamol de horário. Elaborou uma estratégia de tratamento anti-inflamatório contínuo com beclometasona *spray* (tendo como propelente o hidrofluoralcano - HFA), mantendo o salbutamol para alívio dos sintomas, e um plano de resgate para os períodos de piora ou exacerbações dos sintomas. O médico tam-

bém achou importante avaliar a função pulmonar e a sensibilização alérgica do paciente. Para isto, precisou encaminhar o paciente para a atenção secundária, onde os exames seriam solicitados e realizados. Preencheu uma guia de referência onde descreveu o quadro do paciente e justificou o motivo do encaminhamento. Agendou reavaliação clínica em 7 dias. Ao final da consulta, antes de se despedir, informou ao paciente que a partir daquele momento seriam agendadas visitas regulares para acompanhamento do seu quadro e que a unidade estaria aberta caso apresentasse qualquer problema adicional.

### Sobre o caso

O caso traz a história de um jovem com asma, usuário do sistema público de saúde brasileiro e a abordagem de sua queixa em uma USF próxima ao seu local de moradia, ponto preferencial de acesso aos serviços de saúde (primeiro contato, territorialização e regionalização dos serviços). Não estava em tratamento porque no bairro onde morava não havia USF (baixa cobertura da Estratégia de Saúde da Família - ESF). Como não podia pagar por serviços particulares, nunca fez tratamento de controle da doença (acesso prejudicado), frequentando apenas os serviços de urgência nos períodos de exacerbação dos sintomas (cuidado fragmentado). Procurou a USF presente na área de sua nova moradia, suas queixas foram avaliadas e foi orientado a aguardar pelo atendimento (universalidade, acolhimento com classificação de risco).

Durante a consulta médica, o diagnóstico clínico e o controle dos sintomas foram avaliados, e iniciado o tratamento anti-inflamatório, otimizando o manejo do paciente. Optou-se por beclometasona e salbutamol porque, em nível local, estes são os medicamentos disponíveis gratuitamente para a população acompanhada na Atenção Primária à Saúde (APS). Os documentos da *Global Initiative for Asthma* (GINA), que tratam das diretrizes para o manejo dos pacientes com asma, em sua atualização de 2021, destacam os benefícios do uso dos corticosteroides inalados (ICS) e dos riscos do uso isolado dos *short-acting  $\beta_2$ -agonists* (SABA), inclusive recomendando a opção da combinação ICS-formoterol como medicamentos de resgate, mesmo nos quadros de asma leve. Entretanto, ressaltam a possibilidade de adaptação das recomendações para as realidades locais, especialmente quanto à disponibilidade dos medicamentos para a população<sup>1</sup>, e foi assim que o médico da

unidade procedeu. Outros corticosteroides inalados e broncodilatadores de ação prolongada estão disponíveis no sistema público de saúde brasileiro apenas para pacientes em seguimento na atenção especializada (fazem parte do componente especializado da Assistência Farmacêutica no SUS). Uma nova publicação da Iniciativa Global contra a Asma, dirigida especificamente para a atenção primária à saúde e de acesso livre, acaba de ser disponibilizada<sup>2</sup>.

Além disto, o jovem paciente foi encaminhado para as especialidades de Alergia e Pneumologia para realização de exames específicos (hierarquização e integralidade do cuidado) porque alguns exames especializados não estão disponíveis para a APS no Brasil.

Ao final do atendimento, o jovem recebeu o plano escrito orientando como proceder em caso de exacerbações. A partir daquele momento seria acompanhado por todas as suas necessidades em saúde naquela unidade (adscrição e longitudinalidade do cuidado), inclusive a reavaliação do quadro atual após 7 dias do início dos medicamentos prescritos. Embora seja um relato de caso individual, representa a realidade de milhares de pacientes com asma e outras alergias no Brasil, que têm seu diagnóstico tardio, cuidado fragmentado e aguardam por uma agenda nacional que lhes garanta atenção integral e universal à saúde onde eles estiverem.

### Atenção integral à saúde no Brasil

Durante muitos anos, o acesso aos serviços públicos de assistência à saúde no país era garantido apenas às pessoas que possuíam vínculo trabalhista formal. Para o restante da população a assistência médica acontecia mediante desembolso direto do valor cobrado pelos serviços de saúde particulares ou de forma caritativa, em instituições beneficentes<sup>3</sup>.

Com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) em 1989, serviços e ações curativas, de recuperação, de promoção de saúde e prevenção de agravos passaram a ser disponibilizados indistintamente à população, para atender às necessidades em saúde de acordo com os princípios da universalidade, integralidade e equidade do cuidado<sup>3</sup> (Tabela 1).

Nas últimas décadas, os indicadores de morbimortalidade observados no país modificaram-se substancialmente. Alguns autores atribuem este fenômeno às melhorias nas condições de vida, na qualidade da assistência à saúde e à mudança ace-

lerada no perfil demográfico da população nas últimas décadas. Atualmente, o país vive a sobreposição de eventos epidemiológicos, uma situação complexa caracterizada por:

- metas de controle e redução das doenças infecciosas, da desnutrição e dos problemas ligados à saúde reprodutiva não alcançadas;
- aumento das mortes por causas externas;
- aumento concomitante das principais doenças crônicas e de seus fatores de riscos (tabagismo, o sobrepeso e a obesidade, sedentarismo, o estresse e a alimentação inadequada), gerando uma sobreposição complexa de eventos<sup>4</sup>.

Para lidar com esta tripla carga de doenças, a APS foi definida como o modelo assistencial de saúde no país, e a ESF ficou com a responsabilidade de estruturar a prática da APS no sistema público de saúde, seguindo a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>5</sup>.

Para que os princípios da regionalização e da integralidade do cuidado fossem atendidos, definiu-se que os diferentes componentes do sistema de saúde deveriam ser reorganizados segundo o modelo das Redes de Atenção à Saúde (RAS). Neste modelo, os profissionais de saúde e pacientes, atuam e transitam, respectivamente, por uma rede poliárquica de serviços tendo como coordenadora a APS/ESF, para onde os pacientes deverão retornar para um seguimento continuado e longitudinal<sup>6</sup>.

### Cuidado integral em asma

O Brasil não possui, até o presente momento, uma política nacional voltada especificamente para o enfrentamento da asma. Outras doenças alérgicas como anafilaxia, alergia a fármacos e alimentos, urticária e angioedema também aguardam reconhecimento e recursos.

Nos últimos anos temos presenciado um aumento significativo na prevalência das doenças alérgicas em todo o mundo, gerando grande impacto social, econômico e na qualidade de vida das pessoas. Cerca de 25% da população nos países industrializados apresenta algum tipo de alergia. A rinite alérgica, asma, dermatite atópica, rinosinusite crônica, conjuntivite alérgica e/ou alergia alimentar também têm acometido cada vez mais pessoas nos países de baixa e média renda, como o Brasil, onde as repercussões são ainda maiores pela escassez de

**Tabela 1**

Princípios fundamentais e organizacionais do Sistema Único de Saúde (SUS)

Sistema Único de Saúde (SUS)	Definição	
Princípios fundamentais	Universalidade	Saúde como um direito de todos e garantias de acesso aos serviços e ações em saúde
	Integralidade	Atendimento a todas as necessidades em saúde da população: preventivas, curativas e de reabilitação
	Equidade	Oferta de ações e serviços de acordo com as particularidades de cada comunidade
Princípios organizativos	Regionalização	Distribuição dos serviços e ações no território aproximando-os de quem mais precisa e tornando-os mais eficientes
	Hierarquização	Disponibilização dos serviços em níveis crescentes de complexidade tecnológica de acordo com cada caso
	Descentralização	Redistribuição do poder decisório, recursos e competências entre as três esferas de governo

recursos em geral<sup>7</sup>. Embora as hospitalizações e as taxas de mortalidade estejam diminuindo em algumas regiões do país, dados de um estudo recente mostraram níveis inseguros de controle dos sintomas (12,3%) e de adesão ao tratamento (32%) em pacientes brasileiros com asma<sup>8</sup>.

Mesmo nesta situação de hipossuficiência de recursos, a asma, entre todas as doenças alérgicas é a que vem recebendo mais atenção por parte do poder público por sua alta morbidade e mortalidade, reconhecida como inaceitável nos tempos atuais. Em agosto de 2021, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para asma foi aprovado para regulamentar o acesso aos cuidados de saúde e medicamentos para asma<sup>9</sup>, garantindo diagnóstico e tratamento mais precisos. Recentemente, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), em parceria com o Instituto para Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) elaboraram e implantaram a Linha de Cuidado em Asma com o objetivo de ampliar o acesso, organizar o fluxo de pacientes entre os diferentes pontos de atenção das RAS e melhorar a qualidade da assistência, buscando alcançar o cuidado integral<sup>10</sup>.

Dois marcos legais foram fundamentais para inserir o tratamento da asma no cenário da saúde pública brasileira. A primeira foi a Política Nacional

de Medicamentos do Ministério da Saúde, prevendo o acesso gratuito a alguns medicamentos para asma, como beclometasona, fenoterol e salbutamol. Este plano favoreceu especialmente aqueles com quadros mais leves, que, apesar de apresentarem sintomas menos intensos, exacerbam muito e são internados com a mesma frequência que os pacientes com asma grave<sup>11</sup>, representando o grupo que mais se beneficia do acompanhamento na APS<sup>12</sup>.

O segundo marco foi a portaria ministerial que determinou a criação de diretrizes terapêuticas e protocolos clínicos para asma grave, disponibilizando medicamentos como budesonida, formoterol, fluticasona e salmeterol, favorecendo o tratamento especializado de pacientes com asma grave<sup>13</sup>.

Há pouco mais de uma década, um plano nacional direcionado para o grupo das doenças crônicas<sup>14</sup>, atualizada recentemente para os próximos 8 anos (Plano de DANT 2021–2030), passou a definir ações estratégicas voltadas para as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) prevalentes no país. Estão contempladas no plano as doenças cardiovasculares, câncer, *diabetes mellitus* e as doenças respiratórias crônicas, grupo no qual a asma está inserida, ao lado de outras entidades como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tosse crônica, apneia obstrutiva do sono, dispneia e nódulos pulmonares<sup>15</sup>.

Apesar de ter sido contemplada nas duas versões dos planos, não houve destaque ou priorização da asma, mesmo neste cenário complexo de aumento da prevalência das doenças alérgicas e de asma, importante grupo de doenças crônicas que vêm sendo tratadas de forma fragmentada e desigual<sup>16</sup>.

Há 25 anos foi publicado o “I Consenso Brasileiro de Educação em Asma”, fruto do trabalho conjunto das sociedades de pneumologia, alergia e pediatria. Esta iniciativa representou um importante movimento das especialidades médicas e lançou as bases para a criação de programas para o tratamento da asma, com o objetivo de empoderar os pacientes com informações sobre a asma, orientá-los para o autocuidado e estimular o envolvimento familiar no plano de tratamento; qualificar os profissionais para o manejo adequado da doença; modificar os indicadores de morbimortalidade da asma, respeitando-se aspectos culturais, sociais e econômicos do público-alvo<sup>17</sup>.

Na ocasião, como resultado do esforço conjunto entre os programas recém-criados e as sociedades de especialidades junto ao setor público, foi elaborado o Plano Nacional de Controle da Asma (PNCA) com o objetivo de institucionalizar a assistência aos pacientes com asma, garantindo, assim, o acesso ao cuidado integral e aos medicamentos de forma gratuita e contínua<sup>17</sup>.

O PNCA não foi implantado como se esperava, mas serviu como referência para a criação de mais programas e várias outras iniciativas individuais por todo o país, que passaram a ofertar atenção especializada e de qualidade em asma e também rinite alérgica<sup>18</sup> (Tabela 2).

Ao longo destes anos, algumas iniciativas foram descontinuadas, enquanto outras se fortaleceram e se consolidaram<sup>18</sup>.

Entre tantas iniciativas exitosas, podemos citar três programas que se destacaram por oferecer cuidado qualificado em asma e por modificarem os indicadores de morbimortalidade relacionados à asma em suas regiões de atuação.

O Programa “Criança que Chia” foi desenvolvido em resposta aos resultados de um estudo conduzido nos anos de 1994 e 1995, em Belo Horizonte, que mostrou que 64% das crianças e adolescentes com asma avaliados já haviam sido internados por asma, sendo que 71% destas eram reinternações e 90% frequentavam as unidades de urgência e emergência, 1 a 2 vezes ao mês, por causa dos sintomas. O estudo

também mostrou que a abordagem dos pacientes se limitava ao tratamento farmacológico das exacerbações, predominantemente em nível ambulatorial e hospitalar, à semelhança do que acontecia em outros locais. O custo econômico com a assistência era elevado e crescente, especialmente ao se considerar que os insumos adquiridos eram, em sua maioria, medicamentos destinados ao alívio dos sintomas (broncodilatadores de ação rápida e metilxantinas), ineficazes para o tratamento dos pacientes em longo prazo<sup>19</sup>.

O programa foi viabilizado por meio de um contrato de cooperação técnica entre a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e a Secretaria de Saúde do Município de Belo Horizonte, utilizando da capacidade instalada e recursos da rede pública de saúde.

O Programa teve início no ano de 1996, com o objetivo de oferecer capacitação da equipe de saúde e educação em asma de pacientes e familiares; reorganizar a assistência à criança asmática no sistema público de saúde em todos os níveis de atenção; e disponibilizar medicamentos para tratamento das exacerbações e controle da doença.

O treinamento em serviço dos profissionais das unidades de atenção primária que participaram do programa foi fundamental para modificar o cuidado dispensado aos pacientes de um tratamento focado nas crises agudas para o tratamento anti-inflamatório de longo prazo<sup>20</sup>. A capacitação envolveu pediatras, médicos generalistas, profissionais da enfermagem e farmacêuticos, e teve como base o documento da *Global Initiative for Asthma* (GINA) de 1995.

Dois centros de referência de atenção especializada em pneumologia pediátrica foram criados. O público inicialmente assistido foi o de crianças menores de 5 anos, por serem o grupo de maior risco para internação, segundo dados dos estudos. As crianças maiores de 5 anos e os adolescentes foram encaminhados para os centros de referência, e posteriormente passaram a fazer acompanhamento nas unidades de atenção primária. As ações de educação em saúde envolveram a equipe de saúde, pacientes e familiares<sup>21</sup>.

A vinculação do paciente a uma unidade de atenção primária era considerada ponto essencial para a continuidade das atividades educativas que abordavam tópicos importantes, como adesão, controle ambiental e da exposição a alérgenos, incentivo às atividades físicas, reconhecimento das agudizações e sinais de agravamento.

**Tabela 2**

Experiências de sucesso em asma no Brasil

Programas de asma no Brasil				
Programa	Ano	Local	Objetivos	Financiamento
Programa Criança que Chia*	1996	Belo Horizonte (MG)	Capacitação da equipe. Educação em asma. Sistematizar o cuidado. Acesso gratuito a medicamentos	Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Financiamento público: utilização da rede pública das esferas municipal e estadual de Saúde, Plano de Nacional de Medicamentos - SUS
Programa de Atenção Integral à Criança Asmática – PROAICA	1996	Fortaleza (CE)	Capacitação e qualificação da assistência. Educação em saúde. Pesquisa	Financiamento público: utilização da rede pública das esferas municipal e estadual de Saúde, Plano de Nacional de Medicamentos - SUS
Programa de Assistência ao Paciente com Asma – PAPA	1996	São Luís (MA)	Criar centro de referência em asma. Educação em saúde. Qualificação profissional	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Programa Crescendo com Saúde – Infecções e Alergias Respiratórias	2000	Curitiba (PR)	Organizar fluxos assistenciais. Medicamentos gratuitos. Qualificação profissional. Reduzir morbimortalidade	Rede pública municipal. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Hospital Infantil Pequeno Príncipe
De volta para Casa & Asma	2001	Porto Alegre (RS)	Capacitação e educação permanente. Diretrizes e fluxogramas para diagnóstico e tratamento. Redução das internações por asma	Financiamento público: utilização da rede pública das esferas municipal e estadual de Saúde, Plano Nacional de Medicamentos - SUS
Programa de Atendimento ao Paciente Asmático do Distrito Federal	2001	Brasília (DF)	Educação em asma. Medicamentos gratuitos. Capacitação profissional	Financiamento público: utilização da rede pública das esferas municipal e estadual de Saúde, Plano de Nacional de Medicamentos - SUS
Programa Respira Londrina	2002	Londrina (PR)	Educação permanente. Busca ativa. Diagnóstico e tratamentos oportunos. Medicamentos gratuitos. Cuidado integral	Financiamento público: utilização da rede pública das esferas municipal e estadual de Saúde, Plano de Nacional de Medicamentos - SUS

**Tabela 2** (continuação)

Experiências de sucesso em asma no Brasil

Programas de asma no Brasil				
Programa	Ano	Local	Objetivos	Financiamento
Programa de Controle da Asma na Bahia – ProAR*	2003	Salvador e Feira de Santana (BA)	Assistência integral. Medicamentos gratuitos. Criação de centro de referência em asma grave. Educação em saúde. Qualificação profissional	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB). Financiamento público: utilização da rede pública das esferas municipal e estadual de Saúde, Plano de Nacional de Medicamentos - SUS
Programa de Controle da Asma – CATAVENTO	2003	Goiânia (GO)	Educação permanente. Busca ativa de pacientes. Medicamentos gratuitos. Qualificação da assistência. Conhecer e melhorar os indicadores epidemiológicos locais	Financiamento público: utilização da rede pública das esferas municipal e estadual de Saúde, Plano Nacional de Medicamentos - SUS
Programa de controle de Asma – Respira Niterói	2003	Niterói (RJ)	Diagnóstico e tratamento. Assistência integral. Conscientização da gestão pública. Melhorar os indicadores epidemiológicos locais	Financiamento público: utilização da rede pública das esferas municipal e estadual de Saúde, Plano de Nacional de Medicamentos - SUS
Plano de Atenção ao paciente com asma e rinite do Município do Rio de Janeiro – RespiraRio	2004	Rio de Janeiro (RJ)	Reduzir morbimortalidade. Capacitação profissional. Educação permanente. Criação de polos de asma. Garantir acesso a medicamentos e testes diagnósticos. Aperfeiçoar sistema de informação	Financiamento público: utilização da rede pública das esferas municipal e estadual de Saúde, Plano de Nacional de Medicamentos - SUS
Programa CreAs – Controle de Rinite e Asma da Santa Casa de Misericórdia	2006	Vitória (ES)	Constituir centro de referência. Educação em saúde. Educação permanente. Pesquisar e controlar comorbidades	Financiamento público: Prefeitura Municipal. Hospital Escola da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAM)
Programa Infantil de Prevenção de Asma (PIPA)	2012	Uruguaiana (RS)	Reduzir a morbidade e a mortalidade por asma em crianças	Financiamento público: SMS, Prefeitura Municipal

Como resultado do programa foram relatados maior segurança para prescrever e utilizar os corticosteroides inalatórios, maior sensibilidade das equipes para assistir os pacientes, e maior segurança dos profissionais médicos para diagnosticar e tratar adequadamente a doença. Também foi observado incremento nas prescrições de corticosteroides inalados, no uso de broncodilatador aerossol com espaçador, e na redução de 79% das taxas de internação nos anos seguintes ao início do programa<sup>22</sup>.

Em artigo publicado após 10 anos da implantação do “Criança que Chia”, os autores discutem o impacto positivo nos indicadores epidemiológicos locais, na qualidade de vida, na qualidade da assistência prestada aos pacientes e na geração de conhecimentos científicos inéditos<sup>23</sup>.

Destacaram como desafios encontrados ao longo deste tempo, a baixa adesão ao programa (50 a 60% das crianças), o que pode ter afetado os resultados observados com relação ao controle da asma, problema relatado também em outros locais; a parceria entre o município e a universidade que depende, em princípio, da vontade e interesse de seus respectivos gestores, o que pode em algum momento dificultar a continuidade do programa; o aumento da cobertura da Estratégia de Saúde da Família, que representa a estratégia de APS no país que, ao mesmo tempo que favorece o acesso a cuidados em saúde, possui profissionais com pouca qualificação para diagnosticar e tratar asma; e falta de acesso a corticosteroides mais potentes na APS para tratar casos mais complexos<sup>23</sup>.

O Programa de Controle da Asma na Bahia (ProAR) é outro exemplo de sucesso, que mudou a realidade dos pacientes com asma grave e os indicadores epidemiológicos relacionados à doença nas cidades de Salvador e Feira de Santana.

O ProAR é um programa de ensino, pesquisa e assistência especializada, multi-institucional, baseado no PCNA, coordenado pela Universidade Federal da Bahia, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) e operacionalizado com o apoio e colaboração dos setores públicos municipal (Salvador) e estadual (Bahia)<sup>24</sup>.

O programa foi implantado em 2003 como um centro de referência em asma grave para os pacientes oriundos da Atenção Primária da cidade de Salvador, Feira de Santana e região, no Estado da Bahia. A iniciativa surgiu da necessidade de abordagem adequada e acompanhamento especializado para

pacientes com as formas mais graves da asma, a maioria sem acesso ao tratamento anti-inflamatório de longo prazo<sup>24,25</sup>.

As principais metas do programa foram disponibilizar assistência integral ao paciente com asma no sistema público de saúde; ofertar gratuitamente medicamentos para asma; estruturar ambulatórios de referência para os casos graves e capacitar as equipes de atenção primária para o cuidado dos pacientes com as formas leves e moderadas da doença.

Já nos primeiros anos do programa, quatro centros de referência em Salvador e um em Feira de Santana foram constituídos, ampliando o acesso à atenção especializada em asma. Após a implantação do ProAR, observou-se redução em 85% nos atendimentos de urgência, e 90% nas internações nos serviços da rede pública dos municípios; absenteísmo escolar e laboral 86% menor, e diminuição em 67% da necessidade de uso de corticosteroide oral pela população assistida<sup>26</sup>.

Com relação aos custos diretos e indiretos com a doença para as famílias, observou-se redução de 50% no tempo gasto com deslocamentos, 59% no tempo gasto em salas de espera por causa da asma, e 80% no absenteísmo escolar. Os medicamentos eram os itens que mais pesavam no orçamento familiar e, após o programa, verificou-se uma redução de 37,5% para 4,5% do comprometimento da renda com a asma. Como consequência, observou-se aumento de 10% na renda familiar média e redução dos custos com o tratamento em 86,3%, gerando um incremento anual médio na renda familiar de 50% com relação à renda anterior ao programa<sup>27</sup>.

Também foram identificadas reduções importantes nos custos com internações, UTI e visitas à emergência, mesmo considerando o aumento dos gastos do setor público com medicamentos inalatórios, exames complementares e consultas<sup>28</sup>.

A atuação do programa desde sua implantação produziu dados que deram suporte a vários estudos, gerando o conhecimento específico de grande relevância. Um dos estudos foi a comparação de características demográficas, clínicas e de função pulmonar entre duas coortes de adultos com asma grave – a coorte brasileira do ProAR e uma coorte europeia formada a partir de um consórcio entre instituições acadêmicas, indústria farmacêutica e organizações de pacientes (U-BIOPRED) e controles com asma leve/moderada brasileiros e oriundos de 11 países europeus. Os resultados mostraram que, apesar de

algumas diferenças, semelhanças fenotípicas referendam a asma como entidade nosológica, o que permite, entre outras coisas, estudos de cooperação entre grupos de vários lugares em busca de respostas para questões importantes como a variabilidade fenotípica da asma e de resposta aos tratamentos<sup>29</sup>.

Outro, entre tantos estudos, realizado com a coorte de pacientes com asma grave do ProAr, mostrou que pacientes com asma apresentam 53% mais chance de apresentar depressão, possivelmente pela qualidade de vida afetada por exacerbações frequentes e sintomas que chegam a ser incapacitantes. Neste estudo, os autores discutem ainda que a asma pode constituir um evento adverso negativo na vida, induzindo sofrimento e estresse (físico e mental). O estresse psicológico poderia levar a aumento de marcadores pró-inflamatórios, que poderia ser a base da relação entre asma e depressão<sup>30</sup>.

O Programa Infantil de Prevenção à Asma (PIPA), criado em 2012 no município de Uruguaiana/RS, é outro exemplo bem-sucedido que partiu da iniciativa individual e que, posteriormente, foi incorporado como programa municipal, garantindo que suas ações fossem estendidas a todo o município de forma continuada. Com o objetivo de reduzir a morbimortalidade, foi decisivo para melhorar a abordagem, os indicadores epidemiológicos e a qualidade de vida de crianças e adolescentes com asma na região<sup>31</sup>.

### Onde estamos neste momento?

Segundo a OMS, 400 milhões de pessoas no mundo não têm acesso a cuidados de saúde essenciais. Embora já seja possível observar avanços significativos nas condições de saúde e qualidade de vida das pessoas, as melhorias ainda são distribuídas de forma desigual, considerando-se diferentes países e diferentes regiões de um mesmo país. Em alguns locais, os sistemas de saúde são frágeis e pouco integrados, faltam recursos e profissionais de saúde, e o cuidado oferecido é fragmentado e de baixa qualidade<sup>32</sup>.

Acredita-se que serviços de saúde integrados, com abordagem continuada e centrada nas pessoas seja o caminho para se obter mais qualidade nos cuidados em saúde, mais resolutividade e maior satisfação do usuário, com otimização de recursos<sup>32,33</sup>.

A aproximação da Atenção Especializada, de nível secundário e terciário, com a Atenção Primária é a base dos cuidados integrados em saúde (“cuidado integrado”, “cuidado compartilhado” e “cuidado colaborativo”), que se dá pelo conhecimento das rotinas

dos profissionais e maior envolvimento das equipes e serviços de saúde dos diferentes níveis de atenção<sup>34</sup>. Outras experiências de aproximação visando melhorar o manejo da asma mostram resultados positivos<sup>35</sup>, assim como experiências em outras áreas como saúde mental<sup>36</sup> e oftalmologia<sup>37</sup>.

No Brasil, a Atenção Especializada Secundária (AES), importante componente do sistema de saúde, tem se mostrado como o nível mais frágil, por sua desarticulação e sobrecarga, dificultando a organização da Atenção à Saúde segundo a lógica das RAS<sup>5</sup>. Alguns aspectos da organização das redes de atenção, envolvendo especialmente a APS e a AES têm sido alvo de discussões frequentes. Têm sido apontados como pontos críticos para a estruturação adequada de RAS os seguintes fatores:

1. falta de entendimento do modo de funcionamento das Redes de Atenção à Saúde e o papel de cada componente na sua organização;
2. falta de coordenação da RAS que, por definição, deve estar a cargo da APS;
3. falta de sistema de referenciamento baseado em classificação de risco, partindo da APS, garantindo equidade do cuidado;
4. falta de equipes multiprofissionais qualificadas para o cuidado integral e integrado à saúde dos usuários nas AES;
5. serviços diagnósticos ofertados fora da lógica de custo-efetividade, com indicações não baseadas em evidências científicas comprovadas e acesso não priorizado segundo o risco.

Ampliando o olhar para o que acontece além das fronteiras nacionais, é possível observar que questões relacionadas ao subdiagnóstico e manejo subótimo da asma, como relatado no caso ilustrativo deste artigo, também são encontradas em outros países, especialmente naqueles com limitações de recursos destinados à saúde. Em um estudo realizado no Vietnã, os pesquisadores propuseram um algoritmo baseado em diagnóstico sindrômico para a abordagem de queixas respiratórias nas unidades de saúde e observaram maior padronização diagnóstica e esquemas terapêuticos mais adequados e iniciados em tempo oportuno<sup>38</sup>.

Talvez um esforço internacional conjunto em defesa de maior conscientização e priorização da asma e outras doenças alérgicas no cenário da saúde pública possa modificar globalmente o cenário atual e a realidade dos pacientes.

## Considerações finais

O Brasil ainda não dispõe de políticas públicas de âmbito nacional voltadas especificamente para o público com doenças alérgicas e asma. Os avanços e benefícios obtidos até o presente momento são oriundos das várias experiências individuais que mudaram a realidade de milhares de pacientes e os indicadores epidemiológicos locais da asma. Os pioneiros atuaram como modelos que foram reproduzidos e adaptados, alcançando mais pessoas e potencializando os resultados.

Mesmo reconhecendo o papel inestimável destas iniciativas como alternativas para o acesso à atenção de qualidade em asma, uma crítica que surge à não implantação de um plano como política de estado, é a distribuição heterogênea de programas independentes pelo país, contrariando os princípios da equidade e integralidade dos cuidados em saúde, princípios fundamentais do Sistema Único de Saúde.

Compreender o funcionamento do sistema de saúde brasileiro, sua organização e o papel de cada ponto de serviço dentro da RAS são ações fundamentais para que possamos identificar fragilidades e trabalhar soluções. Uma maior aproximação dos níveis de atenção é a base para que as diferentes estratégias, como diagnósticos e tratamentos baseados em evidências científicas, classificação de risco e regulação do fluxo de pacientes dentro da RAS, sejam adaptadas e aplicadas em prol da melhoria da qualidade da assistência, condições de saúde e qualidade de vida da população. A qualificação dos diferentes atores de cada nível de atenção pode ser o ponto de partida para a mudança pretendida. Importante ressaltar que não só APS necessita de capacitação adequada. Cada nível de atenção à saúde precisa se inteirar das competências e atribuições de todos os outros, para que as ações transcorram em clima de cooperação solidária, em benefício do usuário que busca o sistema de saúde.

## Referências

- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2023 Feb 8;33(1):7.
- Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet LP, Brightling C, Buhl R, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *Prim Care Respir Med.* 2023;33(7).
- Souza RR. O Sistema Público de Saúde Brasileiro. Brasília: Brasil, Ministério da Saúde; 2022. p. 44. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema\\_saude.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_saude.pdf).
- Malta DC, de Azeredo Passos VM, Machado ÍE, Marinho Souza MF, Ribeiro ALP. The GBD Brazil network: better information for health policy decision-making in Brazil. *Popul Health Metr.* 2020;18(Suppl 1):23.
- Pan American Health Organization, World Health Organization. 44th Directing Council. 55th Session of the Regional Committee. 2003.
- Mendes EV. As redes de atenção à saúde. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2011. p. 549.
- Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, Bateman ED, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet.* 2021;397(10277):928-40.
- Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma.* 2019;56(3):244-51.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 14, de 24 de agosto de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Linha de Cuidado em Asma (Internet). Atualização 14/02/2022. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/asma/servico-de-atendimento-movei/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Relatórios Técnicos Institucionais: Política Nacional de Medicamentos. *Rev Saúde Pública.* 2000;34(2).
- Ponte EV, Souza-Machado A. Severe asthma in Brazil: from diagnosis to treatment. *J Bras Pneumol.* 2021;47(6):e20210386.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.318, de 23 de Julho de 2002. Política de Medicamentos.
- Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Ação Estratégico para o Enfrentamento das Doenças Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022 (Plano de DCNT 2011-2022).
- Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Ações Estratégicas para o Combate às Doenças Crônicas e Doenças Não Transmissíveis no Brasil 2021-2030 (Plano de DANT 2022-2030).
- Serpa FS, Mello LM, Souza PS, Chiabai J, Silva EC, Mello YAM, et al. Assistência a pacientes com doenças imunoalérgicas no Sistema Único de Saúde brasileiro - Carta de São Paulo. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6(4):427-31.
- Fernandes ALG, Cabral ALB, Faresin SM. I Consenso Brasileiro de Educação em Asma Plano de Educação e Controle da Asma. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol.* 1996;22(Supl 1):S1-S24.
- Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T, Talhari MA. Redução do número de internações hospitalares por asma após a implantação de programa multiprofissional de controle da asma na cidade de Londrina. *J Bras Pneumol.* 2008;34(9):639-45.
- Lasmar LMLB, Fontes MJF, Guerra HL, Jentzsch NS. Perfil da Assistência Pública à criança e ao adolescente asmático. *Rev Med Minas Gerais.* 2000;10:208-12.
- Fontes MJF. Síndrome sibilante e asma: proposta de tratamento em crianças e adolescentes através da parceria SUS/UFMG [tese]. Belo Horizonte: UFMG; 2002.
- Camargos PAM. In: Menna Barreto SS, Cruz AA, ed. Asma, um grande desafio (2004). São Paulo: Ateneu. p. 343-57.
- Fontes MJF, Afonso AGA, Calazans GMC, Andrade CR, Lasmar LMLB, Nader CMFF, et al. Impacto de um programa de manejo da asma sobre as hospitalizações e os atendimentos de urgência. *J Pediatr (Rio J.).* 2011;87(5):412-8.
- Lasmar LMLB. In: Cerci Neto A, org. Asma em Saúde Pública (2006). São Paulo: Manole. p. 93-102.

24. Ponte EV, Souza-Machado A, Franco RA, Sarkis V, Shah K, Souza-Machado C, et al. Programa de Controle da asma e da rinite alérgica na Bahia (ProAR) - Um modelo de integração entre assistência, ensino e pesquisa. *Rev Baiana saúde pública*. 2004;28(1):124-32.
25. Brandão H, Silva Junior I, Neves Neto J, Amaral D, Cruz C, Souza-Machado A, et al. Impacto do Programa para o Controle da Asma e da Rinite (Proar) de Feira de Santana, Bahia. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008;78 (Supl 2):64-8.
26. Ponte EV, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):15-19.
27. Franco R, Santos AC, Nascimento HF, Souza-Machado C, Ponte EV, Souza-Machado A, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. *BMC Public Health*. 2007; 7(82):1-8.
28. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Cruz AA. Impacto do Proar (Programa para o Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia) sobre a utilização de recursos de saúde, custos e morbi-mortalidade por asma em Salvador. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008;78 (Supl 2):59-63.
29. Cruz AA, Riley JH, Bansal AT, Ponte EV, Souza-Machado A, Almeida PCA, et al. Asthma similarities across ProAR (Brazil) and U-BIOPRED (Europe) adult cohorts of contrasting locations, ethnicity and socioeconomic status. *Respir Med*. 2020;161:105817.
30. Vázquez VS, de Lima VB, de Mello LM, Duarte DCB, de Oliveira TDS, Cruz AA. Depression, suicidal motivation and suicidal ideation among individuals with asthma: a cross-sectional study. *Journal of thoracic disease*. 2021;13(10): 6082.
31. Urrutia-Pereira M, Avila A, Solé D. Programa Infantil de Prevenção de Asma: um programa de atenção especializada a crianças com sibilância/asma. *J Bras Pneumol*. 2016;42(1):42-7.
32. World Health Organization. Framework on integrated, people-centred health services (IPCHS). Report by the Secretariat. WHO; 2016. p. 12.
33. World Health Organization. Continuity and coordination of care: a practice brief to support implementation of the WHO Framework on integrated people-centred health services. WHO; 2018. p. 76.
34. Satylganova A. Integrated care models: an overview. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. p. 43.
35. Melo J, Moreno A, Ferriani V, Araujo AC, Vianna E, Borges M, et al. University and public health system partnership: A real-life intervention to improve asthma management. *J Asthma*. 2017;54(4):411-8.
36. Moscovici L, Balco EM, Degani NC, Bolsoni LM, Marques JMA, Zuardi AW. Associations between primary health care strategies and outcomes of mental disorders. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(4):360-6.
37. Cade F, Furtado JM, Vicente LM, Takaki E, Rodrigues MLV, Rocha EM, et al. Collaborative care model in community eye health: benefits to Family Health teams. *Educ Prim Care*. 2017;28(5):301-2.
38. Huang WC, Fox GJ, Pham NY, Nguyen TA, Vu VG, Ngo QC, et al. A syndromic approach to assess diagnosis and management of patients presenting with respiratory symptoms to healthcare facilities in Vietnam. *ERJ Open Res*. 2021;7(1):00572-2020.

---

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

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

# Distúrbios do olfato, uma revisão narrativa do diagnóstico ao tratamento

*Olfactory dysfunction: a narrative review from diagnosis to treatment*

Laís Lourenção Garcia da Cunha<sup>1</sup>, Sarah Aguiar Nunes<sup>1</sup>, Adriana Pitchon<sup>1</sup>,  
Andressa Mariane da Silva<sup>1</sup>, Jorge Kalil<sup>1</sup>, Clóvis Eduardo Santos Galvão<sup>1</sup>,  
Fábio Fernandes Morato Castro<sup>1</sup>

## RESUMO

Os distúrbios do olfato (DO) impactam de forma significativa na qualidade de vida dos indivíduos, e o conhecimento teórico a respeito do assunto deve ser de domínio dos alergologistas e imunologistas clínicos, possibilitando, assim, o seu diagnóstico e implementação de intervenções. Suas causas podem ser variadas, entre elas estão: rinite alérgica, rinossinusite crônica com ou sem pólipos, infecções de vias aéreas superiores, exposição a substâncias químicas, doenças neurológicas, drogas, traumas e o próprio envelhecimento. O olfato pode ser avaliado e mensurado através de testes com metodologias diferentes, cujo objetivo é avaliar parâmetros como a identificação de odores, limiar e discriminação olfativa. Esses testes são de fundamental importância para caracterizar objetivamente a queixa do paciente, como também avaliar o olfato antes e após determinada aplicação terapêutica. O tratamento das desordens olfativas é baseado em sua etiologia, portanto determinar a sua causa é indispensável para uma melhor eficácia no manejo. Entre as principais opções estão os corticoides tópicos, com impacto significativo nos pacientes com doença sinusal associada, treinamento olfatório e outras intervenções como ômega 3, vitamina A intranasal, e terapias que ainda requerem mais estudos.

**Descritores:** Rinite, transtornos do olfato, sinusite, anosmia, COVID-19.

## ABSTRACT

Olfactory dysfunction significantly impacts quality of life, and allergists and clinical immunologists must be informed about it for diagnostic and interventional purposes. The causes are varied: allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis with or without polyps, upper airway infections, exposure to chemicals, neurological diseases, drugs, trauma, and aging itself. Olfactory function can be evaluated and measured by several tests that use different methodologies to evaluate and identify odors, olfactory threshold, and olfactory discrimination. These tests are fundamental for objectively characterizing patient complaints and evaluating olfactory function before and after therapeutic interventions. Olfactory disorders are treated according to their etiology, so determining their cause is a major factor in treatment efficacy. The main options include topical corticosteroids, which have a significant impact on patients with sinus disease, olfactory training, other therapies (such as omega 3 and intranasal vitamin A), in addition to therapies that require further research.

**Keywords:** Rhinitis, olfactory dysfunction, anosmia, sinusitis, COVID-19.

## Introdução

Durante a pandemia de SARS-CoV-2, observou-se como sintoma frequente dessa doença o distúrbio olfatório e gustativo. Cerca de 30% dos infectados apresentou algum nível de déficit do olfato<sup>1,2</sup>. Dessa forma, um sintoma até então pouco valorizado, ga-

nhou evidência tanto em estudos clínicos, como no dia a dia dos consultórios médicos.

Dentre as diferentes e importantes funções do olfato no ser humano, ele desempenha grande papel social, sendo responsável por prover informações

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

acerca do meio em que estamos envolvidos. A diminuição ou ausência de olfato interfere de forma significativa em vários aspectos pessoais e sociais, com conseqüente queda da qualidade de vida. Como exemplos, podemos citar: a alteração do paladar, perda do prazer ao comer, perda de peso, ingestão de alimentos deteriorados, dificuldade em reconhecer a inalação de substâncias químicas tóxicas, e até mesmo interferir nas relações interpessoais<sup>3,4</sup>.

Dentre as afecções nasossinusais mais comuns atendidas para o especialista em alergologia e imunologia clínica está a rinite alérgica (RA), afetando cerca de 10 a 25% da população mundial. Apesar dos sintomas mais comuns, como obstrução nasal, rinorreia, espirros e prurido serem bem reconhecidos e abordados na prática clínica, os distúrbios do olfato (DO) e do paladar também podem estar presentes nesses pacientes, em uma prevalência estimada em 23% e 31%<sup>5,6</sup>.

Dessa maneira, o objetivo desse artigo é revisar a fisiopatologia do olfato, causas, ferramentas diagnósticas e tratamentos dos distúrbios olfativos.

## Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura. Foi realizada entre os meses de maio a agosto de 2022 uma pesquisa por estudos que abrangessem os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): rinite, sinusite, COVID-19, transtornos do olfato, sinusite e anosmia, nas seguintes bases eletrônicas: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Foram incluídos artigos disponibilizados na íntegra, nos últimos 20 anos (2002 a 2022), excetuando apenas dois artigos publicados em 1982 e 1997, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os títulos e resumos das publicações foram revisados e analisados, sendo incluídos preferencialmente revisões sistemáticas, metanálises e estudos randomizados e controlados. Após leitura dos resumos, 45 estudos foram elegíveis e lidos na íntegra e analisados de acordo com o objetivo de realizar uma revisão narrativa sobre disfunções olfatórias, desses, 35 foram utilizados para elaboração do texto. Foi utilizado também um capítulo de livro relacionado ao tema.

## Fisiopatologia

A função olfatória adequada depende de vários fatores, como o estímulo apropriado aos receptores presentes na mucosa nasal, sua transmissão neural, recepção e processamento da informação pelo bulbo olfatório, córtex olfatório e componentes do sistema límbico<sup>7</sup>.

A mucosa olfatória é localizada na região superior da cavidade nasal, revestindo parte do septo, placa cribiforme e corneto superior, medindo cerca de 2 cm<sup>2</sup> e usualmente recoberta por muco. O epitélio pseudoestratificado colunar é formado por quatro tipos celulares principais<sup>4,7,8</sup>, conforme descrito a seguir.

- *Neurônios sensoriais olfatórios (NOS)*: células bipolares que comunicam a superfície epitelial com o bulbo olfatório.
- *Células de sustentação*: responsáveis por fornecer suporte para os neurônios sensoriais e por processos de desintoxicação e fagocitose de substâncias às quais o epitélio olfatório é exposto.
- *Células da camada basal*: pequenas células responsáveis por manter o equilíbrio entre a apoptose e a neogênese por meio da sua diferenciação para substituir os NOS ou células de sustentação injuriadas.
- *Células microvilares*: função ainda desconhecida.

O caminho percorrido pelo estímulo gerado pelo odor faz parte do paleocórtex, a parte mais antiga do cérebro, desencadeando emoções e gerando memórias. A percepção olfatória é influenciada pela emoção, sendo que os odores desagradáveis, em uma forma de provocar o sentido de “alerta/perigo”, são percebidos mais rapidamente do que os agradáveis, gerando, inclusive, aceleração da frequência cardíaca<sup>4</sup>.

## Distúrbios do olfato

Os distúrbios do olfato podem ser divididos em distúrbios quantitativos e qualitativos.

Os quantitativos são a hiposmia, caracterizada pela redução da função olfatória, e a anosmia, que é a sua ausência. Os distúrbios qualitativos, por sua vez, são subdivididos em parosmia, que é a distorção da percepção de um odor na presença do mesmo, e em fantosmia, que é a percepção de um odor na ausência de uma fonte de odor (Tabela 1)<sup>4</sup>.

**Tabela 1**

Classificação dos distúrbios olfatórios

Distúrbios olfatórios	
Quantitativos	Qualitativos
Hiposmia	Parosmia
Anosmia	Fantosmia

### Causas de disfunção do olfato

A exposição a substâncias químicas, à poluição, doenças neurológicas, drogas, traumas, envelhecimento e distúrbios nutricionais podem ser causas de desordens do olfato (Tabela 2). No entanto, dois terços das DO são causadas por infecções do trato respiratório superior ou doenças dos seios paranasais.

### Rinite

Atualmente, pouco se sabe sobre as alterações do olfato na rinite, em especial na rinite alérgica (RA). Admite-se que seja um mecanismo misto envolvendo alterações inflamatórias e físicas<sup>9</sup>.

Dentre as alterações inflamatórias, Guilemany e cols. identificaram a presença de dois importantes marcadores: eosinofilia periférica e proteína catiônica

**Tabela 2**

Causas dos distúrbios olfatórios

Agentes químicos
Poluição
Doenças neurológicas
Drogas
Distúrbios nutricionais
Infecções do trato respiratório superior
Doenças nasossinusais
Traumas
Tumores
Envelhecimento
Síndrome de Kallmann

eosinofílica (ECP) na mucosa nasal. Além disso, esse estudo mostrou correlação entre o olfato e a persistência da exposição ao alérgeno: na rinite alérgica perene, na qual há contínua exposição aos ácaros, ocorreria a hiposmia também contínua; enquanto que nos pacientes com rinite alérgica sazonal, no caso do estudo ao pólen, ocorreria a hiposmia apenas durante a exposição natural aos polens.

A justificativa para essa notável observação seria a de que a fase tardia da reação alérgica é caracterizada pela presença de granulócitos eosinofílicos, alterações humorais e celulares na mucosa nasal, e foi mais observada em pacientes com rinite alérgica perene do que na rinite sazonal. Devido a essa inflamação crônica, infere-se que haja uma redução do fluxo de informações nos receptores olfativos, e consequentemente um prejuízo na detecção do olfato. Sendo assim, o tipo de exposição ao alérgeno e a duração da inflamação desencadeiam diferentes mecanismos de DO<sup>1</sup>. Passali FM e cols., além de reforçarem esse mecanismo, correlacionaram a presença de DO à maior gravidade na rinite alérgica do que em outras rinites não alérgicas<sup>9,10</sup>.

Outro estudo analisou o epitélio da mucosa nasal de camundongos com rinite alérgica sensibilizados a fungos e expostos cronicamente a esse alérgeno. Observou-se um afinamento importante do epitélio olfativo, além da presença de marcadores apoptóticos e numerosos infiltrados eosinofílicos. Especula-se que a morte celular é mediada pelos marcadores de Necrose Tumoral (TNF) e Interferon, com base na mesma fisiopatologia da asma. Nesse modelo, o aumento do TNF esteve associado diretamente com a apoptose neuronal olfativa<sup>11</sup>.

Além disso, acredita-se que o mecanismo físico também desempenhe um importante papel, visto que a obstrução nasal contribui para o bloqueio no transporte de partículas de odor para o epitélio olfatório<sup>9</sup>. A obstrução nasal ocorre principalmente pela hipertrofia da mucosa dos cornetos inferiores, médios e/ou superiores, ou por meio da formação de pólipos em decorrência de um processo degenerativo provocados pela RA mal controlada<sup>12</sup>.

### Rinossinusite crônica

A rinossinusite crônica (RSC) é caracterizada como inflamação da mucosa e dos seios paranasais por mais de 12 semanas, e está presente em 10% dos adultos na Europa e Estados Unidos (EUA). No Brasil, há uma prevalência de 5,5%.

A sintomatologia se manifesta por meio de dor facial, secreção nasal, congestão, hiposmia ou anosmia. A alteração do olfato é encontrada em 30,0-78,2% dos pacientes, variando de acordo com a idade, sexo ou presença de pólipos<sup>13</sup>.

Existem dois principais fenótipos dessa doença: a rinosinusite com polipose nasal (RSCcPN), e sem polipose nasal (RSCsPN)<sup>13</sup>.

A fisiopatologia da RSC vai muito além do prejuízo na ventilação e drenagem das cavidades sinusais. Atualmente, existe um conceito direcionado para imunologia da mucosa nasossinusal e o desvio para assinaturas inflamatórias (tipo 1, 2 e/ou 3), nas quais cada uma determinará o endótipo da RSC, assim como a gravidade da doença, prognóstico e resposta ao tratamento<sup>13</sup>.

Em estudo realizado por Soler ZM e cols., avaliou-se a presença de proteínas inflamatórias coletadas no muco da fenda olfativa em pacientes com RSCcPN e RSCsPN. A alteração do olfato nesses pacientes foi documentada por meio do método *Sniffin's Sticks test*. Não foi observada diferença entre os grupos RSCcPN e RSCsPN em relação aos fatores de risco que interferem no olfato (idade, sexo, asma, rinite alérgica, *diabetes mellitus*, depressão e tabagismo), porém foi observada relação inversa entre a medição objetiva do olfato e as quimiocinas: CCL2 e CCL3, citocinas: IL5, IL6, IL13, IL10, IL9 e IL23 e IgE total. Ao contrário desse cenário, níveis elevados de VEGF-A e CXCL5 foram associados à melhor desempenho olfativo. Todas essas proteínas estavam aumentadas numa maior frequência no grupo com RSCcPN, exceto a VEGF-A<sup>14</sup>. Isso justificaria porque pacientes com RSCcPN apresentam pior desempenho do olfato.

Além da análise histológica, esse estudo também correlacionou o grau de opacificação da fossa olfatória na tomografia computadorizada e observou-se que quanto maior o grau de opacificação, maior a presença das proteínas prejudiciais ao olfato<sup>14</sup>. Além disso, sabe-se que a RSCcPN possui o agravante da obstrução mecânica do epitélio olfativo pela presença de pólipos, e dessa forma, os pacientes apresentam significativo comprometimento do olfato, se comparados com os pacientes com RSCsPN. E, dentre o grupo das RSCcPN, destaca-se a doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA), na qual o comprometimento do olfato ocorre em uma frequência de até 72%, com importante impacto na qualidade de vida<sup>14</sup>.

### **Infecções das vias aéreas superiores**

Responsável por 18-45% dos casos de disfunção olfatória, pode ocorrer de forma insidiosa e mais frequente em mulheres, na faixa etária dos 40-50 anos, após infecções por vírus respiratórios como rinovírus, adenovírus, coronavírus e outros. Geralmente, os sintomas melhoram espontaneamente até o terceiro mês após a infecção<sup>15</sup>.

A pandemia de COVID-19 trouxe um aumento do número de casos e ressaltou a importância dessa causa. Especula-se que no ano de 2020, 35-85% dos pacientes com COVID-19 apresentaram disfunção do olfato, e destes, 10-17% não melhoraram espontaneamente. Os pacientes apresentavam início súbito e alteração do paladar/gustação, diferentemente das DO causadas por outros vírus<sup>15</sup>. O mecanismo de ação ainda é incerto, envolvendo aspectos físicos, o edema da mucosa e presença de muco reduzindo a chegada das partículas odoríferas até a fenda olfatória. Além disso, o aspecto inflamatório da infecção por SARS-CoV-2, a liberação de mediadores como TNF-alfa, IL1-alfa e IL1-beta, o neurotropismo e acometimento das células de sustentação do epitélio olfativo, podem também justificar a súbita evolução clínica e pior prognóstico do SARS-CoV-2 frente a outros vírus respiratórios<sup>15,16</sup>.

### **Traumas**

Pode corresponder a 8-20% das causas e estão relacionados principalmente ao impacto posterior nos traumas cranianos. A perda do olfato geralmente ocorre imediatamente, no entanto alguns pacientes podem levar meses para perceber. A hiposmia ocorre mais em lesões frontais, enquanto a anosmia está cinco vezes mais relacionada à lesão occipital. Além disso, sabe-se que a discriminação do odor pode estar mais prejudicada do que a identificação do odor<sup>2</sup>.

### **Toxinas/drogas inalatórias**

Medicações e drogas como anfetaminas, antibióticos e anti-hipertensivos podem afetar o olfato de forma reversível ou persistente. A exposição a gases tóxicos como nicotina, monóxido de carbono, solventes, metais pesados podem levar a DO em 2-6%. Essa exposição pode estar relacionada ao ambiente de trabalho, configurando uma doença ocupacional, devendo ser reforçado uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) e monitorado através de testes de olfato<sup>2</sup>.

## Síndromes

Correspondem a uma pequena parcela dos casos, em até 4%. A síndrome de Kallmann é a mais conhecida e apresenta clínica de hipogonadismo hipogonadotrófico, infertilidade e hiposmia/anosmia<sup>2</sup>.

## Envelhecimento

Sabe-se que o limiar olfativo reduz progressivamente com o envelhecimento, e isso pode afetar diretamente a nutrição dos idosos, ao reduzir prazer ao se alimentar. Pode contribuir também para a redução de cognição, e ser o primeiro sintoma de síndromes demenciais como o Alzheimer e o Parkinson<sup>17</sup>.

## Tumores e neoplasias

Tumores como meningioma da goteira olfatória, esteseoneuroblastoma e hamartoma, assim como diversos outros, podem estar relacionados à disfunção olfatória e necessitam avaliação através de exames de imagem, especialmente a ressonância magnética de encéfalo<sup>2</sup>.

## Métodos de avaliação do olfato

A avaliação do olfato pode ser mensurada por vários testes, de características diferentes e padronizados de acordo com uma população, dentre eles estão: *Sniffin' Sticks test*, bastante utilizado na Europa, enquanto o teste de identificação de cheiros da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) e o teste de identificação do *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC) são mais utilizados pelos norte-americanos.

Basicamente esses testes avaliam a identificação de odores, limiar e discriminação olfativa por meio de diferentes métodos. São de fundamental importância para caracterizar objetivamente a queixa do paciente, e úteis para avaliar o olfato antes e após determinada aplicação terapêutica.

### **Teste de identificação de cheiros da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)**

Trata-se de um teste que avalia apenas a identificação olfativa, de fácil aplicação, podendo ser feito pelo próprio paciente em sua casa. É composto por uma cartela com 40 páginas contendo uma área para “raspar e cheirar” e alternativas para assinalar o odor correspondente. De acordo com a pontuação,

classificam-se em normosmia, hiposmia ou anosmia. O teste foi validado para a população brasileira<sup>18</sup>.

### **Teste de identificação do Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)**

Trata-se de um teste que avalia não somente a identificação, como também o limiar olfativo, agregando mais informações à avaliação final que se dá pela somatória e média da pontuação em cada teste.

No teste de identificação, o paciente recebe uma lista contendo alternativas de possíveis odores, e então é estimulado a escolher entre as várias alternativas o odor correspondente ao cheiro apresentado pelo examinador em um frasco não rotulado. Já o limiar do olfato é encontrado através da apresentação N-butanol em diferentes concentrações em diferentes frascos em comparação com um frasco contendo água destilada. O paciente é estimulado a escolher qual frasco sente o odor, e após acertos consecutivos o limiar olfatório do paciente é determinado. Este teste também foi validado para a população brasileira<sup>19</sup>.

### **Sniffin' sticks test**

Trata-se de um teste mais completo e de aplicação mais demorada, que avalia limiar, discriminação e identificação olfativa. Nestas três etapas, que podem ser aplicadas separadamente, o paciente é estimulado a cheirar canetas dispensadoras de odor<sup>20</sup>.

Na avaliação do limiar o paciente deve escolher entre três canetas, qual delas contém o diluente butanol, sendo que as outras duas canetas não possuem odor. Ao todo são 16 trios de canetas em concentrações crescentes do diluente, e o teste é reaplicado em todo acerto para garantir que não está ocorrendo ao acaso. O limiar é dado pela média dos últimos quatro acertos.

A discriminação é testada pedindo para o paciente distinguir entre as três canetas que serão apresentadas, qual apresenta o odor diferente, uma vez que duas canetas terão odores iguais, e uma será diferente. Ao todo são apresentadas 16 trios de canetas. A pontuação é a somatória dos acertos dos 16 trios apresentados.

Na etapa de identificação, o avaliado deve escolher entre quatro alternativas mostradas no papel aquela que corresponde ao odor que será apresentado em cada uma das 16 canetas. Está em processo de validação no Brasil.

## Tratamentos

O tratamento das desordens olfativas é baseado em sua etiologia, portanto determinar a causa da disfunção olfativa é indispensável para uma melhor eficácia no manejo<sup>21</sup>.

### Glicocorticoides

Os corticoides tópicos são muito utilizados nas desordens olfativas, independente de sua etiologia. Apresentam impacto significativo nos pacientes com rinossinusite crônica, já nas demais etiologias o seu benefício necessita ser mais estudado, porém devido o baixo risco de efeitos colaterais, pode ser usado como monoterapia ou associado a outros tratamentos<sup>21</sup>. No caso de DO causados pela COVID-19, sugere-se que seja continuado, caso já estivesse em uso para RA ou RSC<sup>22</sup>.

Os corticoides tópicos parecem ajudar na recuperação olfatória na etiologia pós-infecciosa, no entanto sua eficácia deve ser cuidadosamente avaliada, pois um terço desses pacientes apresentam recuperação parcial ou completa espontânea. Não há evidência científica bem estabelecida do benefício de corticoide tópico nos pacientes com anosmia pós-infecção por SARS-CoV-2, portanto não há recomendação do uso rotineiro<sup>22</sup>.

Vale ressaltar que o *spray* nasal de corticoide atinge a fenda olfatória de forma limitada, dessa forma alguns estudos utilizaram técnicas com aplicador longo ou lavagem nasal com alto volume de soro fisiológico associado a corticoide, fluticasona ou budesonida diluídas<sup>23</sup>.

A budesonida nasal em alto volume tem mostrado benefício no tratamento de desordens olfativas na rinossinusite crônica, mostrando-se segura em curto prazo de 4-8 semanas. Quanto a efeitos colaterais e possível alteração no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, um estudo avaliou a segurança do uso em longo prazo do corticoide nasal em alto volume. Smith e cols. selecionaram pacientes adultos, com rinossinusite crônica e com cirurgia endoscópica sinusal prévia em uso de irrigação de alto volume com budesonida nasal na dose de 1 mg, no mínimo duas vezes ao dia, por 12 meses. Foram excluídos pacientes que utilizaram corticoide sistêmico recente. Concluiu-se que não houve supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no uso da budesonida nasal de alto volume em duração maior que dois anos<sup>24</sup>.

Os corticosteroides sistêmicos também apresentam algum benefício nas disfunções olfatórias por meio da redução de mediadores inflamatórios e por influenciarem na expressão do gene olfativo. O uso de corticoide sistêmico deve ser cauteloso devido aos efeitos colaterais e falta de evidências<sup>24</sup>. Alguns estudos mostram benefício do uso durante curto período no olfato dos pacientes após COVID-19. A duração da doença, a idade, o sexo e a presença de parosmia não apresentou relação com a resposta ao tratamento aos corticoides<sup>22</sup>.

### Citrato de sódio

Um estudo demonstrou que a aplicação de citrato de sódio intranasal levou à melhora nos escores de identificação do olfato em pacientes com hiposmia pós-infecciosa quando comparado com placebo, e não evidenciou mudança significativa em pacientes com hiposmia de outras causas etiológicas, como pós-traumática, em doença nasossinusal e idiopática. O cálcio tem papel inibitório na transdução do sinal olfativo, portanto acredita-se que a melhora do olfato ocorre pela ação do citrato de sódio na redução do influxo de cálcio intracelular, levando à redução do cálcio livre na camada de muco nasal<sup>25</sup>.

Outro estudo randomizado, duplo-cego, foi realizado para avaliar o efeito terapêutico e efeitos colaterais do citrato de sódio. Observou-se que o efeito do citrato é transitório, com pico em 30 a 60 minutos após aplicação, e os efeitos adversos foram leves: dor em orofaringe, parestesia nasal, rinorreia leve e prurido<sup>26</sup>. No entanto, os achados são limitados e com baixo nível de evidência quando replicado em um estudo maior, apesar disso, mostrou-se eficaz em casos de fantosmia<sup>27</sup>.

### Ácido alfa-lipoico

Acredita-se que devido à liberação de fator de crescimento e ao efeito antioxidante, o ácido alfa-lipoico possa ser utilizado no tratamento das desordens olfativas pós-IVAS, levando à regeneração dos receptores olfatórios. Em um estudo, 23 pacientes, com média de perda olfatória de 14 meses, utilizaram ácido alfa-lipoico oral (600 mg/dia) por 4 meses e meio, mostrando melhora na função olfatória, além de indicar melhor recuperação do olfato em jovens quando comparado com maiores de 60 anos. O principal efeito colateral notado foi a intolerância gástrica, porém são necessários mais estudos para melhor avaliação<sup>28</sup>.

### **Vitamina A**

A vitamina A pode ser útil no tratamento da perda olfativa pós-infecciosa, devido ao seu papel na regeneração dos receptores neuronais olfatórios, e seu uso tópico está sendo relacionado a bons resultados, e vem sendo cada vez mais estudado. Um estudo retrospectivo com 170 pacientes avaliou eficácia da vitamina A em pacientes com distúrbios olfativos pós-infecciosos e pós-traumáticos, 46 pacientes foram tratados com treinamento do olfato por 12 semanas, e os 124 restantes, além do treinamento do olfato, também utilizaram vitamina A tópica na dose 10.000 UI/dia por 8 semanas. Realizado o teste *Sniffin' sticks* para avaliação após 10 meses. Dos pacientes com alteração pós-infecciosa tratados com vitamina A, 37% apresentou melhora no olfato, contra 23% no grupo controle. Além de demonstrar que a vitamina A associada ao treinamento olfatório teve maior benefício que o treinamento isolado, concluiu-se que a Vitamina A tópica é uma opção no tratamento da perda olfatória pós-infecciosa, porém mais estudos são necessários<sup>29</sup>.

### **Ômega 3**

Em estudo prospectivo não cego com 58 pacientes com disfunção olfatória pós-viral, a suplementação com ômega 3 mostrou-se benéfica como tratamento coadjuvante ao treinamento olfativo, em comparação com o grupo que realizou apenas treinamento olfatório. A idade, o sexo e a duração dos sintomas não tiveram influência em nenhum dos grupos<sup>30</sup>.

Outro estudo randomizado, prospectivo, avaliou a suplementação com ômega 3 em pacientes com distúrbios olfatórios após ressecção endoscópica do tumor da base do crânio. Os pacientes nesse estudo foram divididos em um grupo que realizou lavagem nasal com solução salina associado com suplementação de ômega 3, e outro grupo controle, que realizou apenas lavagem nasal com solução salina. A suplementação com ômega 3 mostrou menor persistência das distúrbios olfativos, em comparação com o grupo controle. Pode ser uma opção terapêutica pelo efeito na cicatrização e regeneração dos neurônios olfatórios<sup>31</sup>. Devido a seu baixo potencial de efeitos colaterais, apresenta-se como uma possível terapia para alguns tipos de DO, e requer mais estudos.

### **Treinamento olfatório**

O mecanismo fisiopatológico envolvido no treinamento olfativo ainda é incerto. Acredita-se que cheiros

odoríferos repetidos podem promover a capacidade regenerativa dos neurônios olfativos em melhorar sua função<sup>22,32</sup>. Em uma metanálise recente ficou bem estabelecido a efetividade desse tratamento, mesmo em causas com prognósticos piores, como no trauma cranioencefálico<sup>33</sup>.

Os pacientes devem realizar o treinamento duas vezes ao dia, em média por 12 semanas. O paciente deve realizar a olfação de quatro odores intensos (álcool etílico fenil: rosa; eucalipto: eucalipto; citronela: limão; e eugenol: cravo). É importante ressaltar que o paciente deve realizar o treinamento em um local silencioso, concentrado e pensando no odor que está sendo exposto, imaginando o odor por 20-30 segundos. O aumento da duração do tratamento para até 56 semanas e também mudança dos odores podem levar à maior efetividade do tratamento<sup>22,33</sup>.

O estudo demonstrou reorganização neural através de ressonância magnética funcional após 12 semanas de treinamento em pacientes com anosmia pós-infecciosa<sup>32</sup>.

### **Tratamento cirúrgico**

Visto que uma das possíveis causas dos DO é a dificuldade da chegada de moléculas odoríferas à fenda olfatória, algumas alterações anatômicas como desvio septal, hipertrofia de cornetos, concha média bolhosa podem ter grande impacto no olfato e devem ser avaliados e corrigidos cirurgicamente<sup>2</sup>.

### **Imunobiológicos**

Apesar da aplicabilidade limitada devido ao alto custo e critérios de indicação, medicamentos biológicos como o dupilumabe, omalizumabe e mepolizumabe obtiveram boa resposta no olfato de pacientes com rinossinusite crônica com polipose nasal. Seu uso ainda é restrito, e com indicação formal apenas para o tratamento de perdas de olfato relacionadas à rinossinusite crônica<sup>34-36</sup>.

### **Conclusão**

Os distúrbios do olfato apresentam grande impacto socioeconômico. Suas etiologias, assim como seu tratamento, estão cada vez mais sendo discutidos, visto o aumento da prevalência significativa após a pandemia de SARS-CoV-2. O conhecimento da anatomia, do fenótipo e do endótipo dos DO relacionados com doenças nasossinusais, assim como

o impacto das citocinas relacionadas a cada perfil imunológico, são conhecimentos importantes para o especialista.

De igual importância, a realização de mais testes diagnósticos que avaliem objetivamente o olfato deve ser uma preocupação crescente, pois apenas dessa maneira é possível acompanhar e diagnosticar corretamente os DO.

É importante ressaltar que terapias alternativas, como o treinamento olfatório, promovem não só a capacidade regenerativa dos neurônios olfativos como a melhora da função olfativa, apresentam bom grau de indicação. Ainda são necessários estudos para validação de outras opções terapêuticas promissoras, como o ômega 3, ácido alfa-lipoico, citrato intranasal e vitamina A intranasal.

## Referências

- Costa KVTD, Carnaúba ATL, Rocha KW, Andrade KCL, Ferreira SMS, Menezes PL. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(6):781-92.
- Anselmo-Lima WT (org.). *Tratado de otorrinolaringologia.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018. p. 991.
- Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open.* 2012;2(6): e001256.
- Walliczek-Dworschak U, Hummel T. The Human Sense of Olfaction. *Facial Plast Surg.* 2017;33(4):396-404.
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108-352.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
- Glezer I, Malnic B. Olfactory receptor function. *Handb Clin Neurol.* 2019; 164:67-78.
- Moran DT, Rowley JC 3rd, Jafek BW, Lovell MA. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol.* 1982;11(5):721-46.
- Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, et al. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope.* 2009;119(2):233-8.
- Passali FM, Passali GC, Passali D, Ciprandi G. Smell impairment in patients with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;1-2.
- Guss J, Doghramji L, Reger C, Chiu AG. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2009;71(5):268-72.
- Rydzewski B, Pruszcwicz A, Sulkowski WJ. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(2):323-6.
- Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):86.
- Soler ZM, Yoo F, Schlosser RJ, Mulligan J, Ramakrishnan VR, Beswick DM, et al. Correlation of mucus inflammatory proteins and olfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(3):343-55.
- Desai M, Oppenheimer J. The importance of considering olfactory dysfunction during the COVID-19 pandemic and in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):7-12.
- Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. *JAMA.* 2020;323(24):2512-4.
- Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, et al. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):42.
- Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna F de R, Bezerra TF, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(1):65-8.
- Fenólio GHM, Anselmo-Lima WT, Tomazini GC, Compagnoni IM, Amaral MSAD, Fantucci MZ, et al. Validation of the Connecticut olfactory test (CCRC) adapted to Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022;88(5):725-32.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses.* 1997;22(1):39-52.
- Jafari A, Holbrook EH. Therapies for Olfactory Dysfunction - an Update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(3):21-8.
- Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Seresirikachorn K, Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(2):69-77.
- Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(4):461-70.
- Smith KA, French G, Mechor B, Rudmik L. Safety of long-term high-volume sinonasal budesonide irrigations for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):228-32.
- Whitcroft KL, Merkonidis C, Cuevas M, Haehner A, Philpott C, Hummel T. Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology.* 2016;54(4):368-74.
- Philpott CM, Erskine SE, Clark A, Leeper A, Salam M, Sharma R, et al. A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(6):1295-302.
- Whitcroft KL, Gunder N, Cuevas M, Andrews P, Menzel S, Haehner A, et al. Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction: results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(8):2891-7.
- Hummel T, Heilmann S, Hüttenbriuk KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope.* 2002;112(11):2076-80.
- Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(7):2819-25.
- Yan CH, Rathor A, Krook K, Ma Y, Rotella MR, Dodd RL, et al. Effect of Omega-3 supplementation in patients with smell dysfunction following endoscopic sellar and parasellar tumor resection: a multicenter prospective randomized controlled trial. *Neurosurgery.* 2020;87(2):E91-E98.
- Hernandez AK, Woosch D, Haehner A, Hummel T. Omega-3 supplementation in postviral olfactory dysfunction: a pilot study. *Rhinology.* 2022;60(2):139-44.

32. Scangas GA, Bleier BS. Anosmia: Differential diagnosis, evaluation, and management. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):3-7.
33. Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory training for postviral olfactory dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164(2):244-54.
34. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.
35. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595-605.
36. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1141-53.

---

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

Correspondência:  
Laís Lourenção Garcia da Cunha  
E-mail: laislgc@gmail.com



# Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): desafio no diagnóstico e tratamento

*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a diagnostic and treatment challenge*

Dina Larissa Capelasso da Costa<sup>1</sup>, Débora Mutti de Almeida Monteiro<sup>1</sup>,  
Thabata Chiconini Faria<sup>1</sup>, Ana Flavia Faria de Camargos<sup>1</sup>, Veridiana Aun Rufino Pereira<sup>1</sup>,  
Maria Elisa Bertocco Andrade<sup>1</sup>, Fátima Rodrigues Fernandes<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) trata-se de uma doença grave, sendo sua gravidade relacionada ao grau de acometimento visceral, e sua taxa de mortalidade de cerca de 10%. Seu diagnóstico é desafiador, e a utilização do escore RegiSCAR como ferramenta facilita a formação deste diagnóstico. **Objetivo:** Analisar os aspectos clínicos, laboratoriais, evolução e classificação dos casos segundo o RegiSCAR dos pacientes internados no serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, com o diagnóstico de DRESS. **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários de pacientes atendidos no período entre janeiro de 2006 a janeiro de 2020. **Resultados:** Neste estudo verificou-se maior prevalência do sexo feminino, e a DRESS acometeu principalmente adultos e idosos, tendo como comorbidades mais frequentes as doenças cardiovasculares. Dos sintomas clínicos, 69,2% dos pacientes apresentava febre, e a alteração laboratorial mais encontrada foi a presença de eosinofilia. A lesão cutânea mais frequente foi o exantema maculopapular, e os medicamentos, os anticonvulsivantes. O tempo prévio de uso do medicamento foi de 2,1 semanas, e todos os pacientes receberam corticoide sistêmico como tratamento principal, e 3 pacientes fizeram uso da imunoglobulina humana como tratamento adicional. A mortalidade foi de 7% na fase aguda, e 14% por causas secundárias. **Conclusão:** A DRESS é uma síndrome complexa grave e potencialmente fatal, cujo diagnóstico é desafiador. O uso do escore preconizado pelo RegiSCAR demonstrou ser importante auxílio na confirmação do diagnóstico e na diferenciação de outras doenças. A mortalidade encontrada destaca a gravidade da doença. Reconhecer e excluir a droga implicada e iniciar um tratamento precoce permite maior chance de sobrevivida para estes pacientes.

**Descritores:** Eosinofilia, anticonvulsivantes, hipersensibilidade a drogas, síndrome de hipersensibilidade a medicamentos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a serious disease. Its severity is related to the degree of visceral involvement and its mortality rate is approximately 10%. Diagnosis is a challenge, although RegiSCAR scores can facilitate the process. **Objective:** To analyze clinical and laboratory data, clinical course, and classify cases according to RegiSCAR scores among patients diagnosed with DRESS who were admitted to the Allergy and Immunology service of the Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. **Method:** This retrospective study analyzed the medical records of patients seen between January 2006 and January 2020. **Results:** There was a higher prevalence of women, with DRESS mainly affecting adults and older adults; cardiovascular diseases were the most frequent comorbidity. The most common clinical symptom was fever (69.2%), while the most common laboratory finding was eosinophilia. The most frequent skin lesion was maculopapular rash, and anticonvulsants were the main prescribed drug class. The drug was used for a mean of 2.1 weeks, and all patients received systemic corticosteroids as the main treatment. Human immunoglobulin was used as an additional treatment in 3 patients. Mortality was 7% in the acute phase and 14% due to secondary causes. **Conclusion:** DRESS is a severe, complex, and potentially fatal syndrome whose diagnosis is challenging. RegiSCAR scores helped confirm diagnosis and differentiate it from other diseases. The disease's mortality highlights its severity. Recognizing and excluding the implicated drug and initiating early treatment led to a greater chance of survival for these patients.

**Keywords:** Eosinophilia, anticonvulsivants, drug hypersensitivity, drug hypersensitivity syndrome.

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

Submetido em: 29/04/2023, aceito em: 28/06/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):163-70.

## Introdução

A reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) é uma farmacodermia grave caracterizada por exantema, febre, leucocitose com eosinofilia e/ou linfocitose atípica, aumento de linfonodos, e disfunção renal e/ou hepática. A incidência da síndrome é de 1 em 1.000 a 1 em 10.000 exposições a medicamentos<sup>1,2</sup>. Sua gravidade está frequentemente relacionada ao grau de acometimento visceral e à sua mortalidade, cuja taxa é de cerca de 10%, sendo de vital importância o reconhecimento da síndrome para tratamento específico precoce<sup>3</sup>.

A patogênese é parcialmente desconhecida e com diferentes mecanismos envolvidos, incluindo defeitos de desintoxicação que levam à formação de metabólitos reativos e subseqüentes reações imunológicas, acetilação lenta e reativação viral, como o do herpes vírus humano 6 (HHV-6)<sup>4</sup>.

Os sintomas de DRESS iniciam-se em média após duas semanas da administração do medicamento. As características clínicas da doença incluem acometimento de múltiplos órgãos e frequentemente sinais de piora clínica como febre, exantema, disfunção renal e hepática ocorrendo mesmo após descontinuação da droga implicada<sup>4,5</sup>. As medicações mais implicadas são os anticonvulsivantes e alopurinol, e o principal tratamento consiste em suspender a droga suspeita e o uso de corticoide sistêmico<sup>6</sup>.

O diagnóstico é desafiador, considerando-se que a multiplicidade de sinais e sintomas pode ser encontrada em outras doenças graves com características semelhantes. Assim, foi desenvolvido por um grupo de estudo internacional denominado RegiSCAR (*Registry of severe cutaneous adverse reactions*), um escore de pontos para definição diagnóstica que se baseia no quadro clínico e dados complementares (laboratoriais/histopatológicos), permitindo a classificação como casos definitivos, prováveis, possíveis ou não caso<sup>2,4,6</sup> (Tabela 1).

## Objetivo

Este trabalho tem como objetivo analisar os dados clínicos, laboratoriais, evolução e classificação dos casos suspeitos de DRESS, segundo os critérios do RegiSCAR, de pacientes internados no serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, com suspeita deste diagnóstico.

**Tabela 1**

Critérios para potenciais casos de DRESS segundo o RegiSCAR

1. Hospitalização
2. Suspeita de reação relacionada a fármaco
3. Exantema agudo
4. Febre > 38 °C
5. Hipertrofia de linfonodos em pelo menos 2 sítios
6. Envolvimento de pelo menos um órgão interno
7. Anormalidades no hemograma
  - Linfocitose abaixo ou acima dos limites laboratoriais
  - Eosinofilia acima dos limites laboratoriais
  - Plaquetas abaixo dos limites laboratoriais

DRESS = reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

RegiSCAR = *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*.

Fonte: Kardaun SH, et al.<sup>4</sup>.

## Casuística e métodos

Foi realizado um estudo observacional, descritivo, retrospectivo e prospectivo por meio de análise de prontuários e banco de dados dos pacientes. Foram incluídos no estudo pacientes de todas as faixas etárias, com suspeita de diagnóstico de DRESS e que após a aplicação do escore para classificação de DRESS (RegiSCAR) foram considerados como possível, provável ou caso definitivo de DRESS, atendidos no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Francisco Morato de Oliveira, no período entre janeiro de 2006 a janeiro de 2020. Os pacientes foram analisados de acordo com a idade, gênero, droga implicada, presença de febre, eosinofilia periférica (> 500), presença de linfócitos atípicos, envolvimento de outros sistemas, envolvimento cutâneo, tratamento realizado, complicações/sequelas e mortalidade.

Após a coleta, os dados foram analisados por meio de estatística descritiva, sendo apresentadas as frequências absoluta e relativa de cada variável coletada, e posteriormente realizada comparação com a literatura.

Este trabalho foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Estadual – SP, segundo protocolo N° 25595419.9.0000.5463, tendo sido aprovado de acordo com o parecer consubstanciado N° 4.067.426,

de 03 de junho de 2020. Como os dados para confecção da pesquisa foram obtidos de prontuários, e o anonimato dos participantes foi preservado, não foi necessária assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo CEP.

## Resultados

Nesta série de casos, encontramos um total de 57 pacientes com suspeita de DRESS, e após a aplicação do escore de classificação de DRESS (RegiSCAR), através dos dados clínicos e laboratoriais presentes nos prontuários, 5 pacientes foram classificados como não caso e excluídos, e 52 pacientes foram classificados como: 19 possíveis, 19 prováveis e 14 definitivos.

Dos 52 pacientes analisados, encontramos uma variação da faixa etária de 5 a 89 anos, com uma média de idade de 54,9 anos, e mediana de 61 anos, com o maior acometimento de DRESS nas faixas etárias acima de 45 anos e idosos (Figura 1).

Em relação ao sexo, houve frequência maior do sexo feminino, com 27 (52%) pacientes do sexo feminino, e 25 (48%) dos pacientes do sexo masculino. Sobre as comorbidades apresentadas pelos pacientes, 42 pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades associadas, sendo a mais encontrada a doença cardiovascular em 44,2% dos pacientes, seguida das endocrinopatias em 38,4%, neoplasias atuais em 21,1%, nefropatias em 13,4%, atopias em 7,6%, doença reumatológica em 5,7%, doença psiquiátrica em 5,7%, epilepsia em 3,8%, e doença intestinal crônica em 1,9% (Tabela 2).

Cinquenta e um pacientes tinham os exames laboratoriais descritos no prontuário, com as seguintes alterações: eosinofilia em 74,5%, leucocitose com atipia em 19,6%, disfunção hepática em 66,7%, e disfunção renal em 36,7%.

Na avaliação de comprometimento sistêmico, dos 52 pacientes, 36 (69,23%) apresentavam febre. Cinquenta e um pacientes tinham os exames laboratoriais descritos no prontuário, com as seguintes alterações: eosinofilia em 74,5%, leucocitose com atipia em 19,6%, disfunção hepática em 66,7% e disfunção renal em 36,7%. Dos pacientes analisados, 72,4% apresentava diminuição de imunoglobulinas durante o episódio de DRESS (Tabela 3).

Em relação ao acometimento cutâneo, 39 pacientes apresentavam manifestações, sendo o exantema maculopapular o mais prevalente (74,4%), seguido de eritrodermia descamativa em 12,8%, exantema bolhoso em 5,1%, exantema pustulose em 5,1%, e manchas eritematosas violáceas em 2,6% (Figura 2).

Em relação à medicação associada à síndrome, 40 pacientes apresentaram uma classe medicamentosa como causa suspeita, sendo os anticonvulsivantes os mais implicados (17), seguidos dos antibióticos (15), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (4), inibidor da xantina oxidase (2), antiretroviral (1), e minociclina (1). Quando analisamos os usos isolados e concomitantes de classes de medicamento, a classe mais prevalente foi a de antibióticos, e dentre eles o mais encontrado foi o grupo de betalactâmicos (Tabela 4). O tempo médio de uso prévio da droga suspeita foi 2,1 semanas. No tratamento, associado

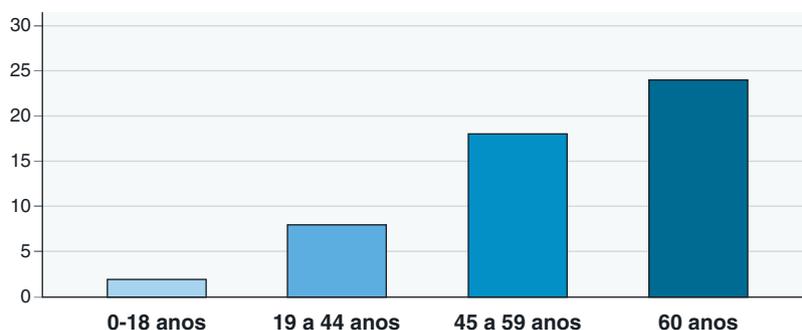


Figura 1

Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária

**Tabela 2**

Análise das comorbidades dos pacientes

Comorbidades		N	%
Doença cardiovascular	HAS	18	34,6%
	Arritmia	1	1,9%
	HAS + Arritmia	2	3,8%
	HAS + IC	1	1,9%
	HAS + Dislipidemia	1	1,9%
Endocrinopatias	<i>Diabetes mellitus</i> (DM)	11	21,1%
	Hipotireoidismo	3	5,7%
	DM + Hipotireoidismo	6	11,5%
Neoplasia	Neoplasia cerebral	8	15,3%
	Outras neoplasias	3	5,7%
Nefropatia		7	13,4%
Atopias		4	7,6%
Reumatológicas		3	5,7%
Psiquiátricas		3	5,7%
Epilepsia		2	3,8%
Doença gastrointestinal crônica		1	1,9%

HAS = hipertensão arterial sistêmica, IC = insuficiência cardíaca.

à retirada das drogas suspeitas, todos os pacientes receberam corticosteroides. Apenas três pacientes receberam imunoglobulina intravenosa associada ao tratamento com corticoide.

Dos pacientes analisados que evoluíram para óbito, 4 destes (7%) foram a óbito na fase aguda devido à DRESS, e 8 (14%) pacientes faleceram posteriormente por causas secundárias (Figura 3). Todos estes pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades associadas ao quadro de DRESS.

Durante seguimento clínico, em 12 pacientes houve programação de realização de *patch test* para investigação da droga suspeita, porém somente 3 (5,7%) seguiram com a realização do teste, sendo confirmada a droga em 2 pacientes, 1 positivo para

**Tabela 3**

Alterações laboratoriais dos pacientes analisados

Achados laboratoriais	%
Lecucocitose com atipia	19,6
Eosinofilia	74,5
Alterações hepáticas	66,7
Alterações renais	36,7
Redução de imunoglobulinas	Total: 72,4 IgM: 51,7 IgG: 24,1 IgA: 17,2

**Tabela 4**

Análise dos medicamentos associados aos casos de DRESS

Classe de medicamentos	Medicamentos	N
Anticonvulsivantes (17)	Fenitoina	6
	Carbamazepina	6
	Fenobarbital	2
	Outros	5
Antibióticos (15)	Betalactâmicos	18
	Sulfa	3
	Outros	5
AINEs (4)	Dipirona	11
	Outros	4
Inibidor da xantina oxidase		2
Outros medicamentos isolados		2
Antibióticos + AINEs		9
Outras associações de duas ou mais drogas		3

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

DRESS = reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

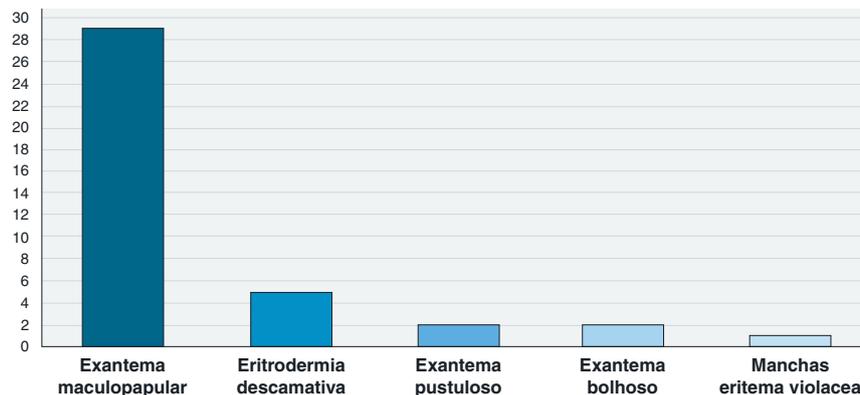
carbamazepina e 1 para amoxicilina, o terceiro paciente apresentou teste negativo para a droga suspeita.

## Discussão

Neste presente trabalho, encontramos 36,5% de possíveis casos, 36,5% de prováveis casos, e 27% de casos definitivos. Cacoub e cols. encontraram em seu estudo 20% de possíveis casos, 45% de prováveis casos, e 27% de casos definitivos. Já Kardaun e cols. encontraram 56 possíveis casos, 59 prováveis casos, 59 casos definitivos. A variação na classificação pode ser justificada pelo diagnóstico ser dependente do conhecimento médico. Grande parte dos médicos não está familiarizada com a DRESS, o que introduz um risco à notificação e à investigação laboratorial precoce, uma vez que algumas alterações laboratoriais são relevantes durante os primeiros dias da reação. Além disso, o reconhecimento da síndrome e a coleção completa de suas características clínicas e laboratoriais são frequentemente complexas, o que pode levar a uma confusão e atraso no diagnóstico<sup>1,4</sup>.

A faixa etária encontrada foi de 5 a 89 anos, com uma média de idade de 54,98 anos, e, destes, 52% era do gênero feminino. Segundo Cabaña e cols., a DRESS também pode ocorrer em crianças, entretanto a maioria dos casos ocorre em adultos e não apresenta predileção pelo sexo<sup>9</sup>. Contudo, Kardaun e cols. também encontraram uma predominância no sexo feminino, assim como Perelló e cols., que observaram que as reações graves a medicamentos acometeram em maior quantidade o sexo feminino, e uma explicação para a diferença da prevalência pode ser pelo fato de as mulheres geralmente usarem mais os serviços de saúde e tomarem mais medicamentos do que os homens<sup>4,10</sup>.

Quanto às comorbidades mais frequentemente encontradas, no estudo de Kardaun e cols. observou-se uma maior prevalência de doenças convulsivas em 20% dos pacientes, seguido de *diabetes mellitus* em 12%, doença cardiovascular em 8,5%, doença renal prévia em 6%, doença hepática em 5,1%, e câncer recente em 5,1%. Já em nosso estudo, a principal comorbidade encontrada foi a doença cardiovascular,



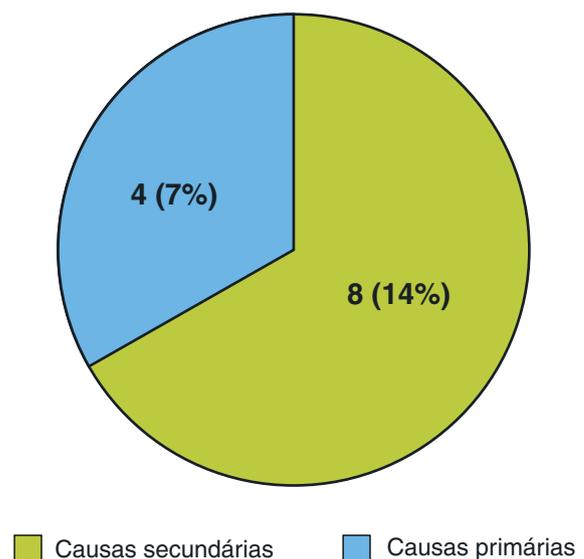
**Figura 2**  
Distribuição dos tipos de lesões cutâneas dos pacientes

em 44,2% dos pacientes<sup>4</sup>; porém, coincidentemente, as endocrinopatias também ficaram como a segunda comorbidade mais encontrada. Em nosso estudo observou-se uma maior prevalência de comorbidades associadas comparado aos demais trabalhos. Uma possível explicação para este achado é a faixa etária predominante de adultos e idosos, com maior chance de comorbidades, principalmente de doenças do aparelho cardiocirculatório<sup>11</sup>. Oliveria e Moraes Junior afirmam que quanto maior o número de comorbidades, maior o número de drogas em uso, e, conseqüentemente, maior a chance de ocorrência da doença<sup>12</sup>.

Na avaliação de comprometimento sistêmico, dos 52 pacientes, 69,2% apresentava febre. Watanabe refere que a febre é um dos sinais mais comuns relacionados à DRESS<sup>8</sup>. Kardaun e cols. encontraram uma porcentagem de 90% de febre nos casos de DRESS avaliados<sup>4</sup>.

Nas alterações laboratoriais, 19,6% dos pacientes apresentava leucocitose com atipia, e 74,5%, eosinofilia. Das alterações nos demais sistemas, 66,7% tinha alteração na função hepática, e 36,7% na função renal. Dos pacientes analisados, 72,4% apresentava diminuição de imunoglobulinas durante o episódio de DRESS. Dados semelhantes aos intervalos apresentados por Cho e cols., que relatam que a eosinofilia está presente em 66-95% dos casos, atipia em 27-67%, alteração hepática em 75-94%, e

alterações renais em 12-40%. Também referem que alguns estudos têm demonstrado a presença de hipogamaglobulina transitória durante as fases iniciais da DRESS, devido a uma diminuição dos linfócitos B nesse período<sup>5</sup>.



**Figura 3**  
Pacientes que foram a óbito por causas primárias ou secundárias

Watanabe e Gouveia e cols. relatam que o tipo de lesão mais encontrada associada à DRESS é o exantema maculopapular, dado este que corrobora os achados encontrados neste estudo, no qual 74,4% dos pacientes apresentava como lesão dermatológica descrita o exantema maculopapular<sup>8,13</sup>.

Encontramos como a classe de medicamentos mais implicada, quando de uso isolado, os anticonvulsivantes, dado este também encontrado por Kardaun e cols.<sup>4</sup> e Cacoub e cols.<sup>1</sup>. Nestes mesmos estudos, o anticonvulsivante mais encontrado foi a carbamazepina, medicação também observada como uma das mais prevalentes no nosso estudo, assim como a fenitoína<sup>1,4</sup>. Ang e cols. relataram a alta prevalência da fenitoína entre as drogas implicadas<sup>14</sup>. Perelló e cols. também encontraram prevalência de anticonvulsivantes como principal medicação implicada, seguida de antibióticos betalactâmicos, quando avaliaram reações adversas graves associadas a medicamento<sup>10</sup>.

Entre as demais classes de medicamentos, o antibiótico foi a segunda classe mais encontrada. Kardaun e cols. mostraram prevalência de 25% de antibióticos (sulfas 12% e outros antibióticos 13%), sendo a sulfa o antibiótico mais implicado, porém no nosso estudo a classe mais prevalente foi a de betalactâmicos<sup>4</sup>. Uma possível causa para a prevalência maior de antibióticos betalactâmicos deve-se ao fato destes serem a classe de antibióticos mais utilizada atualmente<sup>15</sup>. Cacoub e cols. observaram início tardio dos sintomas com um intervalo de 2 a 6 semanas após o uso do medicamento causador<sup>1</sup>. Kano e cols. também referem que tipicamente as alterações da DRESS surgem duas semanas após o início da medicação<sup>16</sup>. Neste estudo, encontramos uma média de intervalo de 2,1 semanas de uso prévio ao surgimento da DRESS. Em relação ao tratamento, todos os pacientes receberam corticoide sistêmico na dose inicial em torno de 1 mg/kg/dia, e apenas 3 pacientes fizeram uso de imunoglobulinas associada ao corticoide. Ferreira e cols. afirmam que a primeira linha de tratamento, concomitantemente com a retirada da droga, é o uso de corticoide sistêmico na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, com redução gradual da medicação e, como uma opção ainda conflitante devido aos possíveis efeitos adversos provocados, a imunoglobulina, afirmando que esta não deve ser usada como monoterapia nos casos de DRESS<sup>1,3</sup>.

A taxa de mortalidade encontrada devido à DRESS foi de 7%, dado semelhante apresentado por

Watanabe<sup>8</sup>, que refere que a taxa de mortalidade varia entre 2 a 14%. Cacoub e cols. também observaram uma taxa de mortalidade aproximada de 10%<sup>1</sup>.

## Conclusão

Neste estudo verificou-se uma maior prevalência de DRESS no sexo feminino, com maior acometimento de adultos e idosos, e como principal comorbidade as doenças cardiovasculares. Das manifestações clínicas, a febre foi a mais frequente, e a eosinofilia foi a alteração laboratorial mais comum.

A manifestação cutânea predominante foi o exantema maculopapular, e o medicamento mais implicado isoladamente os anticonvulsivantes. O tempo prévio de uso do medicamento foi de 2,1 semanas, e todos os pacientes receberam corticoide sistêmico como tratamento principal, e 3 pacientes fizeram uso da imunoglobulina humana como tratamento adicional.

Concluindo, a DRESS é uma síndrome complexa grave e potencialmente fatal, cujo diagnóstico é desafiador. O uso do escore preconizado pelo RegiSCAR demonstrou ser importante auxílio na confirmação do diagnóstico e na diferenciação de outras doenças. A mortalidade encontrada destaca a gravidade da doença. Reconhecer e excluir a droga implicada, bem como indicar precocemente o tratamento, têm papel relevante na recuperação do paciente.

## Referências

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-97.
2. Ensina LF, Fernandes FR, Di Gesu G, Malaman MF, Chavarria ML, Bernd LAG. Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos - Parte III. *Rev bras alerg imunopatol.* 2009;32(5):178-83.
3. Ferreira MIPL, Silva ECF, Pôrto LC, Alves MFGS, Arraes AC, Castro AM, et al. DRESS: relato de caso com estudo genético. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(4):417-21.
4. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu C, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *British Journal of Dermatology.* 2013;169(5):1071-80.
5. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 9;18(6):1243.
6. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin N Am.* 2010;94:743-59.
7. Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G, Trevenzoli M, Turazzini M, Parrinello A. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(6):475-6.

8. Watanabe H. Recent Advances in Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018:5163129.
9. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment and Prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):1-74.
10. Perelló MI, de Maria Castro A, Nogueira Arraes AC, Conte S, Lacerda Pedrazzi D, Andrade Coelho Dias G, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions: diagnostic approach and genetic study in a Brazilian case series. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022;54(5):207-17.
11. Miranda GMD, Mendes ACG, Silva ALA. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2016;19(3):507-19.
12. Oliveira CAB, Moraes Júnior RF. Síndrome DRESS por paracetamol. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2021;19(2):110-5.
13. Gouveia MP, Gameiro A, Coutinho I, Pereira N, Cardoso JC, Goncalo M. Overlap between maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms among cutaneous adverse drug reactions in a dermatology ward. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1274-83.
14. Ang CC, Wang YS, Yoosuff EL, Tay YK. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):219-27.
15. Arruda CJM, Siqueira VFA, Souza FJM, Silva JLN, Santos KF, Cipriano SZ, et al. Revisão bibliográfica de antibióticos betalactâmicos. *Revista Saúde em Foco*. 2019;11:982-95.
16. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin N Am*. 2010;94:743-59.

---

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

Correspondência:  
Dina Larissa Capelasso da Costa  
E-mail: larissacapelasso@gmail.com



# Teste de provocação oral com alimentos: o panorama brasileiro

*Oral food challenge: a Brazilian panorama*

Lucila Camargo Lopes de Oliveira<sup>1,2</sup>, Jackeline Motta Franco<sup>3,4</sup>,  
Ana Carolina Rozalem Reali<sup>1</sup>, Ana Paula Beltran Moschione Castro<sup>1,5</sup>, Ariana Campos Yang<sup>1,6,7</sup>,  
Bárbara Luiza de Britto Cançado<sup>1</sup>, Fabiane Pomiecinski Frota<sup>1</sup>, Germana Pimentel Stefani<sup>1</sup>,  
Ingrid Pimentel Cunha Magalhães Souza Lima<sup>1</sup>, José Carlison Santos de-Oliveira<sup>1</sup>,  
José Luiz Magalhães Rios<sup>1</sup>, Nathalia Barroso Acatauassú Ferreira<sup>1</sup>, Renata Rodrigues-Cocco<sup>1,8</sup>,  
Valéria Botan-Gonçalves<sup>1</sup>, Norma de Paula M. Rubini<sup>9</sup>, Emanuel Sarinho<sup>10</sup>, Dirceu Solé<sup>2,11</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O teste de provocação oral (TPO) com alimentos é o padrão ouro para avaliação diagnóstica e de aquisição de tolerância em pacientes com alergia alimentar (AA). Exige, no entanto, equipe especializada e local apropriado para execução, uma vez que reações alérgicas, incluindo anafilaxia, podem acontecer. Foi recém-incorporado como procedimento reconhecido pelo Sistema Único de Saúde e pela Agência Nacional de Saúde, mas apenas no contexto da alergia ao leite de vaca para pacientes com até 24 meses de vida. Pouco se sabe sobre sua disponibilidade/execução no território brasileiro. **Objetivos:** Explorar o perfil de realização de TPO com alimentos em âmbito nacional, bem como as limitações para a sua não realização. **Métodos:** Inquérito virtual foi disponibilizado por e-mail aos 2.500 sócios cadastrados na Associação Brasileira de Alergia e Imunologia questionando sobre a prática de TPO, formação do profissional, limitações para sua não realização e possíveis soluções para sua execução. **Resultados:** Foram obtidas 290 respostas (11,6% dos associados), sendo a maioria deles proveniente da Região Sudeste (56,1%). Realizam

## ABSTRACT

**Background:** Oral food challenge (OFC), the gold standard for diagnosing food allergy and determining tolerance levels, requires specialized staff and appropriate conditions since anaphylaxis may occur. In 2022, OFC was officially recognized in Brazilian public and private health systems, although only for milk allergy in children up to 24 months of age. Little is known about OFC practices in Brazil. **Objectives:** To explore OFC practices, barriers, and solutions among Brazilian allergists and immunologists. **Methods:** A survey was e-mailed to 2500 associates of the Brazilian Association of Allergy and Immunology regarding OFC practices, training experiences, barriers to this procedure, and workable solutions. **Results:** A total of 290 associates responded (11.6%), more than a half of whom (56.15) practiced in the southeast region: 158 (54.5%) reported performing OFC, of whom 62% performed > 5 procedures each month, mostly for cow milk and hen egg. OFCs were mostly performed in private practice and were associated with specialized training. Lack of an appropriate setting was seen as the main barrier to performing the procedure.

1. ASBAI, biênio 2021-2022, Departamento Científico de Alergia Alimentar - São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina UNIFESP-EPM, Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
3. ASBAI, biênio 2021-2022, Coordenadora do Departamento Científico de Alergia Alimentar - Aracajú, SE, Brasil.
4. Universidade Federal de Sergipe, Serviço de Alergia Alimentar - Aracajú, SE, Brasil.
5. Faculdade de Medicina da USP, Unidade de Alergia e Imunologia, Instituto da Criança e Adolescente, Hospital das Clínicas - São Paulo, SP, Brasil.
6. Faculdade de Medicina da USP, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC - São Paulo, SP, Brasil.
7. Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Disciplina de Alergia e Imunologia - Campinas, SP, Brasil.
8. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein - São Paulo, SP, Brasil.
9. ASBAI, biênio 2021-2022, Diretora Científica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
10. ASBAI, biênio 2021-2022, Presidente - Recife, PE, Brasil.
11. ASBAI, biênio 2021-2022, Diretor de Pesquisa - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 06/04/2023, aceito em: 14/04/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):171-80.

TPO 54,5% (158/290) dos associados, 62% destes mais de 5 TPOs/mês, principalmente para leite e ovo. A execução de TPO na atualidade, majoritariamente na rede privada, esteve associada à prática do procedimento durante a especialização. Falta de recurso e ambiente apropriados são as maiores limitações para a não realização do TPO. **Conclusões:** Apesar do viés de seleção inerente à metodologia empregada do estudo, este inquérito pioneiro em território nacional tem importância por esclarecer e discutir a realização do TPO no âmbito do Brasil. Certamente este procedimento ainda é insuficientemente realizado no Brasil.

**Descritores:** Hipersensibilidade alimentar, diagnóstico, prognóstico, alimentos.

**Conclusions:** Although this study's methodology involves intrinsic biases, this is the first exploration of OFC practice in Brazil. OFCs are still underperformed nationwide.

**Keywords:** Food hypersensitivity, diagnosis, prognosis, food.

## Introdução

Estima-se que a prevalência de alergia alimentar (AA) varie mundialmente entre 1% e 10%, afetando indivíduos de diferentes idades, etnias e condições socioeconômicas<sup>1</sup>. Cerca de 30% das crianças com AA podem sofrer reação a múltiplos alimentos<sup>2</sup>. Os dados sobre prevalência de AA na população brasileira são escassos. Estudo multicêntrico nacional observou altas taxas de sensibilização, principalmente para leite de vaca (84,2%) e ovo (70,5%), em população selecionada com diagnóstico médico de AA.<sup>3</sup> Evidenciou ainda incremento significativo de sensibilização ao leite de vaca, amendoim e milho quando comparados os anos de 2004 e 2016<sup>3,4</sup>.

Sintomas de AA são inespecíficos e os exames laboratoriais não são suficientes, *per se*, para confirmar ou excluir o diagnóstico, sendo o teste de provocação oral (TPO) considerado até hoje o método padrão ouro para diagnóstico, quando realizado de maneira duplo-cega controlado por placebo<sup>5</sup>. O procedimento é também utilizado para checar a aquisição de tolerância que pode acontecer de maneira espontânea ou induzida (imunoterapia) aos alimentos<sup>5</sup>, no entanto, sua execução exige local apropriado, além de profissional especializado, uma vez que impõe risco de anafilaxia, reação alérgica potencialmente fatal<sup>6-8</sup>. A dieta de restrição do alérgeno envolvido permanece ainda como o pilar central na condução de pacientes com AA, o que pode implicar em risco nutricional, principalmente para aqueles com alergias a múltiplas fontes<sup>9</sup>. Desta maneira, uma investigação precisa é fundamental, evitando falsos diagnósticos, reduzindo dietas desnecessárias, com consequente prejuízo na qualidade de vida<sup>10</sup>. Sabe-se que, independentemente do resultado, a realização do TPO se associa

à melhora na qualidade de vida ao trazer definições sobre a condição alérgica<sup>11</sup>.

Ressalta-se que o TPO com alimento apenas muito recentemente, em 2022, foi incorporado tanto no Sistema Único de Saúde (SUS) quanto na Saúde Suplementar (ANS, Agência Nacional de Saúde Suplementar) como procedimento reconhecido (Código TUSS/CBHPM 2.01.01.36-8), e, ainda assim, apenas para crianças com até 24 meses de idade e com necessidade de diagnóstico e/ou monitoramento de alergia ao leite de vaca<sup>12,13</sup>.

Considerando o aumento da prevalência de AA nas últimas décadas, o incipiente reconhecimento do TPO com alimentos pelos sistemas nacionais de saúde, tanto público quanto privado, além da complexidade para sua realização, vale pensar que tal procedimento ainda seja provavelmente insuficientemente realizado em nosso país. Com objetivo de identificar o perfil de realização de TPO com alimentos em âmbito nacional, bem como as limitações para a sua não realização, o Departamento Científico de Alergia Alimentar da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI, biênio 2021-2022), elaborou um inquérito sobre o tema a ser respondido por seus sócios.

## Métodos

Estudo transversal com aplicação de questionário eletrônico sobre a realização de TPO com alimentos dirigido a especialistas em alergia/imunologia pela plataforma Google Forms® (Anexo 1).

Foram convidados para participação, via e-mail institucional, os 2.500 médicos sócios da ASBAI, nos meses de junho a dezembro de 2022, com o envio

do TCLE e do questionário a ser respondido. Os 15 membros constituintes do Departamento Científico de Alergia Alimentar da ASBAI foram excluídos do inquérito, a fim de se evitar vieses.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP (0241/2022 parecer n° 5.421.086).

As variáveis categóricas foram apresentadas por distribuição de frequências e proporções e comparadas usando-se o teste exato de Fisher com auxílio do programa Epi-info 7.2.5.0.

## Resultados

Um dos respondentes não assinou o TCLE e foi excluído do estudo. Foram preenchidos 290 questionários, cerca de 11,6% dos associados filiados à ASBAI, sendo que 96,9% dos respondedores relataram ter realizado residência médica ou especialização em alergia e imunologia, e 45,5% deles haviam terminado a residência/especialização há pelo menos 10 anos. As características da formação específica dos profissionais, como tempo de forma-

ção e aprendizado de TPO com alimentos durante residência/especialização podem ser vistos na Tabela 1, de acordo com realizarem ou não o TPO. Nota-se que 36,5% dos profissionais (n = 106) não executou TPO com alimentos durante a época da residência/especialização, sendo que destes, 37,7% (n = 40) havia sido formado nos últimos 19 anos.

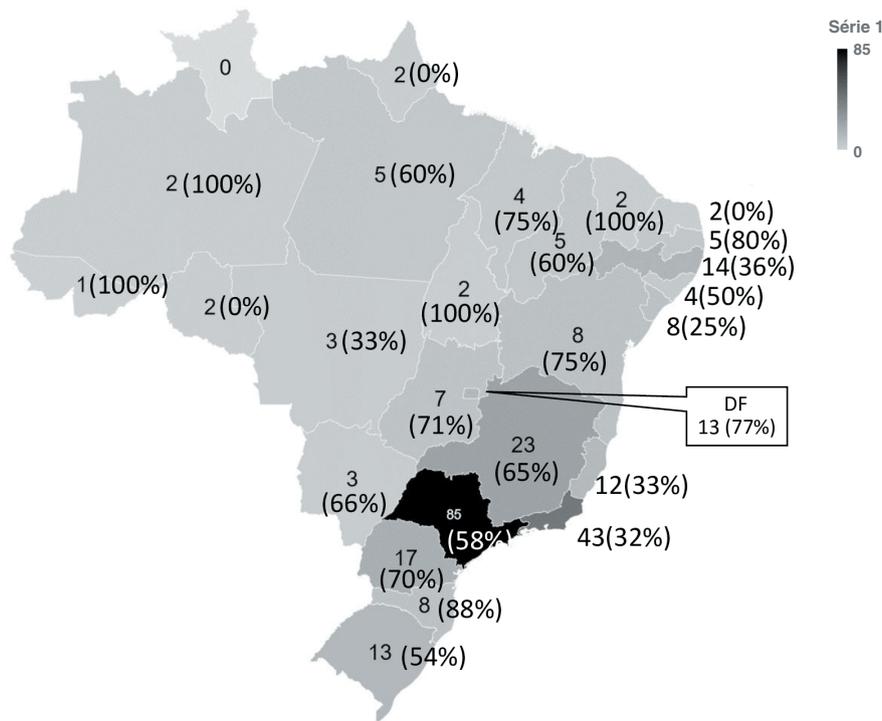
A não execução do TPO na prática assistencial foi estatisticamente maior no grupo que fez residência/especialização entre 20 e 29 anos. Já, ter executado este procedimento durante a formação, associou-se à realização de TPO na atualidade ( $p < 0,01$ ), sendo maior a associação se, durante o aprendizado, seis ou mais procedimentos foram realizados (Tabela 1).

A Figura 1 evidencia a distribuição de profissionais que responderam ao inquérito segundo o estado brasileiro em que atuam profissionalmente. Três especialistas referiram atuar em mais de um estado. A maioria, 54,5% (n = 158) afirmou executar TPO na prática clínica, principalmente em setor privado (Figura 2). Pouco mais de 62% desses profissionais realiza até cinco TPOs com alimentos mensalmente, e, quase 16% realiza 11 ou mais testes/mês.

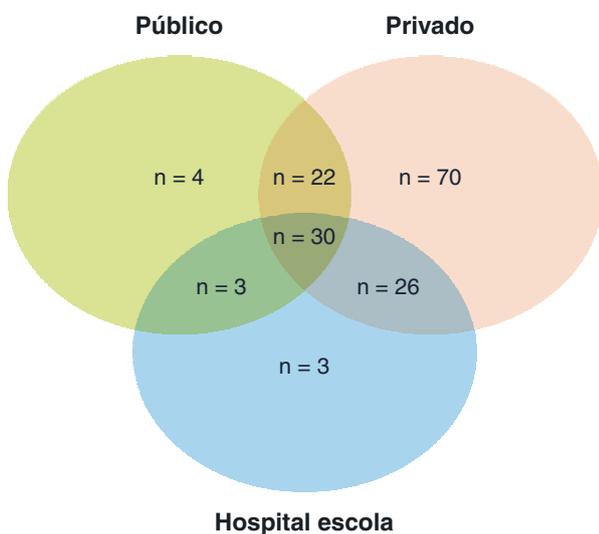
**Tabela 1**

Características dos profissionais que atualmente fazem ou não teste de provocação oral (TPO) com alimentos quanto à formação na especialidade (apresentados em números absolutos e porcentagem)

	Realiza TPO n = 158	Não realiza TPO n = 132	p*
Número de profissionais que fizeram residência em alergia/imunologia (%)	154 (97,4%)	127 (96,2%)	1,00
Tempo de término da residência/especialização			
Entre 1 e 5 anos	42 (27,3%)	23 (18,0%)	0,09
Entre 6 e 10 anos	39 (25,3%)	24 (18,9%)	0,25
Entre 11 e 19 anos	37 (24,0%)	27 (21,3%)	0,69
Entre 20 e 29 anos	21 (13,7%)	35 (27,6%)	< 0,01
Há 30 anos ou mais	15 (9,7%)	18 (14,2%)	0,27
Número de TPO realizados na residência/especialização			
Nenhum	40 (26%)	66 (52%)	< 0,01
Até 5	24 (15,6%)	29 (22,8%)	0,13
Entre 6 e 10	17 (11,0%)	5 (3,9%)	0,04
Mais que 10	73 (47,4%)	27 (21,3%)	< 0,01



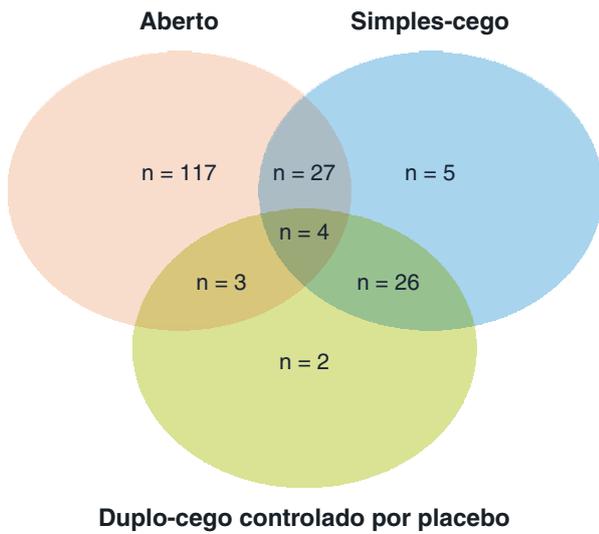
**Figura 1**  
Distribuição da atuação profissional de acordo com o estado (n = 293). Em parêntesis, a porcentagem dos que responderam realizar teste de provocação oral (TPO) com alimentos



**Figura 2**  
Distribuição dos profissionais (n = 158) que realizam teste de provocação oral (TPO) com alimentos segundo o setor de atuação

Com relação ao local em que o procedimento é realizado, a maioria sinalizou o ambiente hospitalar (38%), 28,5% o não hospitalar/ambulatorial, 25,3% ambos e o restante, clínicas de nível 3. Majoritariamente a assinatura de um TCLE pelo paciente e/ou responsável é solicitada (89,9%). Leite de vaca (83,5%) e ovo (11,4%) são os alimentos mais testados, seguido por frutos do mar (3,2%).

A Figura 3 mostra a frequência de escolha do TPO segundo o modo de realização: aberto, simples-cego ou duplo-cego controlado por placebo. O método simples-cego é o mais empregado: 74% dos profissionais só realizam esta modalidade. Quem providencia o alimento a ser oferecido é, na maior parte, a família (67,1%), seguido pelo próprio médico (20,3%), e nutricionista ou alguém do *staff* (12%). Quem o oferece é também o médico (82,3%) ou enfermeira/técnica em enfermagem (13,3%). Em apenas 1,9% há a participação de um nutricionista.

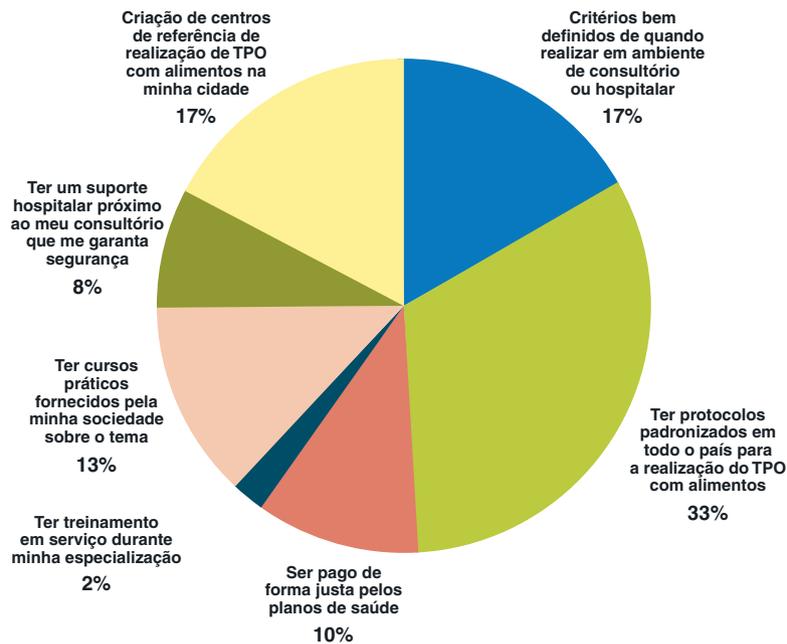


**Figura 3**  
 Modalidade(s) de teste de provocação oral (TPO) empregados de acordo com os profissionais que o realizam (n = 158)

As limitações evidenciadas pelos 152 (45,5%) profissionais que referiram não realizar o procedimento foram: falta de recursos e ambiente apropriados (46%), falta de capacitação técnica (21%), honorários insuficientes (12%), ausência de cobertura na saúde suplementar (11%) e recusa dos pacientes ou familiares (2%). Dentre as opções oferecidas (uma resposta possível no teste de múltipla escolha), a solução apontada como melhor foi a disponibilidade de protocolos nacionais padronizados para execução de TPO com alimentos (Figura 4).

**Discussão**

Segundo estimativa, o Brasil apresenta taxa de 0,94 médico alergista/imunologista por 100.000 habitantes com menos de 18 anos, mais que o Canadá (0,67) e a Austrália (0,87), porém bem menos que a Alemanha (6,50) e o Japão (3,34)<sup>14</sup>. Foram obtidas informações de todas as regiões do Brasil, somente o estado de Roraima não incluiu participação (Figura 1).



**Figura 4**  
 Soluções apontadas em percentual pelos médicos (n = 123) que não realizam teste de provocação oral (TPO)

As respostas compreendem informações de apenas uma pequena parcela de associados da ASBAI (11,6%), que voluntariamente aceitou participar do inquérito. Entre os respondedores, a maioria dos especialistas (54%, 158/290) respondeu realizar TPO com alimentos.

A taxa de respondedores foi baixa, mas similar à observada por inquérito semelhante nos Estados Unidos da América (10%)<sup>15</sup>. No entanto, nesse, 95% dos especialistas referiram executar o procedimento<sup>15</sup>. Investigação semelhante realizada no Canadá obteve uma taxa de resposta de 30,2%, com 80,6% dos especialistas tendo declarado realizar o procedimento<sup>16</sup>. No Brasil, apenas pouco mais da metade dos respondedores realizam o procedimento, apesar de grande parte destes atuarem em hospitais-escola (n = 62/158, 39%), o que sugere que, apesar de um viés de seleção a favor da realização do procedimento, em muitos hospitais de ensino o procedimento não é incorporado na formação e o diagnóstico inconsistente pode ser frequente.

Vale comentar que é provável que os que não realizem este tipo de intervenção tenham tendência a não participar do estudo.

Especialistas com tempo de formação entre 20 e 29 anos executam menos TPO na prática atual, provavelmente porque durante a sua formação a prevalência de AA era menor e os serviços de residência médica não disponibilizavam treinamento para realização dos TPO. Nos últimos 30 anos, no mundo e, nas duas últimas décadas, no Brasil, a alergia alimentar aumentou bastante, mas infelizmente não somos capazes de quantificar o real problema em âmbito nacional, pela escassez de estudos de prevalência. Não foi observada diferença estatisticamente significativa para aqueles formados há mais tempo (> 30 anos), provavelmente pelo número pequeno de respondedores que constituiu este grupo.

A execução de cinco ou mais TPO durante a formação na especialidade, se associou a executar TPO na prática atual, evidenciando a importância da inclusão do procedimento para a vivência da formação médica. Mais de 1/3 (106/290) dos entrevistados referiu não ter executado TPO com alimentos durante a residência/especialização, taxa maior que a observada em estudo americano, de 29%<sup>15</sup>.

A quase totalidade dos alergistas/imunologistas que executam o TPO com alimentos atua em mais de um setor, incluindo o privado (148/158) e pouquíssimos têm atuação exclusivamente no SUS

(4/158) (Figura 2), indicando provável acessibilidade reduzida a este tipo de procedimento pela maior parte de nossa população. O Distrito Federal e a Região Sudeste do Brasil são as que abrigam o maior número de profissionais que executam TPO com alimentos, possivelmente resultado de sua maior densidade médica, ou viés de seleção<sup>17</sup>. Foi recentemente estimado que 63,1% dos sócios da ASBAI seja proveniente da Região Sudeste, seguida das regiões Nordeste (15,0%), Sul (9,7%), Centro-Oeste (7,7%) e Norte (4,4%)<sup>18</sup>.

Pesquisa canadense evidenciou mediana de 12 TPOs por mês por profissional<sup>16</sup>. No presente inquérito, 62% dos profissionais referiram executar até 5 TPOs mensalmente, e 16%, 11 ou mais procedimentos no mesmo período.

Os alimentos mais empregados nos TPO são leite de vaca e ovo, e, na sequência, frutos do mar, amendoim e castanhas. Bem como ocorre em outros países, o teste aberto é o mais executado<sup>14,15</sup>, supostamente em decorrência da menor complexidade para sua execução. Vale destacar que a assinatura de um TCLE foi parecida entre especialistas brasileiros e americanos (89,9% vs. 82%)<sup>15</sup>, e maior que a canadense (40%)<sup>16</sup>.

Durante o TPO, à semelhança dos EUA, embora o alimento seja frequentemente fornecido pelos familiares, no procedimento é ofertado pelo médico. Nos EUA, 73% das vezes o alimento é ofertado por uma enfermeira<sup>15</sup>.

Diferentemente dos especialistas americanos e canadenses, os baixos honorários não foram apontados dentre as principais limitações<sup>15,16,19</sup> por aqueles que não executam o procedimento, e sim a falta de recurso e de ambientes adequados (46%), bem como a falta de capacitação técnica (21%). No entanto, no Canadá, o estabelecimento de códigos para cobrança especializada foi sugerido por 66,1% dos respondedores<sup>16</sup>. A falta de equipe e de local apropriados foi apontado como limitação por 72,6% e 64,5% dos respondedores canadenses<sup>16</sup>.

## Conclusão

Apenas pouco mais de 50% dos especialistas respondedores realizam este procedimento no contexto da alergia alimentar, o que é preocupante e pode gerar um excesso de diagnóstico inconsistentes, com restrições desnecessárias e riscos nutricionais aos pacientes. Além disso, é sugerido que o TPO deve

ser implementado na formação e complementado com cursos de reciclagem.

A partir da incorporação do TPO no âmbito do SUS e da saúde suplementar, associada ao aumento da prevalência de AA em nosso país, esperamos que haja um aumento da demanda de TPO com alimentos, à semelhança do observado por outros pesquisadores<sup>20</sup>. Apenas pouco mais da metade dos alergistas/imunologistas que participaram desta pesquisa afirmam executar TPO com alimentos, e não podemos descartar viés de preenchimento, pois é provável que os que não o realizem, tenham optado por não participar do inquérito, e assim pode ser ainda mais baixa a real frequência de realização do TPO.

Em um país de dimensões continentais ficou evidente a má distribuição da acessibilidade a este importante procedimento diagnóstico.

A capacitação técnica de mais profissionais, seja pela inclusão do aprendizado durante a formação do especialista, seja pela promoção de cursos de capacitação se faz necessária. A falta de recursos e de ambiente apropriados é também uma preocupação que dificulta a implantação e disseminação do mesmo.

Apesar do viés de seleção inerente à metodologia empregada do estudo, este inquérito pioneiro em território nacional tem importância para compreender e discutir a realização deste tipo de procedimento no âmbito brasileiro.

## Referências

- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58.
- Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-17.
- Aranda CS, Cocco RR, Pierotti FF, Sarinho E, Sano F, Porto A, et al. Allergic sensitization pattern of patients in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(4):387-95.
- Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V, et al.; Grupo PROAL. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allergy Project-PROAL. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):203-10.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
- Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, Drouet M, Deschildre A, Labreuche J, et al; Allergy Vigilance Network®. Food-related anaphylaxis fatalities: Analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy*. 2019;74(6):1193-6.
- Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):75-90.e17.
- Smith G. Alabama Boy, 3, Dies of Severe Reaction During Baked Milk Challenge (Internet). Disponível em: <https://www.allergicliving.com/2017/08/02/alabama-boy-3-dies-of-severe-reaction-during-baked-milk-challenge-test/>. Acessado em: 26/02/2023.
- Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):689-704.
- Golding MA, Batac ALR, Gunnarsson NV, Ahlstedt S, Middelvelld R, Protudjer JLP. The burden of food allergy on children and teens: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(3):e13743.
- Franxman TJ, Howe L, Teich E, Greenhawt MJ. Oral food challenge and food allergy quality of life in caregivers of children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):50-6.
- Brasil, Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, CONITEC (Internet). Relatório para a Sociedade. Informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS. Teste de provocação oral para alergia à proteína do leite de vaca. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220523\\_resoc\\_320\\_tpo\\_aplv\\_inl.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220523_resoc_320_tpo_aplv_inl.pdf). Acesso em: 17/02/2023.
- Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar (Internet). Resolução Normativa ANS nº 536, de 2 de maio de 2022. Disponível em: [https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0536\\_06\\_05\\_2022.html](https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0536_06_05_2022.html). Acesso em: 17/02/2023.
- Lloyd M, Loke P, Mack DP, Sicherer SH, Perkin MR, Boyle R, et al. Varying Approaches to Management of IgE-Mediated Food Allergy in Children Around the World. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;S2213-2198(23)00175-7.
- Greiwe J, Oppenheimer J, Bird JA, Fleischer DM, Pongracic JA, Greenhawt M, et al. AAAAI Work Group Report: Trends in Oral Food Challenge Practices Among Allergists in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3348-55.
- Hsu E, Soller L, Abrams EM, Protudjer JLP, Mill C, Chan ES. Oral Food Challenge Implementation: The First Mixed-Methods Study Exploring Barriers and Solutions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 ;8(1):149-156.e1.
- Scheffer M, et al. Demografia Médica no Brasil 2023. São Paulo, SP: FMUSP, AMB; 2023. p. 344. Disponível em: [https://amb.org.br/wp-content/uploads/2023/02/DemografiaMedica2023\\_8fev-1.pdf](https://amb.org.br/wp-content/uploads/2023/02/DemografiaMedica2023_8fev-1.pdf). Acesso em: 17/02/2023.
- de Mello LM, Serpa FS, Cruz AA, Silva EC, da Silva EM, Rios JLM, et al. A especialidade de Alergia e Imunologia Clínica no Brasil: como começamos a segunda década do século XXI? *Arq Asma Alerg Imunol*. 2021;5(4):395-408.
- Pongracic JA, Bock SA, Sicherer SH. Oral food challenge practices among allergists in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):564-6.
- El Baba A, Jeimy S, Soller L, Kim H, Begin P, Chan ES. Geographical discrepancy in oral food challenge utilization based on Canadian billing data. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023;19(1):5.

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

Correspondência:  
Lucila Camargo-Lopes-de-Oliveira  
E-mail: [lucila\\_camargo@yahoo.com](mailto:lucila_camargo@yahoo.com)

**Anexo 1**

Questionário eletrônico sobre a realização de TPO com alimentos dirigido a especialistas em alergia/imunologia

**Panorama Brasileiro do TPO com Alimentos**

O Teste de Provocação Oral (TPO) com alimentos é ainda hoje considerado o melhor método para diagnosticar alergias alimentares e, também, checar a aquisição de tolerância em pacientes que já receberam o diagnóstico prévio de alergia alimentar. No entanto, sabe-se que este procedimento não é de simples execução. É importante lembrar que TPO é diferente de reintrodução alimentar domiciliar. É com o objetivo de melhor identificar as dificuldades relacionadas à execução do TPO pelos membros da ASBAI que estamos aplicando este breve questionário (duração média de 7 minutos) e contamos com sua valiosa colaboração!

À disposição,

**Departamento Científico de Alergia Alimentar da ASBAI** (Biênio 2021-2022)

**Dados sobre a sua formação**

**Realizou residência ou especialização em alergia e imunologia?**

- Sim
- Não

**Terminou sua residência/especialização em alergia e imunologia há quanto tempo?**

- Entre um e cinco anos
- Entre seis e dez anos
- Entre 11 e 19 anos
- Entre 20 e 29 anos
- Há 30 anos ou mais
- Não fiz residência/especialização em alergia e imunologia

**Realizou quantos TPO com alimento durante todo o período da residência/especialização em alergia e imunologia?**

- Até 5 testes
- Entre 6 e 10 testes
- Mais de 10 testes

**Em qual estado brasileiro (ou distrito federal) você realiza a sua prática clínica na atualidade?**

**Mais de uma opção é possível.**

- Acre
- Alagoas
- Amapá
- Amazonas
- Bahia
- Ceará
- Distrito Federal
- Espírito Santo
- Goiás
- Maranhão
- Mato Grosso
- Mato Grosso do Sul
- Minas Gerais
- Pará
- Paraíba
- Paraná
- Pernambuco
- Piauí
- Rio de Janeiro
- Rio Grande do Norte
- Rio Grande do Sul
- Rondônia
- Roraima
- Santa Catarina
- São Paulo
- Sergipe
- Tocantins

**Anexo 1** (continuação)

Questionário eletrônico sobre a realização de TPO com alimentos dirigido a especialistas em alergia/imunologia

**Você já realizou algum dos cursos abaixo? Mais de uma opção é possível.**

- AALS (Curso de Suporte Avançado de Vida em Anafilaxia e Asma)
- ACLS (Suporte Avançado de Vida em Cardiologia)
- PALS (Suporte Avançado de Vida em Pediatria)
- Nenhum dos anteriores

**Realiza TPO com alimentos na sua prática clínica atual?**

- Sim
- Não

**Para quem realiza TPO com alimento na prática clínica****Você atua em que tipo de serviço como alergista imunologista? (mais de uma opção é possível)**

- Público
- Privado
- Hospital escola (independente se público ou privado)

**Qual é a faixa etária de pacientes que você atende?**

- Crianças e adolescentes
- Adultos e idosos
- Todas as faixas etárias

**Qual é a sua média mensal de atendimentos a pacientes com suspeita de alergia alimentar nos últimos 12 meses?**

- Até 5 pacientes
- Entre 6 e 10 pacientes
- Onze ou mais pacientes

**Qual sua média mensal de TPO com alimentos nos últimos 12 meses?**

- Até 5 testes
- Entre 6 e 10 testes
- Onze ou mais testes

**Qual é o percentual de pacientes com suspeita de alergia alimentar em que você realiza o TPO com alimentos?**

- Até 25%
- 25% a 50%
- Mais de 50%

**A sua escolha do local para a realização do TPO com alimentos leva em consideração:**

- Mecanismo envolvido nas reações (mediado por IgE ou não mediado por IgE)
- Gravidade de reação
- Ambos

**Em qual ambiente realiza preferencialmente o TPO com alimentos?**

- Ambiente hospitalar
- Não hospitalar/ambulatorial
- Ambos

**Você orienta reexposição alimentar em casa para pacientes com diagnóstico de alergia NÃO mediada por IgE e para aqueles com história de reação imediata mas NÃO sensibilizados**

- Sim
- Não

**Se sim, você já teve pacientes que apresentaram reações graves na reexposição domiciliar?**

- Sim
- Não
- Não oriento reexposição domiciliar nem nos casos NÃO mediados por IgE e nem para aqueles com história de reação imediata mas NÃO sensibilizados

**Anexo 1** (continuação)

Questionário eletrônico sobre a realização de TPO com alimentos dirigido a especialistas em alergia/imunologia

**Seus pacientes e/ou responsáveis assinam algum TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)?**

- Sim
- Não

**Qual o alimento mais frequentemente utilizado em TPO na sua prática clínica?**

- Leite
- Ovo
- Soja
- Trigo
- Peixes
- Frutos do mar
- Amendoim e castanhas
- Outro

**Quais tipos de TPO você utiliza na sua prática clínica? (Mais de uma opção é possível)**

- Teste aberto (paciente, família e médico sabem qual alimento está sendo ofertado)
- Simples-cego (realizado em duas etapas, sendo uma com alimento e outra placebo; só médico sabe o que está sendo ofertado)
- Duplo-cego controlado por placebo (igual ao simples-cego, mas nem o médico sabe qual etapa está sendo ofertada)

**Quem providencia o alimento a ser administrado?**

- Família do paciente
- Você, médico
- Nutricionista ou alguém do staff
- Outra pessoa

**Quem administra preferencialmente o alimento?**

- Você, médico
- Nutricionista
- Enfermeira (o) ou técnica (o) em enfermagem
- Outro

**Para aqueles que NÃO realizam TPO com alimentos****O que você poderia descrever como o principal entrave para a realização do TPO com alimentos?**

- Risco de eventos adversos
- Falta de capacitação técnica
- Falta de recursos e ambiente apropriados
- Recusa do paciente ou familiares
- Honorários insuficientes
- Ausência de cobertura na saúde suplementar

**Dentre as possíveis soluções para a realização do TPO com alimentos, assinale a que mais você concorda:**

- Critérios bem definidos de quando realizar em ambiente de consultório ou hospitalar
- Ter protocolos padronizados em todo o país para a realização de TPO com alimentos
- Ser pago de forma justa pelos planos de saúde
- Ter treinamento em serviço durante minha especialização
- Ter cursos práticos periódicos fornecidos pela minha sociedade sobre o tema
- Ter um suporte hospitalar próximo ao meu consultório que me garanta segurança
- Criação de centros de referência de realização de TPO com alimentos na minha cidade

Utilize o espaço abaixo, caso queira, para fazer considerações sobre o tema.

---

---

---

*Obrigado pela sua valiosa colaboração!*

# Rinite alérgica em estudantes de Medicina: percepção sobre diagnóstico, controle dos sintomas e qualidade de vida

*Allergic rhinitis among medical students: perceptions about diagnosis, symptom control, and quality of life*

Phelipe dos Santos Souza<sup>1</sup>, Henrique de Rocco Echeverria<sup>1</sup>, Ana Alice Broering Eller<sup>1</sup>, Gabriel de Araujo Granado<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A rinite alérgica (RA) é uma doença com sintomas nasais, como rinorreia, espirros e congestão nasal, causada pela inflamação da mucosa após a exposição do indivíduo a um agente alérgeno. A sintomatologia da doença causa consequências na qualidade de vida do paciente, que frequentemente possui problemas de sono, irritabilidade e fadiga. Estudantes podem ter seu desempenho acadêmico afetado de modo negativo pela doença. **Objetivo:** Tendo em vista a problemática que a doença causa na performance de estudantes, esse estudo pretende analisar a prevalência da RA nos discentes da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), com a finalidade de identificar o grau de comprometimento na qualidade de vida dos estudantes com a doença e relacionar com o seu grau de controle dos sintomas da rinite alérgica. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo observacional, a partir de dados coletados de estudantes de Medicina, através de questionários específicos para avaliação do controle dos sintomas e impacto na qualidade de vida, sendo eles: o *Rhinitis Control Assessment Test* e o *Sino-Nasal Outcome Test*. **Resultados:** 88 estudantes de Medicina foram avaliados neste estudo, a prevalência da RA foi de 69%. A maioria dos estudantes possui a doença controlada, o que caracteriza menor impacto da doença na qualidade de vida desses pacientes. Entre eles, os sintomas de maior impacto são: espirros, obstrução nasal e lacrimejamento ocular. Houve correlação estatística entre o controle dos sintomas e o impacto dos mesmos na qualidade de vida, avaliado pelos questionários RCAT e SNOT-22 ( $r = -0,4277$ ;  $p < 0,001$ ). **Conclusão:** O conhecimento disseminado entre estudantes de Medicina sobre rinite alérgica, diferentemente do resto da população, permite que os mesmos tenham maior conscientização, aderência aos tratamentos e percepção do quadro. Por isso, a educação da população se faz essencial e útil para controle dos sintomas e garantia da qualidade de vida coletiva.

**Descritores:** Rinite alérgica, estudantes de Medicina, qualidade de vida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Allergic rhinitis is a disease involving nasal symptoms, such as rhinorrhea, sneezing and nasal congestion, which are caused by mucosal inflammation due to allergen exposure. The symptoms, which affect patient quality of life, frequently include sleep problems, irritability, and fatigue. The disease can have a negative impact on academic performance in affected students. **Objective:** In view of the disease's effects on academic performance, this study determined the prevalence of allergic rhinitis among medical students at the Universidade do Vale do Itajaí (Santa Catarina, Brazil), identifying the degree to which it impairs quality of life and relating this to symptom control. **Methods:** This descriptive observational study was based on data collected from medical students through 2 specific questionnaires to assess symptom control and quality of life: the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) and Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22). **Results:** Among the 88 medical students evaluated in this study, the prevalence of allergic rhinitis was 69%. The disease controlled in most affected students, indicating a lower impact on quality of life. The most prominent symptoms were sneezing, nasal obstruction, and tearing. According to the RCAT and SNOT-22 results, symptom control was significantly correlated with quality of life ( $r = -0.4277$ ;  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Unlike the rest of the population, the students' knowledge of allergic rhinitis led to greater awareness of the condition and better treatment adherence. Therefore, educating the population is essential for symptom control and guaranteeing collective quality of life.

**Keywords:** Allergic rhinitis, medical students, quality of life.

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

Submetido em: 19/02/2023, aceito em: 18/04/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):181-8.

## Introdução

A rinite alérgica (RA) é uma doença de sintomas nasais causada pela exposição a alérgenos específicos, que induzem uma reação inflamatória mediada por IgE<sup>1,2</sup>. Essa resposta é uma reação de hipersensibilidade imediata, a qual consiste na produção de IgE após a exposição a um antígeno, que se liga ao receptor Fc de mastócitos, com consequente liberação de seus mediadores<sup>3</sup>. Considerada uma das mais comuns doenças respiratórias crônicas, a RA é um problema de saúde global, com aproximadamente 10 a 20% da população mundial acometida<sup>1,4,5</sup>.

Os sintomas da rinite alérgica compreendem rinorreia com coriza clara, obstrução nasal, prurido nasal e espirros em salva. Esses sintomas, na maioria dos dias, acontecem por mais de uma hora, durante dois ou mais dias seguidos<sup>1</sup>. O início da sintomatologia da rinite alérgica é mais comumente observado na infância, mas pode acontecer em qualquer idade<sup>2</sup>.

O diagnóstico da rinite alérgica é basicamente clínico, com uma história de sintomas alérgicos típicos<sup>1,5</sup>. Um paciente com dois ou mais dos sintomas característicos da doença, por mais de uma hora na maioria dos dias, formam a base diagnóstica<sup>5</sup>.

O tratamento da rinite alérgica inclui a farmacoterapia associada com controles ambientais e prevenção dos alérgenos. Há diversas opções farmacológicas para o tratamento da doença: anti-histamínicos, descongestionantes, corticosteroides, antagonistas de receptores de leucotrienos, cromoglicato dissódico e imunoterapia<sup>6</sup>.

A qualidade de vida de um paciente foca na percepção que o indivíduo tem sobre o impacto que sua doença tem sobre si<sup>7</sup>. Os sintomas da RA têm consequências diretas no dia a dia do paciente. Problemas de fadiga, irritabilidade e sono são comumente relatados por pacientes que possuem a doença, o que afeta na produtividade do indivíduo<sup>7,8</sup>.

Diversos instrumentos foram desenvolvidos para avaliar o grau de controle da rinite, dentre eles, o questionário *Rhinitis Control Assessment Test* (RCAT)<sup>2,9</sup>. O RCAT foi desenvolvido em língua inglesa, mas traduzido e validado por Fernandes e cols.<sup>10</sup>, e consiste em seis perguntas, avaliando a intensidade dos sintomas na última semana, a relação deles com o sono e atividades pessoais e acerca da avaliação pessoal do controle da doença. O score final varia de 6 a 30 pontos, sendo que segundo Meltzer e cols.<sup>7</sup>, escores de 21 ou abaixo indicam não controle da doença.

Devido à estreita ligação entre o controle da doença e a qualidade de vida dos pacientes com rinite alérgica, para estimar de maneira eficaz e confiável a qualidade de vida de cada paciente lançamos mão de diversos questionários, como o específico para rinosinusite crônica (RSC) e polipose nasossinusal (PNS), o questionário *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT-22). Assim como todo questionário específico, permite uma melhor avaliação clínica, em detrimento aos gerais. O SNOT-22 foi traduzido e validado para o português por Kosugi e cols.<sup>11</sup>, foi originalmente publicado em língua inglesa, como uma adaptação do questionário SNOT-20, esse por sua vez, é derivado de um terceiro questionário, o RSOM-31 (*Rhino-Sinusitis Outcome Measure*). O SNOT-22 é um instrumento com consistência interna, reprodutibilidade, validade e responsividade em âmbito nacional, composto por 22 itens (sintomas), que serão classificados pelos pacientes em 6 graus de intensidade, variando de 0 (nenhum problema) até 5 (pior problema possível), além de verificar se o paciente fez cirurgia para o problema em questão (RSC ou PNS), avaliando o grau de melhora após o procedimento.

Tendo em vista o comprometimento acadêmico que os jovens e estudantes sofrem por causa dos sintomas da RA, o presente estudo pretende analisar a frequência da doença em estudantes universitários, identificar o impacto da doença na sua qualidade de vida e relacionar com o seu grau de controle dos sintomas.

## Métodos

### Participantes

Trata-se de um estudo transversal, de caráter observacional, cuja amostra foi composta por estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), sem distinção de sexo, etnia e grupo social. Foram incluídos neste estudo todos aqueles que estão devidamente matriculados no curso de Medicina, e que concordaram em participar da pesquisa. Serão excluídos todos aqueles que não concordem com os termos estabelecidos previamente, e aqueles cuja ausência de resposta a determinadas questões dos questionários possa prejudicar o resultado da pesquisa.

### Procedimentos

Houve submissão ao Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da UNIVALI, aprovado sob o parecer

Nº 4.885.968. A coleta de dados se deu através de plataformas virtuais, nas quais os participantes responderam aos formulários para obtenção de dados quanto à idade dos pacientes, gênero e percepção da doença, avaliação do controle da rinite alérgica, o *Rhinitis Control Assessment Test* (RCAT) e de qualidade de vida *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT-22). Ambos os questionários traduzidos e validados para a língua portuguesa.

### Instrumentos

O RCAT é um questionário que indaga sobre o controle da rinite alérgica, composto por seis perguntas, referentes à última semana, três abordando os sintomas de congestão nasal, espirros e lacrimejamento ocular. Duas perguntas relacionando os sintomas ao sono e atividades pessoais, e por fim, uma pergunta acerca da percepção pessoal de controle dos sintomas. Cada pergunta deverá ser respondida pelo participante em uma pontuação que varia de 1 a 5, sendo 5 para “nunca”, 4 para “raramente”, 3 para “às vezes”, 2 para “frequentemente” e 1 para “muito frequentemente”. A somatória varia de 6 a 30, sendo que escores de 22 ou mais significam doença controlada, e 21 ou menos, doença não controlada.

Para avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o SNOT-22, um questionário específico para rinosinusite crônica e polipose nasossinusal, composto por 22 itens, cada um correspondendo a um sintoma específico, e utilizando parâmetros de 0 a 5 para avaliar o grau de intensidade de cada sintoma. Os sintomas são graduados da seguinte forma: 0 para “nenhum problema”, 1 para “problema muito leve”, 2 para “problema leve”, 3 para “problema moderado”, 4 para “problema grave”, e 5 para “pior problema possível”. O escore final de cada questionário é a somatória total dos pontos de cada item, e gera um valor de 0 a 110, sendo que valores mais altos significam maior impacto dos sintomas na qualidade de vida.

### Análise dos dados

A análise dos dados se deu pela criação de planilhas no *software* Excel®, contendo os dados obtidos eletronicamente, e posterior exportação dos dados para o *software* estatístico BioEstat 5.0 e JASP versão 0.14.1.0, para análise dos dados obtidos. Para avaliar a correlação entre o total de pontos de qualidade de vida e total de pontos do controle dos sintomas em RA foi utilizado o teste de correlação de

Pearson. O nível de significância considerado como significativo estatisticamente é de 5% ( $p < 0,05$ ). As medidas de tendência central usadas foram médias e moda. E para visualizar as medidas de dispersão, utilizamos o desvio padrão (Dp).

### Resultados

A amostra avaliada no presente estudo foi de 88 estudantes de Medicina de uma faculdade da Região Sul do país, sendo que destes, 60 participantes eram do gênero feminino (68%), 27 masculinos e 1 não informado. A idade média da amostra foi 22 anos, com idade mínima de 17 e máxima de 33. A prevalência da rinite na amostra foi de 69% ( $n = 61$ ), sendo que destes, 68% ( $n = 42$ ) é do gênero feminino.

### Relação da amostra com os questionários

Dos 88 questionários completamente respondidos, a média para o RCAT foi de 22 (Dp = 4,4), sendo que para ser enquadrado como doença controlada deve-se obter 22 ou mais, o mínimo foi de 10, e o máximo de 30 (Figura 1).

Enquanto isso, para o SNOT-22, a média foi de 37 (Dp = 23,3), sendo que esse escore varia de 0 a 110, e os valores mais altos indicam maior impacto na qualidade de vida dos pacientes. A resposta mínima da amostra foi de 0, e a máxima de 100 (Figura 2).

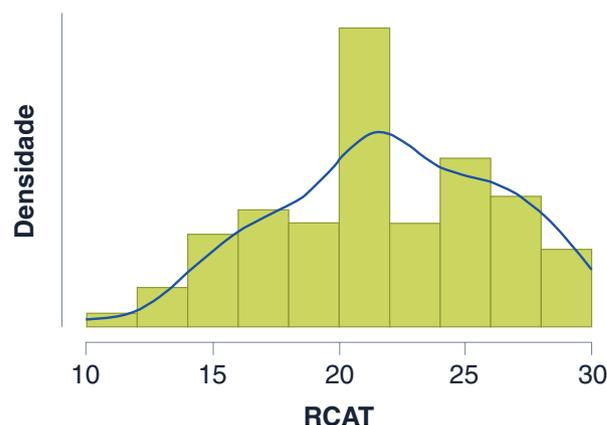
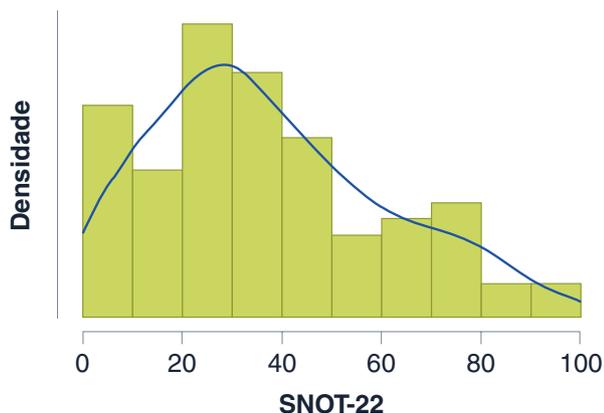


Figura 1

Distribuição da amostra em relação às respostas do RCAT

RCAT = *Rhinitis Control Assessment Test*.



**Figura 2**  
Distribuição da amostra em relação às respostas do SNOT-22

SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test.

Não houve diferença significativa entre as médias do RCAT entre sexos, todavia, a média do SNOT-22 foi de 34 para o sexo masculino, e 38 para o sexo feminino. A idade dos estudantes de Medicina não influencia nos níveis do RCAT ( $p = 0,3$ ), tampouco nos valores do SNOT-22 ( $p = 0,5$ ) visto que a idade da amostra varia de 17 a 33 anos.

### Correlação entre controle da doença e qualidade de vida

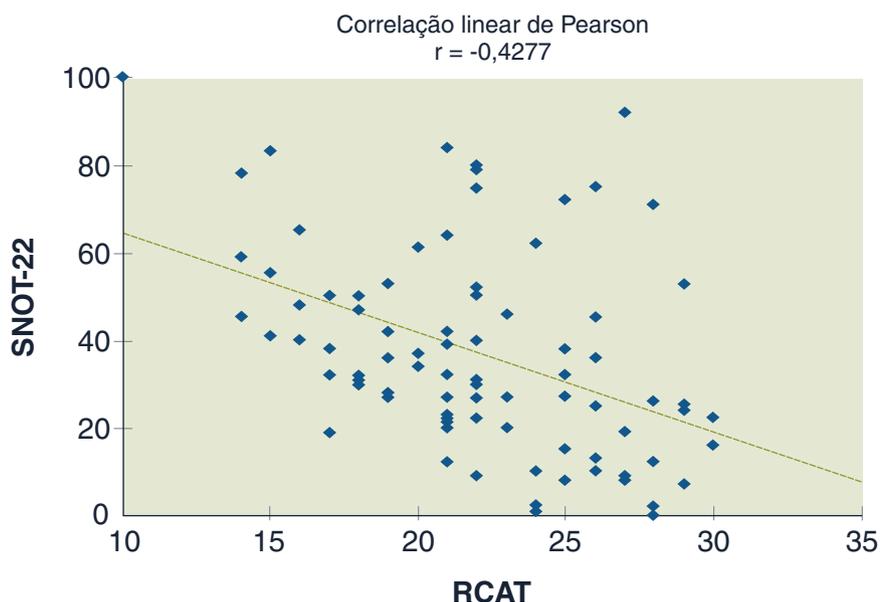
Como é possível verificar no diagrama de dispersão na Figura 3, há uma correlação negativa entre o controle dos sintomas e o impacto dos mesmos na qualidade de vida ( $r = -0,4277$ ;  $p < 0,001$ ), portanto, quanto mais controlados os sintomas, menor o impacto dos mesmos na qualidade de vida.

### Análise do controle dos sintomas na amostra

Dentre os aspectos do RCAT, o que teve a moda de valor mais baixo, ou seja, as categorias que são menos controladas na amostra são: espirros, obstrução nasal e lacrimejamento ocular (Tabela 1).

### Análise do impacto dos sintomas na qualidade de vida

Para avaliar qual sintoma tem maior impacto na qualidade de vida da amostra, utilizamos novamente a moda das respostas para cada sintoma, como esquematizado na Tabela 2. Dentre os 22 itens do questionário, os que obtiveram maior valor modal, portanto, interferindo mais na qualidade de vida, foram “nariz entupido”, “fadiga ou cansaço durante o dia”, “espirros” e “nariz escorrendo”, definidos como problema moderado (resposta 3).



**Figura 3**  
Correlação entre controle dos sintomas (RCAT) e impacto na qualidade de vida (SNOT-22)  
RCAT = Rhinitis Control Assessment Test, SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test.

**Tabela 1**

Questionário RCAT e respostas mais frequentes dos participantes

Sintoma	Resposta RCAT (n; %)
Durante a última semana, com que frequência você apresentou obstrução nasal?	3 (25; 28,4%)
Durante a última semana, com que frequência você espirrou?	3 (27; 30,6%)
Durante a última semana, com que frequência seus olhos lacrimejaram?	4 (30; 34%)
Durante a última semana, quanto seus sintomas nasais ou alérgicos interferiram no seu sono?	5 (40; 45,4%)
Durante a última semana, com que frequência você evitou alguma atividade (por exemplo, visitar uma casa com gato ou cachorro) devido aos seus sintomas nasais ou de outras alergias?	5 (71; 80,6%)
Durante a última semana, quanto seus sintomas nasais ou alérgicos estiveram controlados?	3 e 4 (29; 32,9%)

RCAT = *Rhinitis Control Assessment Test*.

### **Relação entre os questionários e realização de cirurgia**

As cirurgias mais realizadas foram septoplastia (6%) e adenoidectomia (3%). A média para o RCAT entre os estudantes de Medicina foi menor dentre aqueles que já realizaram alguma cirurgia para melhorar o quadro de rinosinusite (média = 19,8). Enquanto isso, a média para o questionário SNOT-22 foi ligeiramente maior dentre esses estudantes, comparados aos que não realizaram nenhuma cirurgia (média = 42,3), no entanto, a diferença entre as médias desses grupos para ambos os questionários não obteve diferença estatística ( $p > 0,05$ ). A Tabela 3 revela a percepção dos participantes após a cirurgia.

### **Discussão**

A rinite alérgica é caracterizada pela reação inflamatória e o respectivo aparecimento de sintomas alérgicos típicos, capazes de interferir, muitas vezes, na qualidade de vida dos portadores e no desempenho de suas atividades diárias<sup>12</sup>. A prevalência da rinite alérgica nos estudantes de Medicina foi de 69%, sendo que o gênero mais acometido foi o feminino, somando 68% dos casos. O acometimento

dessa amostra é muito maior quando comparado à população brasileira, jovens e universitários de outros países, cuja prevalência média gira em torno de 15-25%<sup>9,13,14</sup>.

A maior prevalência encontrada na amostra estudada pode estar relacionada com o conhecimento acerca da rinite alérgica, caracterizando, portanto, maior percepção do quadro e incidência de testagem e diagnóstico. Essa noção da doença permite que seja instaurado um tratamento mais eficaz e apropriado entre os estudantes de Medicina, com maiores índices de adesão, promovendo maior controle sobre os sintomas, e conseqüentemente, melhor qualidade de vida. Por esse motivo a conscientização da população leiga se faz essencial, haja vista a diferença que há no impacto que os sintomas geram na qualidade de vida quando comparados os valores da amostra estudada e da população, ilustrado pela média do SNOT-22 (37 x 62, respectivamente)<sup>11</sup>, sendo que os sintomas mais prevalentes são os mesmos em ambos os grupos, porém menos controlados no último grupo em questão.

Os principais sintomas da rinite incluem rinorreia, espirros e congestão nasal, que podem ter início em qualquer idade da vida, porém mais comumente

inicia-se na infância<sup>1,2</sup>. Sendo assim, o presente estudo vai ao encontro com a literatura preexistente ao comprovar que, entre os estudantes de Medicina, os sintomas de maior impacto são, também, congestão nasal, rinorreia, espirros e fadiga<sup>8,15</sup>.

A sintomatologia e o respectivo comprometimento da qualidade de vida entre os estudantes estão diretamente relacionados com o controle da doença, visto que à medida que a doença é mais bem controlada, o impacto na qualidade de vida é menor. Nesse sentido, a média da amostra para o questionário de controle de sintomas (RCAT) foi de 22, enquanto a do impacto dos sintomas na qualidade de vida (SNOT-22) foi de 37. A média desses questionários na população em

geral foi de 20,4 para o RCAT (Dp = 4,2)<sup>16</sup>, e 62,3 para o SNOT-22 (Dp = 25,3)<sup>11</sup>, sugerindo que a amostra estudada tem maior controle sobre os sintomas da doença, e que os mesmos geram um menor impacto na qualidade de vida dos portadores.

Outro ponto a ser analisado são as intervenções cirúrgicas realizadas nos pacientes com rinite alérgica. Evidenciou-se que, majoritariamente, houve pouca melhora após a intervenção, e um taxa de recorrência de cerca de 30%, podendo sugerir quadros de rinite alérgica persistente (14% dos casos), podendo ser consideradas intervenções mais elaboradas como a neurectomia do vidiano, nos casos de rinite vasomotora<sup>17</sup>.

**Tabela 2**

Questionário SNOT-22 e resposta mais frequente dos participantes

Sintoma	Resposta SNOT-22 (n; %)
Necessidade de “assoar” o nariz	2 (26; 29,5%)
Espirros	3 (24; 27,2%)
Nariz escorrendo	3 (21; 23,8%)
Tosse	0 (40; 45,4%)
Secreção do nariz indo para a garganta	0 (30; 34%)
Secreção grossa saindo do nariz	0 (39; 44,3%)
Sensação de ouvido cheio ou tampado	0 (34; 38,6%)
Tontura ou vertigem	0 (48; 54,5%)
Dor de ouvido	0 (55; 62,5%)
Dor ou pressão no rosto	0 (40; 45,4%)
Dificuldade para conseguir dormir	0 (33; 37,5%)
Acorda no meio da noite	0 (37; 42%)
Falta de uma boa noite de sono	0 (29; 32,9%)
Acorda cansado	2 (23; 26,1%)
Fadiga ou cansaço durante o dia	3 (27; 30,6%)
Diminuição do seu rendimento para realizar atividades do seu dia a dia	2 (21; 23,8%)
Diminuição da sua concentração para realizar atividades do seu dia a dia	2 (19; 21,5%)
Frustrado, agitado ou irritado	2 (21; 23,8%)
Tristeza	0 (29; 32,9%)
Sensação de vergonha	0 (32; 36,3%)
Dificuldade para sentir cheiros ou gostos	0 (47; 53,4%)
Nariz entupido	3 (28; 31,8%)

**Tabela 3**

Relação entre os procedimentos cirúrgicos e percepção pós-operatória

Após a cirurgia você ficou	Frequência	%	Cirurgia realizada (n)
Pouco pior	1	7,6%	Adenoidectomia e tonsilectomia (1)
Igual	3	23%	Septoplastia (3)
Pouco melhor	7	53,8%	Adenoidectomia (2), septoplastia (2), septoplastia e adenoidectomia (1), tonsilectomia (1), turbinectomia (1)
Muito melhor	2	15,4%	Adenoidectomia (1), septoplastia (1)
Não respondeu	0	0	
Total	13	100	

A rinite alérgica é uma doença com uma prevalência significativa provavelmente subestimada, sendo, portanto, de suma importância que haja conscientização da população acerca dos sintomas, o que implica maior taxa de diagnósticos, e conseqüentemente, maior controle da doença. Isso se torna necessário para promover a educação e orientação eficaz para os pacientes quanto a medidas de controle ambiental, ou seja, evitar exposição à alérgenos que desencadeiam ou agravam os sintomas.

Conclui-se, portanto, que o controle adequado dos sintomas relacionados à rinite alérgica favorece uma melhor qualidade de vida para seus portadores. Nesse sentido, houve significância estatística entre as respostas encontradas em ambos os questionários, os quais mostram, primeiramente, que fatores como sexo e idade não interferiram no controle dos sintomas ou na qualidade de vida. Além disso, a melhora dos sintomas não tem relação com a realização de procedimentos cirúrgicos, possuindo ainda alta taxa de persistência entre os pacientes, mesmo após o procedimento. Portanto, a melhor alternativa para manutenção da rinite alérgica continua sendo a orientação e educação eficaz para a população.

### Referências

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
- Sakano E, Sarinho ES, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschner F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84:3-14.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular*. 8ª ed. Elsevier; 2015. p. 912-52
- Ibiapina CC, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR, Cruz Filho AAS. Rinite alérgica: Aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):230-40.
- Kakli HA, Riley TD. Allergic Rhinitis. *Prim Care*. 2016 Sep;43(3):465-75.
- Sur DKC, Plesa ML. Treatment of Allergic Rhinitis American Family Physician. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):985-92.
- Meltzer EO. Allergic Rhinitis: Burden of illness, quality of life, comorbidities, and control. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):235-48.
- Oukessou Y, Abada R, Roubal M, Mahtar M. Quality of life assessment in patients treated with nasal corticotherapy for allergic rhinitis: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:249-54.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC): fase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6.
- Fernandes PH, Matsumoto F, Solé D, Wandalsen GF. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(6):674-9.
- Kosugi EM, Chen VG, Fonseca VM, Cursino MM, Mendes Neto JA, Gregório LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(5):663-9.
- Jáuregui I, Mullol J, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, del Cuvillo A, et al. Allergic rhinitis and school performance. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 1):32-9.
- Ozoh OB, Aderibigbe SA, Ayuk AC, Desalu OO, Oridota OE, Olufemi O, et al. The prevalence of asthma and allergic rhinitis in Nigeria: A nationwide survey among children, adolescents and adults. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222281.
- Kef K, Güven S. The Prevalence of Allergic Rhinitis and Associated Risk Factors Among University Students in Anatolia. *J Asthma Allergy*. 2020;13:589-97.

15. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(1):43-52.e3.
16. Liedtke JP, Mandl A, Köther J, Chwieralski J, Shah-Hosseini K, Raskopf E, et al. RCAT reflects symptom control and quality of life in allergic rhinoconjunctivitis patients. *Allergy.* 2018;73(5):1101-9.
17. Wu AW, Ting JY. Indications for surgery in refractory rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(2):414.

---

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

Correspondência:  
Henrique de Rocco Echeverria  
E-mail: henrique.echeverria@outlook.com

# Characteristics of patients with hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and biological agents and desensitization behavior

*Características de pacientes com reações de hipersensibilidade a agentes quimioterápicos e biológicos e comportamento de dessensibilização*

Juan Camilo Ardila<sup>1</sup>, Diana Maria Martinez Castillo<sup>1</sup>,  
Ana Maria Calle<sup>1</sup>, Carlos Chinchilla<sup>1</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** Hypersensitivity to chemotherapeutic and biological agents has increased in recent years due to their frequent use. Avoidance has been the first line of defense, leading to decreased treatment efficacy and increased adverse events. **Objective:** To characterize the sociodemographic and clinical aspects of patients with hypersensitivity reactions to chemotherapeutic agents who underwent desensitization and biological procedures in a Colombian city. **Methods:** This observational, descriptive, retrospective, multicenter study was conducted in patients with hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and biological agents who underwent desensitization. **Results:** In the 14 included patients with a history of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and biological agents (57.1% women; median age 42.5 years), 45 desensitization procedures were performed. The most commonly prescribed drug was rituximab (57%). The skin was the most frequent reaction site (78.6%), and systemic corticosteroids were the most common treatment (78.6%). Breakthrough reactions occurred in 31.1% of the patients and only premedication with corticosteroids was associated with less severe reactions. All cases of desensitization were successful. **Conclusions:** Desensitization to chemotherapeutic and biological agents proved to be a useful and safe tool in a Colombian population.

**Keywords:** Hypersensitivity, chemotherapeutic agent, biological agent, desensitization.

## RESUMO

**Introdução:** A hipersensibilidade aos agentes quimioterápicos e biológicos aumentou nos últimos anos devido ao seu uso frequente. Evitar tem sido a primeira linha de ação, levando à diminuição da eficácia do tratamento e ao aumento de eventos adversos. **Objetivos:** Caracterizar os aspectos sociodemográficos e clínicos de pacientes com reações de hipersensibilidade a agentes quimioterápicos submetidos a dessensibilização e procedimentos biológicos em uma cidade colombiana. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional, descritivo, retrospectivo e multicêntrico em pacientes com reações de hipersensibilidade a agentes quimioterápicos e biológicos submetidos à dessensibilização. **Resultados:** Foram incluídos 45 procedimentos de dessensibilização em 14 pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade a agentes quimioterápicos e biológicos (57,1% mulheres, com mediana de idade de 42,5 anos). O medicamento mais relatado foi o rituximabe (57%). O envolvimento cutâneo foi o mais frequente (78,6%) e os corticosteroides sistêmicos foram o tratamento mais utilizado (78,6%). As reações ocorreram em 31,1% e apenas a pré-medicação com corticosteroides foi associada a uma menor gravidade destas. Todos os casos de dessensibilização foram bem-sucedidos. **Conclusões:** A dessensibilização a agentes quimioterápicos e biológicos provou ser uma ferramenta útil e segura em uma população colombiana.

**Descritores:** Hipersensibilidade, agentes antineoplásicos, terapia biológica, dessensibilização.

1. Servicio de Alergología de la Universidad de Antioquia – Colombia.

## Introduction

Adverse drug reactions are a public health problem,<sup>1</sup> and hypersensitivity reactions comprise 15-20% of these cases.<sup>2</sup> For taxane-based chemotherapeutic agents, a 2%-10% prevalence of hypersensitivity reactions has been reported, while for platinum-based<sup>13</sup> drugs it depends on the number of infusions.<sup>4</sup> The epidemiology of hypersensitivity reactions to biological agents is insufficiently known; the most commonly involved drug is rituximab, for which the prevalence is 5% to 10%.<sup>5</sup>

Chemotherapeutic and biological agents have been increasingly used in recent years, resulting in more hypersensitivity reactions,<sup>6</sup> which can lead to the use of less effective and safer alternatives.<sup>7,8</sup> These patients can benefit from drug desensitization protocols for temporary tolerance.<sup>9</sup>

Although evidence indicates that desensitization is safe, the procedure is not risk-free, and thus should be performed in an appropriate medical environment, with the necessary supplies to manage emergencies, and it should be performed by qualified and trained personnel.<sup>6,10</sup>

Studies have described the results and safety of desensitization to chemotherapeutic agents in 413, 609, and 122 patients.<sup>11-13</sup> An Australian study described 25 procedures with chemotherapeutic and biological agents,<sup>14</sup> and a more recent study reported the results of 69 desensitization procedures.<sup>15</sup> In Latin America, Villarreal et al.<sup>16</sup> described a cohort of patients with reactions to paclitaxel who underwent successful desensitization. However, we could find no information on other therapeutic agents, except as case reports. In Colombia, we found no studies evaluating hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and biological agents or desensitization protocols for these drugs.

The primary objective of this study was to characterize the sociodemographic and clinical aspects of patients with hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and biological agents who underwent desensitization and treatment in a Colombian city.

## Methodology

An observational, multicenter, descriptive study was conducted at the Hospital San Vicente Fundación and the IPS Universitaria, both of which are in Medellín. The secondary objectives were to describe

the sociodemographic aspects of the study population; to describe the clinical and paraclinical history of this population; to determine aspects of desensitization, adverse reactions, and the final outcome of the procedure, and finally; to explore the relationship between demographic, clinical and paraclinical aspects according to desensitization, adverse reactions, and procedure outcome.

Data were collected from the medical records of patients with a history of hypersensitivity reaction to chemotherapeutic or biological agents who underwent a desensitization protocol between 2015 and 2020. We assessed the demographic and clinical characteristics of the patients, as well as clinical aspects of the index reaction and desensitization procedure.

For this study, hypersensitivity reactions were considered signs or symptoms produced by an agent normally tolerated by the general population, in this case chemotherapeutic and biological agents, that are unrelated to drug's action and are, thus, unpredictable.<sup>1</sup> Hypersensitivity was not diagnosed by the researchers; the sample included patients who had already been diagnosed by an allergist. The type of hypersensitivity reaction was not differentiated. The Ring-Messmer scale<sup>6</sup> was used to determine reaction severity: mild reactions were considered grade I (affecting only the skin), while all other were considered moderate to severe (grades II-IV).

The index reaction was considered the patient's predictable response to the drug, ie, that for which hypersensitivity was diagnosed. Reactions that occurred during desensitization were considered breakthrough reactions.

## Statistical analysis

For descriptive analysis of the sociodemographic, clinical, and paraclinical variables, absolute and relative frequencies and summary indicators, such as median, quartiles, interquartile range, and minimum and maximum values were used. The standard criterion for quantitative variables was determined with the Shapiro-Wilk test.

The likelihood ratio chi-square test and Fisher's exact test were applied to determine the relationship between demographic, clinical, and paraclinical aspects according to desensitization, adverse reactions, and outcome. Cramer's V was used as a measure of effect size. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

## **Ethical aspects**

This investigation was based on international ethical principles in accordance with the Declaration of Helsinki and the Nuremberg Code and was approved by the ethics committee of the participating institutions.

## **Results**

### **Sociodemographic aspects and clinical history**

The sample included 14 patients with hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and biological agents who underwent desensitization procedures for these drugs. Most patients were women (57.1%) and the median age was 42.5 years.

The drugs that caused the reactions were prescribed for hematological diseases (42%), solid organ neoplasms (28.5%), or autoimmune diseases (28.5%). The majority (64%) of the patients had previously used a chemotherapeutic or biological agent (Table 1).

### **Characteristics of the index hypersensitivity reaction**

The most commonly reported drug reactions were to rituximab (57.1%) and oxaliplatin (28.6%). The median number of reactions per patient was 1, and most (85.7%) were immediate. The skin was the most commonly affected site (78.6%). No patient had a fever or liver or renal involvement. The most commonly used drugs for these reactions were corticosteroids (78.6%) and antihistamines (64.3%).

Serum tryptase measurement was not performed for any patients at the time of the reaction, and a skin test was only performed in 1 patient (Table 2).

### **Characteristics of the desensitization procedure**

A total of 45 desensitization procedures were performed for the 14 included patients, averaging 2.5 procedures per patient. Of the desensitization procedures, 28 (65.1%) were administered using a 3-bag, 12-step protocol, and 9 (20.9%) used a 4-bag, 16-step protocol. All protocols involved solutions with different drug dilutions, beginning with the most dilute solution. Four protocol steps were administered for each bag, increasing the infusion rate every 15 minutes in each step. Premedication was administered

in all procedures, the most common of which were antihistamines (97.8%) and corticosteroids (82.2%).

Breakthrough reactions occurred during 14 (31.1%) procedures, in which the skin was the main affected site (92.9%). More than a third (35.7%) of these reactions occurred during step 12. The reactions were treated with antihistamines (85.7%) and systemic corticosteroids (35.7%). All procedures were completed at the full dose and were thus considered successful (Table 3).

### **Demographic and clinical characteristics according to index reaction**

All patients  $\geq 45$  years of age presented systemic symptoms, compared to 50% of those  $< 45$  years of age (medium effect size; Cramer's  $V = 0.548$ ). Likewise, among patients with a solid organ neoplasm, 50% of those with a hematologic neoplasm and 75% of those with autoimmune diseases presented systemic reactions (medium effect size; Cramer's  $V = 0.487$ ). There was no difference in the systemic reaction rate between patients with a history of atopic disease and those with other diseases (Table 4).

All of the patients who had an index reaction to cytarabine and 87.5% of those who had an index reaction to rituximab did so with  $\leq 3$  doses of the drug, while all of those who had an index reaction to methotrexate or oxaliplatin did so after the third dose. This difference was significant ( $p = 0.006$ ) and had a large effect size (Cramer's  $V = 0.863$ ).

### **Demographic and clinical characteristics according to breakthrough reaction**

Among cytarabine desensitization procedures, 83.3% involved a breakthrough reaction, compared to 50% for oxaliplatin and 16.7% for rituximab. These differences were significant and had a moderate effect size ( $p = 0.007$ , Cramer's  $V = 0.524$ ). There was no relationship between systemic symptoms in the index reaction and the occurrence of a breakthrough reaction.

Breakthrough reactions occurred in 75% of the procedures in which corticosteroids were not administered, which was a significant difference with a moderate effect size ( $p = 0.04$ ; Cramer's  $V = 0.441$ ). There was also a significant association between breakthrough reactions and desensitization protocols  $> 6$  hours in length ( $p = < 0.001$ ) (Table 5).

**Table 1**  
Sociodemographic and clinical characteristics of the included patients

		Relative frequency
Sex	Female	57.1% (8)
	Male	42.9% (6)
Age groups	Age < 45	40% (18)
	Age ≥ 45	60% (27)
Residential area	Rural	7.1% (1)
	Urban	92.9% (13)
Race	Mestizo (Mixed race)	100% (14)
Asthma	Yes	14.3% (2)
Rhinitis	Yes	14.3% (2)
Conjunctivitis	Yes	7.1% (1)
Dermatitis	Yes	0
HBP	Yes	14.3% (2)
<i>Diabetes mellitus</i>	Yes	7.1% (1)
Cardiovascular disease	Yes	7.1% (1)
Pulmonary disease	Yes	14.3% (2)
Liver disease	Yes	7.1% (1)
Renal disease	Yes	21.4%
Endocrine disease	Yes	7.1% (1)
Psychiatric disease		7.1% (1)
Underlying disease	Hematologic neoplasm <sup>a</sup>	42.8% (6)
	Solid organ neoplasm <sup>b</sup>	28.5% (4)
	Autoimmune disease <sup>c</sup>	28.5% (4)

<sup>a</sup> Burkitt's leukemia, acute myeloid leukemia, B-cell lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, Waldenström macroglobulinemia.

<sup>b</sup> Colon cancer, cholangiocarcinoma, gastric cancer.

<sup>c</sup> Dermatomyositis, SLE, optic neuritis, primary immune thrombocytopenia.

**Table 2**  
Characteristics of the index hypersensitivity reactions

		Relative frequency
Drug	Cytarabine	7.1% (1)
	Methotrexate	7.1% (1)
	Oxaliplatin	28.6% (4)
	Rituximab	57.1% (8)
No. of reactions <sup>a</sup>	1 (1) [1; 3]	
Latency time	< 1 hour	85.7% (12)
	> 6 hours	14.3% (2)
Dose at which the reaction occurred <sup>a</sup>	3 (2) [1; 9]	
Clinical manifestations	Skin	78.6% (11)
	Respiratory	57.1% (8)
	Gastrointestinal	14.3% (2)
	Cardiovascular	28.6% (4)
	Neurological	7.1% (1)
Tryptase measurement	No	100%
Skin test	Positive	0
	Negative	7.1% (1)
	Not performed	92.9% (13)
Reaction treatment	Adrenaline	35.7% (5)
	Antihistamine	64.3% (9)
	Corticosteroid	78.6% (11)
	Anti-H2	4.4% (2)
	LTRA	0
	EVF	28.6% (4)
	Analgesics or antipyretics	7.1% (1)
	Beta-2 agonists	0
Oxygen	28.6% (4)	

<sup>a</sup> Results are presented as median (interquartile range) [minimum value; maximum value].  
LTRA = Leukotriene receptor antagonist, EVF = Endovenous fluids.

**Table 3**

Aspects of desensitization, breakthrough reactions, and final outcome of the procedure

		Relative frequency
Number of desensitization procedures per patient <sup>a</sup>	2.5 (3) [1; 6]	
Regimen used	3-bag, 12-step	65.1% (28)
	4-bag, 16-step	20.9% (9)
	Other	14% (6)
Site of procedure	Inhospital	82.2% (37)
	Emergency services	2.2% (1)
	SCU	4.4% (2)
	Outpatient department	11.1% (5)
Procedure duration (hours) <sup>a</sup>	6.5 (2) [4.5; 10]	
Premedication	Yes	100% (45)
Used premedication	Corticosteroid	82.2% (37)
	Antihistamine	97.8% (44)
	LTRA	8.9% (4)
	Analgesics	24.4% (11)
	Anxiolytic	4.4% (2)
	LEV	0
Breakthrough reaction	Yes	31.1% (14)
	No	68.9% (14)
Step in which the reaction occurred	4	7.1% (1)
	12	35.7% (5)
	15	7.1% (1)
	>24 hours	35.7% (5)
	No information	14.2 (2)
Clinical manifestations of the breakthrough reaction	Skin	92.9% (13)
	Respiratory	0
	Cardiovascular	7.1% (1)
	Gastrointestinal	14.3% (2)
	Renal	0
	Liver	0
	Neurological	0
	Fever	7.1% (1)
Breakthrough reaction treatment	Adrenaline	0
	Antihistamine	85.7% (12)
	Corticosteroid	35.7% (5)
	LTRA	7.1% (1)
	Analgesics or antipyretics	14.3% (2)
	Oxygen	0
	EVF	21.4% (3)
	Beta-2 agonist	0
Procedure results	Successful	100% (45)

<sup>a</sup> Results presented as median (interquartile range) [minimum value; maximum value].

LTRA = Leukotriene receptor antagonist, EVF = Endovenous fluids, SCU = Special care unit.

**Table 4**  
Demographic and clinical characteristics according to index reaction

		Systemic involvement in index reaction		p-value <sup>a</sup>	Difference in proportions (95%CI)	Cramer's V
		Yes	No			
Sex	Female	6 (75.0%)	2 (25.0%)	0.999	0.0833 (-0.399 to 0.565)	0
	Male	4 (66.7%)	2 (33.3%)			
Age groups	Age < 45	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0.085	0.500 (0.154-0.846)	0.548
	Age ≥ 45	6 (100%)	0 (0%)			
Involved drug	Cytarabine	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0.043	NA	0.689
	Methotrexate	0 (0.0%)	1 (100.0%)			
	Oxaliplatin	4 (100.0%)	0 (0.0%)			
	Rituximab	6 (75.0%)	2 (25.0%)			
Treated with adrenaline	Yes	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0.999	0.133 (-0.133 to 0.600)	0.141
	No	6 (66.7%)	3 (33.3%)			
Treated with antihistamines	Yes	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0.505	-0.250 (-0.985 to 0.485)	0.194
	No	9 (75.0%)	3 (25.0%)			
Treated with corticosteroids	Yes	9 (81.8%)	2 (18.2%)	0.176	0.485 (-0.0952 to 1.00)	0.440
	No	1 (33.3%)	2 (66.7%)			
Treated with anti-H2	Yes	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0.505	-0.250 (-0.985 to 0.485)	0.194
	No	9 (75.0%)	3 (75.0%)			
Treated with analgesics and/or antipyretics	Yes	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.999	0.308 (0.0568-0.559)	0.175
	No	9 (62.0%)	4 (30.8%)			
Treated with oxygen	Yes	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0.251	0.400 (0.0964-0.704)	0.400
	No	6 (60.0%)	4 (40.0%)			
Treated with EVF	Yes	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0.251	0.400 (0.0964-0.704)	0.400
	No	6 (60.0%)	4 (40.0%)			

<sup>a</sup> Fisher's exact test.

EVF = Endovenous fluids; NA = Not applicable.

**Table 5**  
Demographic and clinical characteristics according to breakthrough reaction

		Breakthrough reaction		p-value <sup>a</sup>	Difference in proportions (95%CI)	Cramer's V
		Yes	No			
Sex	Female	8 (30.8%)	18 (69.2%)	0.954	-0.00810 (-0.282 to 0.266)	0.00864
	Male	6 (31.6%)	13 (68.4%)			
Age group	Age < 45	6 (33.3%)	12 (66.7%)	0.793	-0.0370 (-0.315 to 0.241)	0.0392
	Age ≥ 45	8 (29.6%)	19 (70.4%)			
Previous use of chemotherapeutic or biological agents	Yes	7 (28.0%)	18 (72.0%)	0.615	-0.0700 (-0.343 to 0.203)	0.0751
	No	7 (35.0%)	13 (65.0%)			
Site of procedure	Inhospital	13 (35.1%)	24 (64.9%)	0.050	NA	0.354
	Emergency services	1 (100.0%)	0 (0.0%)			
	SCU	0 (0.0%)	2 (100.0%)			
	Outpatient department	0 (0.0%)	5 (100.0%)			
Corticosteroid	Yes	8 (21.6%)	29 (78.4%)	0.004	-0.534 (-0.862 to -0.206)	0.441
	No	6 (75.0%)	2 (25.0%)			
Antihistamine	Yes	14 (31.8%)	30 (68.2%)	0.385	0.318 (-0.181 to -0.456)	0.101
	No	0 (0.0%)	1 (100.0%)			
LTRA	Yes	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0.409	0.207 (-0.302 to -0.717)	0.127
	No	12 (29.3%)	29 (70.7%)			
Analgesic	Yes	2 (18.2%)	9 (81.8%)	0.270	-0.171 (-0.450 to 0.108)	0.159
	No	12 (35.3%)	31 (64.7%)			
Anxiolytic	Yes	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0.216	-0.326 (-0.466 to -0.186)	0.145
	No	14 (32.6%)	29 (67.4%)			
Duration	≤ 6 hours	1 (7.1%)	17 (58.6%)	< 0.001	-0.515 (-0.739 to -0.290)	0.489
	> 6 hours	13 (92.9%)	12 (41.4%)			

<sup>a</sup> Likelihood ratio.

LTRA = Leukotriene receptor antagonist; NA = Not applicable; SCU = Special care unit.

### Demographic and clinical characteristics according to systemic symptoms in breakthrough reactions

Systemic symptoms and baseline disease were significantly associated, having a large effect size. Among patients with solid organ neoplasms, 75% had a systemic breakthrough reaction, compared to 15% of those with hematologic neoplasms and 0% of those with an autoimmune disease ( $p = 0.039$ ; Cramer's  $V = 0.661$ ).

Breakthrough reactions with systemic symptoms occurred in 75% of the procedures for oxaliplatin, compared to 0% for rituximab. This difference was significant and had a large effect size ( $p = 0.008$ ; Cramer's  $V = 0.791$ ).

Breakthrough reactions with systemic symptoms occurred in 44% of the first 2 procedures and none occurred after the third procedure. This difference was significant and had a moderate effect size ( $p = 0.036$ ; Cramer's  $V = 0.471$ ) (Table 6).

**Table 6**

Distribution of clinical aspects according to systemic involvement in the breakthrough reaction

		Systemic involvement in the breakthrough reaction		p-value <sup>a</sup>	Difference in proportions (95%CI)	Cramer's V
		Yes	No			
Underlying disease	Solid organ neoplasm	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0.039	NA	0.661
	Hematologic neoplasm	1 (14.3%)	6 (85.7%)			
	Autoimmune disease	0 (0.0%)	3 (100.0%)			
Drug	Cytarabine	1 (20.0%)	4 (80.0%)	0.064	NA	0.474
	Methotrexate	0 (0.0%)	0 (0.0%)			
	Oxaliplatin	3 (75.0%)	1 (25.0%)			
	Rituximab	0 (0.0%)	5 (100%)			
Regimen	3-bag, 12-step	0 (0.0%)	3 (100.0%)	0.059	NA	0.548
	4-bag, 16-step	4 (50.0%)	4 (50.0%)			
	Other	0 (0.0%)	3 (100%)			
Systemic involvement in index reaction	Yes	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0.383	-0.208 (-0.657 to 0.241)	0.228
	No	1 (16.7%)	5 (83.3%)			
Number of desensitization procedures	≤ 2	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0.036	-0.444 (-0.769 to -0.120)	0.471
	> 2	0 (0.0%)	5 (100%)			

<sup>a</sup> Likelihood ratio.

NA = Not applicable.

## Discussion

The present sample included 45 desensitization procedures with chemotherapeutic and biological agents. Like other studies, our patients were mostly women, possibly due to the large number of patients with gynecologic malignancies. In addition, biological agents are an important treatment for rheumatological and autoimmune diseases, which are more frequent in women.<sup>11,19</sup>

The median patient age was also similar to other studies, although we found that all patients > 45 years had systemic symptoms in the index reaction, unlike in other studies, where none described a relationship between age and index reaction severity.<sup>11,15</sup>

The youngest patient in our sample (6 years), had a hypersensitivity reaction to rituximab and underwent 4 desensitization procedures with a 12-step protocol. No breakthrough reactions occurred in any of these procedures. Diley et al. described 17 desensitization procedures with rituximab, also using a 12-step protocol in 3 children (aged 14 years, 7 years, and 23 months). Because the younger 2 had breakthrough reactions, a modified protocol was used with an infusion rate  $\leq 2$  mg/kg/h.<sup>20</sup>

Similar to our findings, other authors have reported that these drugs were mainly prescribed (70-94%) for neoplastic diseases.<sup>15,21</sup> The most frequently reported neoplasms in similar studies are ovarian and breast cancer,<sup>13</sup> in contrast to hematological neoplasms in our study.

Most of the rituximab hypersensitivity reactions in our sample occurred in the first treatment cycles, which is consistent with the literature.<sup>15</sup> Up to 50% of the reactions to this drug occur during the first exposure, which suggests a cytokine-releasing endotype.<sup>22</sup> Moreover, reactions to oxaliplatin occurred after the fourth exposure, which has been reported in other studies.<sup>13</sup> This can be explained by the fact that most hypersensitivity reactions to platinum-based drugs are IgE-mediated.<sup>23,24</sup>

Most reactions were immediate; only 2 patients had delayed reactions: one with a maculopapular rash due to cytarabine and another with a fixed drug eruption due to methotrexate. Skin lesions 6 to 12 hours after administration are typical of hypersensitivity to cytarabine.<sup>25,26</sup> On the other hand, hypersensitivity reactions to methotrexate are rare, and the most common are IgE-mediated.<sup>27</sup>

Regarding reaction severity, in our results, as well as the literature, most index reactions are moderate or

severe (64.3 to 87.9%),<sup>19,21</sup> with skin and respiratory symptoms being the most common symptoms. However, another study found that respiratory (80.5%) and cardiovascular (58.8%) symptoms were the most common types.<sup>15</sup>

None of our patients were tested for biomarkers, such as serum tryptase and IL-6, and only 1 patient, who reacted to methotrexate, was given had a patch test (the results of which were negative). Measuring these biomarkers and performing skin tests is important for phenotyping patients. Elevated tryptase levels during the reaction are associated with an IgE-mediated phenotype,<sup>28</sup> and IL-6 values above the upper threshold are related to cytokine-release.<sup>30</sup> Skin testing, however, has been proposed as a way to stratify risk and guide treatment.<sup>31</sup>

The most widely applied desensitization protocol for chemotherapeutic and biological agents was developed at the Brigham and Women's Hospital (Boston, MA, USA) and involves 3 bags and 12 steps.<sup>11</sup> In our study, 28 procedures were of this type, while 9 were 4-bag, 16-step protocols. The latter type was also described by the Brigham and Women's Hospital group in that they recommended adding steps and modifying the final rate to the original protocol to increase safety.<sup>23</sup> Recently, a 1-bag, 11-step desensitization protocol was tested in 434 procedures, with an efficacy of 99.5% and a breakthrough reaction rate of 49%.<sup>21</sup>

All desensitization procedures in our study involved premedication. Only corticosteroid use was associated with a lower breakthrough reaction rate. We could find no comparable data in the literature about this phenomenon. Current recommendations suggest selecting the premedication according to the symptoms presented in the index reaction.<sup>10</sup>

Breakthrough reactions occurred in 31% of the procedures in our sample. In the literature, breakthrough reactions have been reported in 13% to 39% of desensitization procedures<sup>11,14,15</sup> Reactions generally occur during the final steps of the protocol,<sup>11</sup> which corroborates our finding that most reactions occurred in step 12.

Breakthrough reaction severity was associated with drug type. There was a high percentage of moderate to severe reactions to oxaliplatin, whereas there were only mild reactions to rituximab. Accordingly, the literature reports more severe breakthrough reactions to platinum-based drugs than to biological agents.<sup>19</sup> We also found a relationship between protocol type

and breakthrough reaction severity. In the 16-step protocol, 50% of the reactions were moderate to severe, while in the 12-step protocol the reactions were mild. This may be because patients indicated for the longer protocol had a higher risk in baseline stratification.

In patients who underwent multiple desensitization procedures, although the frequency of breakthrough reactions did not decrease as more procedures were performed, the severity did. Other studies have reported that in addition to severity, the frequency of reactions also decreases.<sup>11,13</sup>

All desensitization procedures in our study were successful. In some cohorts, lower success rates have been obtained (84%<sup>14</sup> and 98%<sup>19</sup>), while others report complete success.<sup>11</sup>

The retrospective nature of this study can be considered a limitation, as can the small sample and number of desensitization protocols. This is due to the fact that these procedures are still little known in our work environment and are only performed at certain institutions. Finally, none of the patients were tested for biomarkers and only 1 underwent skin testing, which are important diagnostic and therapeutic tools.

The study's main advantage is that it is the first, to the best of our knowledge, in Latin America to describe the characteristics of desensitization procedures in patients with hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and biological agents. We hope that it leads to further research on the topic.

## Conclusion

Desensitization protocols are an effective alternative in patients with hypersensitivity reactions to chemotherapeutic and biological agents and, although they are not risk-free procedures, they are safe if performed under adequate conditions by trained personnel. We found that corticosteroid administration was associated with fewer reactions during the procedure, which would be an interesting topic for future research.

## Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Catalina Gómez and Dr. Susana Uribe for their suggestions, which enriched our study, the IPS Universitaria and Hospital San Vicente Fundación for allowing us to develop this study in their institutions, and the Universidad de

Antioquia, especially the Clinical Allergy program, including the professors, residents, and nursing and administrative staff.

## References

1. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91:e201712050.
2. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):684-700.
3. Ratanajarusiri T, Sriuranpong V, Sitthideatphaiboon P, Poovoravan N, Vinayanuwat C, Parinyanitikul N, et al. A Difference in the Incidences of Hypersensitivity Reactions to Original and Generic Taxanes. *Chemotherapy*. 2017;62(2):134-9.
4. Koshiba H, Hosokawa K, Kubo A, Miyagi Y, Oda T, Miyagi Y, et al. Incidence of Carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(3):460-5.
5. Hong D, Sloane DE. Hypersensitivity to monoclonal antibodies used for cancer and inflammatory or connective tissue diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(1):35-41.
6. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy*. 2022;77(1):39-54.
7. Turgay Yagmur I, Guzelkucuk Z, Yarali N, Ozyoruk D, Toyran M, Civelek E, et al. Evaluation of hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents in pediatric patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):350-6.
8. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):497-504.
9. Vega A, Jimenez-Rodriguez TW, Barranco R, Bartra J, Diéguez MC, Doña I, et al. Hypersensitivity Reactions to Cancer Chemotherapy: Practical Recommendations of ARADyAL for Diagnosis and Desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(5):364-84.
10. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2022;77(2):388-403.
11. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):574-80.
12. Caiado J, Mendes A, Pedro E, Barbosa M, Castells M. Differential outcomes of 609 rapid drug desensitization (RDD) for type I hypersensitivity to platins and taxanes. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(S3):P63.
13. Kendirinan R, Gümüşburun R, Çerçi P, Özbek E, Altiner S, Çelebi Sözüner Z, et al. Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(2):114-22.
14. Kuo JC, Hawkins C, Yip D. Treatment outcomes of rapid desensitization protocols for chemotherapeutic agents and monoclonal antibodies following hypersensitivity reactions. *Intern Med J*. 2014;44(5):442-9.
15. Bavbek S, Kendirinan R, Çerçi P, Altiner S, Soyuyigit S, Çelebi Sözüner Z, et al. Rapid Drug Desensitization with Biologics: A Single-Center Experience with Four Biologics. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3-4):227-33.

16. González RVV, Díaz SNG, Cruz RA de la C, Gutiérrez OV, Quezada CE de L. Hypersensitivity reactions to paclitaxel: The Mexican experience of rapid desensitization. *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Apr 13;10781552211008503.
17. Giavina-Bianchi P, Jares E, Aun MV, Thong B. Drug hypersensitivity reactions in the Americas: Similarities and differences. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(5):447-8.
18. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy.* 2010;65(11):1357-66.
19. Kang Y, Kwon OY, Jung H, Kang M, An J, Lee J-H, et al. Breakthrough reactions during rapid drug desensitization: Clinical outcome and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(1):48-56.e1.
20. Dilley MA, Lee JP, Platt CD, Broyles AD. Rituximab Desensitization in Pediatric Patients: Results of a Case Series. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2016;29(2):91-4.
21. Sala-Cunill A, Molina-Molina G-J, Verdesoto J-T, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Galvan-Blasco P, et al. One-Dilution Rapid Desensitization Protocol to Chemotherapeutic and Biological Agents: A Five-Year Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):4045-54.
22. Waldron JL, Schworer SA, Kwan M. Hypersensitivity and Immune-related Adverse Events in Biologic Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(3):413-31.
23. Caiado J, Castells MC. Drug Desensitizations for Chemotherapy: Safety and Efficacy in Preventing Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(6):37.
24. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity: Prevalence and Management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(4):663-77.
25. Doval D, Kumar Sharma S, Kumar M, Khandelwal V, Choudhary D. Cytarabine ears - A side effect of cytarabine therapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(2):471-3.
26. Albanesi M, Carluccio P, Nico A, Giliberti L, Di Bona D, Caiaffa MF, et al. A desensitization protocol for delayed allergy to cytarabine: analysis of two cases. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(2):222-4.
27. Dilley MA, Lee JP, Broyles AD. Methotrexate hypersensitivity reactions in pediatrics: Evaluation and management. *Pediatr Blood Cancer [Internet].* 2017;64(5).
28. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J, et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: An observational study. *Allergy.* 2019;74(6):1157-65.
29. Jakubovic BD, Sanchez-Sanchez S, Hamadi S, Lynch D-M, Castells M. Interleukin-6: A novel biomarker for monoclonal antibody and chemotherapy-associated hypersensitivity confirms a cytokine release syndrome phenotype-endotype association. *Allergy.* 2021;76(5):1571-3.
30. Pedraza-Nieto L, Beunza-Sola M, Rodríguez CA, Moreno E, Otero MJ. Value of skin tests for managing allergic hypersensitivity reactions to platinum compounds. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(4):1123-7.

---

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

Corresponding author:  
Juan Camilo Ardila-Herrera  
E-mail: caardhe@hotmail.com

# Segurança da vacinação contra a COVID-19 em doentes referenciados dos cuidados de saúde primários por alergia ao veneno de himenópteros

COVID-19 vaccination safety in patients with hymenoptera venom allergy referred by primary health care

Ricardo José Brás<sup>1</sup>, Joana Cosme<sup>2,3</sup>, Rita Brás<sup>2</sup>, Elisa Pedro<sup>2</sup>, Amélia Spínola Santos<sup>2,3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** As reações de hipersensibilidade após vacinação contra a COVID-19 têm vindo a ser descritas, embora a anafilaxia seja rara. A hipersensibilidade ao veneno de himenópteros constitui a terceira causa mais frequente de anafilaxia em Portugal, embora não pareça aumentar o risco de anafilaxia à vacinação contra a COVID-19. **Objetivos:** Avaliar a segurança da vacinação contra a COVID-19 em doentes com história de alergia ao veneno de himenópteros referenciados dos Cuidados de Saúde Primários (CSP). **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo com inclusão dos doentes com alergia ao veneno de himenópteros referenciados pelos CSP ao serviço de Imunoalergologia, para estratificação do risco de reações de hipersensibilidade à vacina contra o SARS-CoV-2, entre janeiro e dezembro de 2021. **Resultados:** No total, incluíram-se 18 doentes, 72% do sexo feminino, média de idades de 61±18 [21-89] anos. Na caracterização do tipo da reação ao veneno de himenópteros, as reações locais exuberantes corresponderam a 33% de todas as reações referidas. Quanto a sintomas sistêmicos de anafilaxia, foram referidos sintomas mucocutâneos (33%), respiratórios (28%), cardiovasculares (33%) e gastrointestinais (11%). A abelha foi o inseto mais frequentemente implicado (61%). Relativamente aos valores de triptase basal, 3 doentes apresentaram níveis acima do *cut-off* estabelecido de 11,4 ng/mL, tendo indicação formal para iniciar esquema de vacinação em meio hospitalar. Durante o processo vacinal registrou-se um total de 46 administrações em 18 doentes, todas sem intercorrências. Apenas 5 doentes foram vacinados em meio hospitalar, tendo sido os restantes encaminhados para os CSP. Os doentes com mastocitose confirmada ou suspeita foram submetidos à pré-medicação com anti-histamínico anti-H1 e anti-H2, bem como montelukaste, na véspera e no dia da vacinação. **Conclusões:** A vacinação contra a COVID-19 é segura em doentes com reação de hipersensibilidade ao veneno de himenópteros. O protocolo utilizado mostrou ser eficaz na segregação de doentes entre CSP e cuidados secundários/terciários.

**Descritores:** Alergia, anafilaxia, hipersensibilidade ao veneno de himenópteros, triptase, vacinação COVID-19.

## ABSTRACT

**Introduction:** Despite numerous reports of hypersensitivity reactions to COVID-19 vaccination, anaphylaxis is rare. Although hypersensitivity reactions to hymenoptera venom are the third most common cause of anaphylaxis in Portugal, they don't appear to enhance the risk of anaphylactic reaction to COVID-19 vaccination. **Objectives:** To assess the safety of COVID-19 vaccination in patients with a history of hymenoptera venom allergy. **Methods:** This retrospective observational study included patients with hymenoptera venom allergy referred by primary health care to the Immunoallergy Outpatient Clinic of a tertiary hospital between January and December 2021 to stratify the risk of hypersensitivity reactions to the SARS-CoV-2 vaccine. **Results:** A total of 18 patients were included: 72% women; mean age 61 (SD, 18 [range 21-89]) years. One-third of all reported reactions to hymenoptera venom were large and local. Topical systemic symptoms of anaphylaxis were mucocutaneous (33%), respiratory (28%), cardiovascular (33%) and gastrointestinal (11%). The honeybee was the most frequently involved hymenoptera species (61%). The basal tryptase levels of 3 patients were above the established cut-off (11.4 ng/mL) and they were formally indicated for vaccination in a hospital setting. Concerning the vaccination process, 46 doses were administered to the 18 patients and no reactions were recorded. Only 5 patients were vaccinated in a hospital environment; the rest were referred to primary health care centers. Patients with confirmed or suspected mastocytosis were premedicated with anti-H1 and anti-H2 antihistamines, as well as montelukast, the day before and on the day of vaccination. **Conclusions:** COVID-19 vaccination is safe for patients with hypersensitivity to hymenoptera venom. The risk assessment protocol effectively designated patients to primary or secondary/tertiary health care.

**Keywords:** Allergy, anaphylaxis, COVID-19 vaccination, hypersensitivity to hymenoptera venom, tryptase.

1. Agrupamento de Centros de Saúde de Lisboa Norte, Unidade de Saúde Familiar Dona Amélia de Portugal - Lisboa, Portugal.
2. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria - Lisboa, Portugal.
3. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Clínica Universitária de Imunoalergologia - Lisboa, Portugal.

Submetido em: 18/04/2023, aceito em: 01/07/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):201-8.

## Introdução

A vacinação é um tipo de prevenção primária fulcral em Medicina, sendo considerada uma das estratégias de saúde pública de maior sucesso<sup>1</sup>. Desde o início da pandemia de SARS-CoV-2, a comunidade científica tem agregado esforços no sentido de reduzir eficazmente a morbimortalidade desta infecção, criando novos tipos de tratamentos em tempo recorde. No entanto, os resultados mais promissores têm sido obtidos no desenvolvimento de vacinas<sup>2</sup>.

Dada a rapidez com que as mesmas foram produzidas e aprovadas, foram levantadas questões, não só quanto à sua eficácia, como também quanto à sua segurança<sup>3</sup>. Todavia, as organizações internacionais foram consensuais na aprovação de vários tipos de vacina contra a COVID-19. Atualmente, estão aprovadas pela EMA (Agência Europeia do Medicamento) cinco vacinas para uso na Europa, bem como pelo INFARMED (Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento) em Portugal: as vacinas de vetor viral Vaxzevria® (Astra-Zeneca) e Janssen® (Johnson&Johnson), as vacinas de mRNA Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) e Spikevax® (Moderna), e a vacina de nanopartículas de proteína *spike* recombinante do SARS-CoV-2 Nuvaxovid® (Novavax)<sup>4,5</sup>.

Nos estudos de fase III destas vacinas não houve notificação de qualquer caso de anafilaxia, porém tinham sido previamente excluídos os participantes com história prévia de reação alérgica a qualquer excipiente da vacina em questão, o que levantou algumas preocupações acerca da segurança das mesmas em doentes com alergias conhecidas<sup>6,7</sup>. Desde então já foram publicados múltiplos estudos que apontam para a segurança das vacinas contra a COVID-19, com uma incidência de anafilaxia a rondar os 7,91-10,67 casos por 1 milhão de doses<sup>8,9</sup>. Esta incidência é superior à reportada para algumas vacinas comumente administradas, como a da gripe (0,8)<sup>1</sup>, mas inferior à reportada para algumas vacinas do Programa Nacional de Vacinação, como a vacina do vírus do papiloma humano (13,65) ou a do Sarampo, Parotidite e Rubéola (19,8)<sup>9</sup>. Tal fato não exclui a necessidade dos profissionais de saúde estarem atentos a possíveis reações alérgicas associadas à vacinação, bem como à correta notificação das mesmas, nomeadamente a anafilaxia<sup>1</sup>.

Os critérios de referência para a vacinação em meio hospitalar têm sofrido alterações com a evolução do conhecimento médico e a publicação de estudos na área. Todos os protocolos são flexíveis e exigem

ponderação individual. Têm sido criadas normas segundo as quais os doentes com mastocitose deverão ser referenciados para vacinação hospitalar<sup>10-13</sup>.

De acordo com estudos recentes realizados por Gaspar A. e cols., na última década a anafilaxia à picada de inseto foi a terceira causa de anafilaxia mais frequente em Portugal, correspondendo a 7,4% de todos os casos, seguindo-se à anafilaxia de causa alimentar (48,2%) e medicamentosa (36,9%)<sup>14,15</sup>. O diagnóstico de mastocitose em doentes com alergia ao veneno de himenópteros é um fator de risco para episódios de anafilaxia<sup>16</sup>. Neste contexto, o valor da triptase sérica basal em doentes com anafilaxia a veneno de himenópteros surge como um dado decisivo na escolha do local de referência para vacinação contra o SARS-CoV2, pese embora o seu pedido não seja participado pelo Serviço Nacional de Saúde quando é prescrito nos cuidados de saúde primários (CSP). No entanto, já existem diversos estudos que demonstram a segurança da vacinação destes doentes em meio não hospitalar, sob protocolo de pré-medicação e vigilância médica nos 30 minutos pós-vacinação<sup>6,17,18</sup>.

O presente artigo tem como objetivo principal a avaliação da segurança da vacinação contra a COVID-19 em doentes referenciados dos CSP por alergia ao veneno de himenópteros, analisando a importância do doseamento de triptase sérica basal na estratificação do risco destes doentes.

## Métodos

### **Desenho do estudo, população e coleta de dados**

Estudo observacional retrospectivo, em que foram incluídos os doentes referenciados à consulta de Imunoalergologia a partir dos CSP para avaliação do risco de reação alérgica grave à vacinação contra o SARS-CoV-2 por história anterior de reação à picada de himenópteros, entre janeiro e dezembro de 2021.

A avaliação dos doentes foi realizada por consulta telefónica e/ou presencial quando não foi possível por parte do médico uma correta percepção da história clínica dos doentes sem a sua presença física.

A definição de anafilaxia baseou-se nos critérios da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI)<sup>19</sup>, que define anafilaxia como “uma reação de hipersensibilidade sistêmica grave, potencialmente fatal, caracterizada por um início

rápido, podendo incluir sintomas mucocutâneos, respiratórios, cardiovasculares ou gastrointestinais”.

As reações de hipersensibilidade sistêmicas foram categorizadas de acordo com a classificação de Mueller<sup>20</sup>. Esta classificação divide as reações em quatro graus de acordo com a sua gravidade. O grau I corresponde ao doente apresentar prurido, urticária, ansiedade e/ou mal-estar. A reação passa a ser considerada de grau II se adicionalmente estiverem presentes dois sintomas dos seguidamente mencionados: tonturas, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, angioedema e/ou sensação de aperto torácico. Ao grau III correspondem os sintomas previamente mencionados e pelo menos dois dos seguintes sintomas: dispneia, disartria, pieira, estridor, rouquidão, prostração, confusão mental e/ou sensação de morte iminente. Por último, as reações de grau IV englobam os sintomas anteriores e pelo menos dois dos seguintes sintomas adicionais: perda de consciência, incontinência urinária e fecal e/ou cianose<sup>19</sup>.

A coleta de dados referentes aos doentes foi realizada com recurso ao seu processo clínico hospitalar e à Plataforma de Dados de Saúde (PDS), por forma a consultar dados relevantes referentes aos CSP, bem como o resultado da vacinação dos doentes encaminhados para meio não hospitalar após estratificação do risco.

### **Protocolo de estratificação de risco de reação de hipersensibilidade**

A estratificação do risco de reação de hipersensibilidade grave à vacina contra a COVID-19 realizou-se de acordo com o protocolo do Serviço de Imunoalergologia, com base nas normas da DGS, *guidelines* nacionais e internacionais<sup>16-18,20-24</sup>. Este protocolo resume-se na Tabela 1.

O doseamento de triptase basal foi requerido na primeira consulta de triagem COVID-19 a todos os doentes referenciados por suspeita de anafilaxia a veneno de himenópteros e cujo valor de triptase basal não era conhecido. Para valores inferiores a 11,4 ng/mL, os doentes foram considerados de baixo risco e encaminhados para vacinação em meio extra-hospitalar, enquanto os doentes com triptase maior ou igual a 11,4 ng/mL tiveram indicação para vacinação em meio hospitalar, e posterior investigação para exclusão de mastocitose ou síndrome de ativação mastocitária. Estes doentes realizaram pré-medicação com anti-histamínico H1 e anti-histamínico H2 1 hora

antes de serem vacinados, bem como montelucaste 24 horas e 1 hora antes da vacinação<sup>6</sup>.

### **Resultados**

Durante o ano de 2021 foram referenciados ao Serviço de Imunoalergologia, a partir dos CSP, 19 doentes com suspeita de alergia ao veneno de himenópteros, para estratificação do risco de reação de hipersensibilidade grave à vacinação COVID-19, sendo excluído 1 doente por recusa desta vacinação. A Tabela 2 mostra a caracterização da população quanto aos seus dados demográficos e clínicos. Foram incluídos no estudo 18 doentes, sendo a maioria do sexo feminino (72%). A média de idades foi de 61±18 anos, sendo a idade mínima 21 anos e a idade máxima 89 anos.

Relativamente a patologias imunoalergológicas concomitantes, a mais prevalente foi a rinite alérgica, com 33% dos doentes a reportarem este diagnóstico. Outras patologias referidas foram asma (n = 2, 11%), mastocitose (n = 1, 6%) e urticária crônica (n = 2, 11%). Patologias não alérgicas, como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, dislipidemia e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica, foram referidas por 22% dos doentes.

Na caracterização da reação ao veneno de himenópteros, 6 doentes referiram apenas reação local exuberante. De acordo com a Classificação de Mueller, a reação sistêmica mais frequente foi de grau III, tendo ocorrido em 5 doentes, como se verifica na Tabela 2. Relativamente às restantes reações sistêmicas, verificou-se 1 reação de grau I, 2 reações de grau II e 4 reações de grau IV. O himenóptero referido foi, na maioria das vezes, a abelha (61%), mas também houve registro de vários casos relacionados com vespa (28%). Não se conseguiu apurar o agente causador da reação nos restantes casos (n = 2, 11%).

Dos 18 doentes com história sugestiva de hipersensibilidade ao veneno de himenópteros, 3 (17%) apresentaram valores de triptase basal acima de 11,4 ng/mL, tendo sido encaminhados para vacinação em meio hospitalar. Estes 3 doentes tinham história de anafilaxia, representando 25% das anafilaxias ao veneno de himenópteros. Todos os doentes foram também questionados quanto a possíveis reações de hipersensibilidade grave prévia, tendo 33% referido história de anafilaxia a fármacos, com os anti-inflamatórios não esteroides a corresponder à metade dos casos, e 6% ao contraste endovenoso.

Também foram referidas anafilaxias de causa alimentar (11%) e idiopáticas (11%).

Dos doentes referenciados por anafilaxia com veneno de himenópteros, 3 já tinham completado 5 anos de imunoterapia com veneno de abelha, não apresentando reações anafiláticas com novas picadas depois de terminar a vacina. Todos os restantes foram referenciados à consulta especializada de alergia a veneno de himenópteros, contudo apenas 2 mantiveram seguimento e aceitaram iniciar imunoterapia.

Após avaliação e estratificação do risco de todos os doentes em consulta de Imunoalergologia, 5 doentes (28%) foram vacinados em meio hospitalar, 3 por triptase basal elevada (um deles com diagnóstico confirmado de mastocitose), e 2 por outros fatores de risco (anafilaxia idiopática num doente, e história de alergia medicamentosa múltipla no outro), sob pré-medicação de acordo com o protocolo, tendo os restantes sido encaminhados para vacinação nos centros de saúde ou centros de vacinação correspondentes.

**Tabela 1**

Protocolo de estratificação do risco de reação grave para a definição do local de administração de vacina COVID-19<sup>16-19,21-23</sup>

Risco de reação de hipersensibilidade grave à vacina	Local de vacinação	Diagnósticos clínicos
Risco baixo	Vacinação no Centro de Vacinação	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rinite alérgica</li> <li>– Asma controlada</li> <li>– Dermatite atópica</li> <li>– Urticária crónica controlada</li> <li>– Angioedema hereditário</li> <li>– Alergia/Anafilaxia ao látex</li> <li>– Alergia/Anafilaxia ao veneno de himenópteros com triptase normal</li> <li>– Alergia/Anafilaxia alimentar</li> </ul>
Risco intermédio-elevado	Vacinação no Hospital	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anafilaxia a vacinas</li> <li>– Anafilaxia a múltiplos fármacos (&gt; 2 grupos farmacológicos), com tolerância de fármacos contendo polietilenoglicol</li> <li>– Anafilaxia de etiologia não esclarecida</li> <li>– Alergia ao veneno de himenópteros com triptase elevada</li> <li>– Mastocitose e/ou síndromes de ativação mastocitária</li> </ul>
Risco alto	Investigação por Imunoalergologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– História de reação de hipersensibilidade grave a qualquer um dos componentes das vacinas contra a COVID-19</li> <li>– Reação de hipersensibilidade prévia à vacina contra a COVID-19</li> </ul>

No total, foram efetuadas 11 administrações em meio hospitalar e 35 administrações em meio não hospitalar, como se pode verificar na Tabela 3, todas sem registro de intercorrências. Dada a ausência de reações de hipersensibilidade, 3 dos doentes que foram inicialmente vacinados em meio hospitalar com a vacina Comirnaty® puderam continuar o seu esquema vacinal no centro de vacinação por indicação médica. Esta decisão de continuação da vacinação em meio extra-hospitalar baseou-se no sucesso da primeira vacinação em meio hospitalar e

na evidência crescente de segurança da vacinação de doentes com mastocitose<sup>6</sup>. Todos os doentes vacinados em meio hospitalar realizaram esquema de pré-medicação. Não se registraram reações adversas alérgicas nos doentes vacinados em ambiente hospitalar, nem nos vacinados nos CSP.

## Discussão

O presente estudo retrospectivo observacional demonstrou a segurança da vacinação contra o vírus

**Tabela 2**

Caracterização da população – dados demográficos e clínicos relativos à reação à picada de himenóptero

Total (n°)	18
Idade anos (média±DP [mín-máx])	61±18 [21-89]
Sexo (n° (%))	
Feminino	13 (72)
Tipo de reação (n° (%))	
Reação local exuberante	6 (33,3)
Reação sistêmica (Classificação Mueller) (20)	
Grau I	1 (5,6)
Grau II	2 (11,1)
Grau III	5 (27,8)
Grau IV	4 (22,2)
Himenóptero envolvido (n° (%))	
Abelha	11 (61,1)
Vespa	5 (27,8)
Desconhece	2 (11,1)
Valor triptase (ng/mL)	
N° de doentes > 11,4	3 (16,7)
N° de doentes < 11,4	7 (38,9)
N° de doentes sem determinação	8 (44,4)
Média (±DP)	10,8±8,7
Mastocitose sistêmica (n°(%))	
Confirmada	1 (5,6)
Em estudo	2 (11,1)
Excluída	15 (83,3)

SARS-CoV-2 em doentes com história de alergia ao veneno de himenópteros referenciados dos CSP, incluindo doentes com valores de triptase sérica basal elevados.

Da nossa população inicial foi excluído um elemento por recusa de vacinação, tendo sido vacinados um total de 18 doentes, com idades compreendidas entre os 21 e os 89 anos. Foram administradas um total de 35 vacinas em meio não hospitalar, em 16 doentes, e 11 vacinas em meio hospitalar, em 5 doentes, sem intercorrências. Adicionalmente, não houve qualquer re-

gistro de intercorrências nos 3 doentes que iniciaram a vacinação em meio hospitalar e que prosseguiram em meio extra-hospitalar. Tal fato demonstra a eficácia do protocolo de estratificação de risco aplicado, assim como do esquema de pré-medicação.

Relativamente aos doentes com mastocitose confirmada ou suspeita, a sua primeira administração foi sempre realizada em meio hospitalar. No entanto, a *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* lançou recentemente um *position paper* referindo não haver evidência para um risco acrescido

**Tabela 3**

Caracterização do esquema de vacinação dos doentes em estudo

Doente	Vacinação hospitalar			Vacinação não hospitalar		
	1ª dose	2ª dose	3ª dose	1ª dose	2ª dose	3ª dose
A	–	–	–	VAX	VAX	COM
B <sup>a</sup>	COM	COM	–	–	–	COM
C	COM	COM	–	–	–	COM
D <sup>a</sup>	COM	COM	COM	–	–	–
E	–	–	–	COM	COM	COM
F	–	–	–	SPI	SPI	–
G	–	–	–	COM	COM	–
H	–	–	–	COM	COM	COM
I	COM	–	–	–	COM	–
J	–	–	–	VAX	VAX	COM
K	–	–	–	COM	COM	–
L <sup>a</sup>	COM	COM	COM	–	–	–
M	–	–	–	COM	COM	–
N	–	–	–	COM	COM	COM
O	–	–	–	COM	COM	–
P	–	–	–	VAX	VAX	COM
Q	–	–	–	COM	COM	–
R	–	–	–	COM	COM	–
TOTAL		11			35	

<sup>a</sup> Doentes com triptase acima do cut-off definido de 11,4 ng/mL.

COM = Comirnaty® (vacina da Pfizer), VAX = Vaxzevria® (vacina da Astrazeneca), SPI = Spikevax® (vacina da Moderna).

de reações de hipersensibilidade nem no subgrupo de doentes com alergia ao veneno de himenópteros, nem no subgrupo com mastocitose que se encontrem estáveis<sup>25</sup>. Em ambos os casos, existe indicação para vacinação em meio extra-hospitalar, com supervisão por um período pós-vacinação de 30 minutos, sendo que os doentes com mastocitose confirmada deverão realizar um esquema de pré-medicação.

Neste contexto, Rama T. e cols. publicaram recentemente dois artigos que comprovam a segurança da vacinação contra a COVID-19 em doentes com diagnóstico de mastocitose, reiterando a necessidade da realização de um esquema de pré-medicação<sup>6,18</sup>. Numerosos outros estudos demonstraram, de igual forma, a segurança da vacinação<sup>26-32</sup>.

Quanto aos valores aumentados de triptase sérica basal em alguns doentes da nossa amostra, é importante referir que estes por si só não fazem o diagnóstico de mastocitose. Valores de triptase acima dos 20 ng/mL, na ausência de patologias concomitantes que expliquem valores desta grandeza, constituem apenas um critério menor para o diagnóstico de mastocitose sistêmica<sup>33</sup>. A determinação de triptase sérica não é um exame pedido de forma rotineira nos Cuidados de Saúde Primários e não é compartilhado pelo SNS. Assim, no desconhecimento da mesma, foram referenciados muitos doentes com história de anafilaxia para os quais o valor de triptase sérica basal nunca tinha sido obtido. Apesar de não cumprir os critérios de referência para vacinação COVID-19 em ambiente hospitalar (Tabela 1)<sup>21</sup>, os autores consideram que a referência teve a mais-valia de alertar para este diagnóstico e para a importância de referenciar doentes com anafilaxia com picada de himenópteros para as consultas de Imunoalergologia.

Torna-se premente aperfeiçoar a comunicação entre CSP e cuidados secundários/terciários, bem como trabalhar na melhoria contínua dos critérios de referência nesta e em todas as áreas da Imunoalergologia, por forma a que os médicos possam atuar em parceria com os doentes, para benefício de ambos, evitando a sobrecarga dos cuidados de saúde secundários/terciários. Realça-se, igualmente, a importância do conhecimento dos critérios de diagnóstico de anafilaxia, frequentemente subdiagnosticada e subtratada, sendo potencialmente fatal e exigindo tratamento imediato com adrenalina intramuscular para prevenir a progressão para falência multiorgânica<sup>34</sup>.

O estudo apresentado possui algumas limitações, nomeadamente o tamanho da amostra (n = 18), que

limita a extrapolação dos resultados, sendo necessários mais estudos com amostras superiores para a obtenção de dados estatisticamente relevantes. Outra limitação é o desenho retrospectivo, dada a possível ausência de algumas informações dos processos clínicos, porém considera-se esta limitação pouco relevante, visto que foi possível obter praticamente todos os dados necessários para a realização do estudo. De referir o fato do diagnóstico de alergia a veneno de himenópteros ter sido apenas presumido, baseado numa história clínica sugestiva, quando da decisão sobre estratificação do risco. Não foram realizados testes cutâneos nem doseamento de IgE específicas para os venenos dos himenópteros suspeitos na fase inicial de triagem dada a urgência de decisão do local de vacinação. No entanto, os autores consideram que o presente estudo fornece informações pertinentes acerca da segurança da vacinação contra a COVID-19 em doentes com alergia ao veneno de himenópteros.

## Conclusões

A vacinação contra a COVID-19 é segura nos doentes com história de reação de hipersensibilidade grave ao veneno de himenópteros e pode ser realizada nos cuidados de saúde primários, exceto em raras exceções. O protocolo de estratificação do risco de reação de hipersensibilidade grave aplicado demonstrou a sua eficácia na identificação dos doentes a vacinar em meio hospitalar. Realça-se a importância da melhoria contínua dos critérios de referência e dos protocolos aplicados, bem como da comunicação entre cuidados de saúde primários e cuidados de saúde secundários/terciários.

## Referências

1. 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.
2. Edwards AKM, Orenstein WA. COVID-19: Vaccines. Uptodate [Internet]. 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines?search=sars-cov-2+vaccination&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#references](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines?search=sars-cov-2+vaccination&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references). Acessado em: 21/10/2022.
3. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):e26-e35.
4. Kalinke U, Barouch DH, Rizzi R, Lagkadinou E, Türeci Ö, Pather S, et al. Clinical development and approval of COVID-19 vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(5):609-19.

5. Infarmed. Relatório de Farmacovigilância - Monitorização da segurança das vacinas contra a Covid -19 em Portugal [Internet]. Infarmed; 2022. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/4268692/Relatório+de+Farmacovigilância.+Monitorização+da+segurança+das+vacinas+contra+a+COVID+19+em+Portugal+atualizado+31+janeiro+2022/709e77f5-ab06-092d-338b-44c99586f796>
6. Rama TA, Miranda J, Silva D, Amaral L, Castro E, Coimbra A, et al. COVID-19 Vaccination Is Safe among Mast Cell Disorder Patients, under Adequate Premedication. *Vaccines*. 2022;10(5):1-9.
7. Carvalho JC, Cunha F, Coutinho IA, Loureiro C, Faria E, Bom AT. Hypersensitivity reactions to vaccines: Current evidence and standards for SARS-CoV-2 vaccines. *Acta Med Port*. 2021;34(13).
8. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C, et al. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3546-67.
9. Maltezou HC, Anastassopoulou C, Hatziantoniou S, Poland GA, Tsakris A. Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines. *Vaccine*. 2022;40(2):183-6.
10. Portugal, DGS - Direção-Geral da Saúde. Campanha de Vacinação contra a COVID-19 - Vacina SPIKEVAX® [Internet]. Norma da DGS nº 001/2021 de 14/01/2021. Portugal: DGS; 2021. p. 1-25. Disponível em: [https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/02/Norma\\_001\\_2021\\_act\\_03112021\\_pdf-1091kb.pdf](https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/02/Norma_001_2021_act_03112021_pdf-1091kb.pdf).
11. Portugal, DGS - Direção-Geral da Saúde. Campanha de Vacinação contra a COVID-19 - Vacina VAXZEVRIA [Internet]. Norma da DGS nº 003/2021 de 08/02/2021. Portugal: DGS; 2021. p. 1-22. Disponível em: [https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/02/Norma\\_003\\_2021\\_act\\_17062021\\_pdf-1114kb.pdf](https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/02/Norma_003_2021_act_17062021_pdf-1114kb.pdf).
12. Portugal, DGS - Direção-Geral da Saúde. Campanha de Vacinação contra a COVID-19 Vaccine Janssen® [Internet]. Norma nº 004/2021 de 30/04/2021 atualizada a 08/06/2021. Portugal: DGS; 2021. p. 1-24. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042021-de-30042021-pdf.aspx>.
13. Portugal, DGS - Direção-Geral da Saúde. Campanha de Vacinação contra a COVID-19 - Vacina COMIRNATY® [Internet]. Norma da DGS nº 021/2020 de 23/12/2020. Portugal; 2021. Disponível em: [https://www.sip-spp.pt/media/ilmfvrz/vacina-comirnaty-norma-021\\_2020-20\\_08\\_2021.pdf](https://www.sip-spp.pt/media/ilmfvrz/vacina-comirnaty-norma-021_2020-20_08_2021.pdf).
14. Gaspar A, Santos N, Faria E, Câmara R, Rodrigues-Alves R, Carrapatoso I, et al. Anaphylaxis: A Decade of a Nationwide Allergy Society Registry. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32(1):23-32.
15. Gaspar Â, Santos N, Faria E, Pereira AM, Gomes E, Câmara R, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(6):1278-86.
16. Ruëff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;6(4):284-8.
17. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):226-32.
18. Rama TA, Moreira A, Castells M. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;147(3):877-8.
19. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1026-45.
20. Mueller UR. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. *Gustav Fischer*; 1990. p. 33-65.
21. Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica - Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos. Protocolo de atuação na vacinação contra SARS-CoV-2 nos Serviços de Imunoalergologia Portugueses. Portugal: SPAIC; 2022.
22. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al.; WAO Anaphylaxis Committee. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021 Feb;14(2):100517.
23. Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres MJ, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines - An EAACI-ARIA Position Paper. *Allergy*. 2021;76(6):1624-8.
24. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(6):1629-39.
25. Barbaud A, Garvey LH, Arcolaci A, Brockow K, Mori F, Mayorga C, et al. Allergies and COVID-19 vaccines: An ENDA/EAACI Position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;77(8):2292-312.
26. Bonadonna P, Brockow K, Niedozytko M, Elberink HO, Akin C, Niedozytko B, et al. 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 Pract*. 2021;9(6):2139-44.
27. Ieven T, Vandebotmermet M, Nuytens L, Devolder D, Vandenberghe P, Bullens D, et al. COVID-19 Vaccination Safety and Tolerability in Patients Allegedly at High Risk for Immediate Hypersensitivity Reactions. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):286.
28. Nittner-Marszalska M, Rosiek-Biegus M, Kopec A, Pawłowicz R, Kosinska M, Łata A, et al. Pfizer-biontech COVID-19 vaccine tolerance in allergic versus non-allergic individuals. *Vaccines*. 2021;9(6):553.
29. Ruano-Zaragoza M, Carpio-Escalona LV, Diaz-Beya M, Piris-Villaespesa M, Castaño-Diez S, Muñoz-Cano R, et al. Safety of COVID-19 vaccination in patients with clonal mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1374-1376.e3.
30. Klimek L, Bergmann KC, Brehler R, Pfützner W, Zuberbier T, Hartmann K, et al. Practical handling of allergic reactions to COVID-19 vaccines: A position paper from German and Austrian Allergy Societies AeDA, DGAKI, GPA and ÖGAI. *Allergo J Int*. 2021;30(3):79-95.
31. Caminati M, Guarnieri G, Senna G. Who Is Really at Risk for Anaphylaxis Due to COVID-19 Vaccine? *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1):38.
32. Lazarinis N, Bossios A, Gülen T. COVID-19 vaccination in the setting of mastocytosis-Pfizer-BioNTech mRNA vaccine is safe and well tolerated. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 May;10(5):1377-9.
33. Rama T, Moreira A, Delgado L. Abordagem diagnóstica e terapêutica das mastocitoses – Uma proposta de orientação clínica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2020;28(1):31-49.
34. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-77.

---

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

Correspondência:  
Ricardo José Brás  
E-mail: rjabras@hotmail.com



# Coexistência de doenças autoimunes: oportunidade para a associação de imunobiológicos?

*Coexisting autoimmune diseases: an opportunity to associate immunobiologicals?*

Isaac Teodoro Souza-e-Silva<sup>1</sup>, Pablo Waldeck Gonçalves-de-Souza<sup>1</sup>,  
Rossy Moreira Bastos-Junior<sup>1</sup>, Sérgio Duarte Dortas-Junior<sup>1</sup>, Solange Oliveira Rodrigues Valle<sup>1</sup>

## RESUMO

O tratamento das doenças autoimunes com imunobiológicos é uma opção segura na prática clínica. A simultaneidade na ocorrência de doenças imunomediadas em um mesmo indivíduo pode determinar a necessidade da associação dos imunobiológicos para controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos doentes. Relatamos o caso de uma paciente com artrite reumatoide em uso de etanercepte, que necessitou da associação de omalizumabe para o tratamento de urticária crônica espontânea.

**Descritores:** Urticária, angioedema, omalizumabe, etanercepte, terapia biológica.

## ABSTRACT

Autoimmune diseases can be safely treated in clinical practice with immunobiologicals. The simultaneous occurrence of multiple immune-mediated diseases in the same individual could require a combination of immunobiologicals to control symptoms and improve quality of life. We report the case of a patient with rheumatoid arthritis who was receiving etanercept and required additional omalizumab for chronic spontaneous urticaria.

**Keywords:** Urticaria, angioedema, omalizumab, etanercept, biological therapy.

## Introdução

As terapias com imunobiológicos têm o objetivo de otimizar o manejo terapêutico de várias enfermidades. Sua aplicação mudou o curso de várias doenças imunoalérgicas como a urticária, dermatite atópica e asma, assim como de diversas doenças reumatológicas, entre outras. Os imunobiológicos têm sido alvo de diversos estudos nos últimos anos, e sua eficiência no controle de doenças tem devolvido a qualidade de vida a pacientes que antes sofriam com sintomas graves e persistentes.

Assim, pacientes com diversas comorbidades associadas passaram a se beneficiar da possibilidade do uso combinado de imunobiológicos no seu plano terapêutico.

Neste artigo relatamos o caso de uma paciente com artrite reumatoide (AR) em uso de etanercepte, que necessitou da associação de omalizumabe para o tratamento de urticária crônica espontânea (UCE), de maneira eficaz e segura.

## Relato de caso

Paciente feminina de 66 anos, com AR em uso de etanercepte (anti-TNF) 50 mg semanalmente por via subcutânea há 10 anos, com doença sob controle, sem novas queixas articulares e com melhora da rigidez matinal. Referia hipertensão arterial sistêmica em uso de losartana, e tireoidectomia (1977) sem causa relatada, além de cura de hepatite C (2018).

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 21/04/2023, aceito em: 12/06/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):209-12.

Em janeiro de 2020, iniciou quadro de urticas associadas à angioedema, principalmente em face e pés, sem desencadeante específico (Figura 1). Fazia uso recorrente de cursos de corticoide oral nas exacerbações, além de anti-histamínico de primeira geração prescritos por dermatologista. Após avaliação por imunologista, seguindo as diretrizes atuais para o manejo da urticária crônica, realizou hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR), IgE total e antitreoperoxidase (anti-TPO) (Tabela 1); e fez uso de anti-histamínico de segunda geração, inclusive em dose quadruplicada, sem controle da doença (UCT = 0 e UAS7 = 42). Em fevereiro de 2022 iniciou uso de omalizumabe 300 mg a cada 4 semanas e dose quadruplicada de loratadina 10 mg diariamente, com controle total da doença (UCT = 16, UAS7 = 0) na primeira semana após aplicação da primeira dose do omalizumabe. Em setembro de 2022 houve uma tentativa de aumentar o intervalo entre as aplicações, porém a paciente apresentou prurido e urticas na quarta semana após a aplicação (UCT = 11 e UAS7 = 10), retornando ao intervalo de 4 semanas. A paciente permanece em uso de omalizumabe 300 mg/4 semanas associado a loratadina 10 mg/dia sem sintomas (UCT = 16 e UAS7 = 0). Na Tabela 2 observamos os exames laboratoriais da paciente antes e após início do tratamento com omalizumabe

associado ao etanercepte, mantendo-se inalterados e dentro da normalidade. Tanto o etanercepte quando o omalizumabe são medicações comprovadamente seguras, mas na avaliação individual da paciente com uma história patológica pregressa com uso de metotrexato para tratamento da AR, infecção prévia pelo HCV, optou-se por monitorar as provas de função renal e lesão hepática de acordo com bula do medicamento etanercepte.

**Tabela 1**

Exames laboratoriais realizados entre 24/02/2020 e 24/03/2021

Hemograma completo:

Hgb 14 g/dL

Htc 42%

Leucograma 10.100 mm<sup>3</sup> (0/0/0/0/0/66/29/5)

Plq: 321.000

Anti-TPO < 5,0 UI/mL

IgE total 324 UI/mL

PCR 10 mg/dL

VHS 5 mm em 1 hora

Hgb = hemoglobina, Htc = hematócrito, Plq = plaquetas, Anti-TPO = antitreoperoxidase, PCR = proteína C-reativa, VHS = velocidade de hemossedimentação.



**Figura 1**

**A)** Dorso da paciente com lesões eritematosas pela urticária crônica espontânea (UCE). **B)** Pé com lesões eritematosas e a deformidade do hálux característica da artrite reumatoide (AR)

## Discussão

A urticária é uma doença com acometimento universal e debilitante para a maioria dos pacientes. A UCE é caracterizada pela ocorrência de episódios de urticas e angioedema ou ambos, por mais de seis semanas. Sua fisiopatologia não está totalmente elucidada, entretanto a ativação de mastócitos teciduais por diferentes gatilhos, e a consequente liberação de seus mediadores inflamatórios, são a via final comum de todas as formas de urticária<sup>1</sup>. Além das urticas e do angioedema, a UCE é caracterizada por prurido, que pode ser tão intenso a ponto de incapacitar o paciente.

Apesar da baixa prevalência e etiologia complexa, além de evolução recorrente e imprevisível, a UCE pode estender-se por anos, com cerca de 10% dos pacientes apresentando sintomas por 5 anos ou mais<sup>2</sup>, sendo o sexo feminino mais afetado e a faixa etária predominante entre 20 e 40 anos. Embora a patogênese não tenha sido totalmente elucidada, a autoimunidade relacionada à IgG e à autoalergia mediada por IgE são os principais mecanismos descritos<sup>3</sup>.

O diagnóstico da UCE é baseado em uma avaliação detalhada da história clínica do paciente e no exame físico para afastar outras possíveis causas dos sintomas. Não há um único teste específico para este diagnóstico<sup>4</sup>. As atuais diretrizes recomendam a realização de hemograma completo, VHS e/ou PCR; e especialistas devem solicitar também IgE total e anti-TPO. As mesmas diretrizes recomendam contra a realização de exames laboratoriais extensos, não orientados pela história clínica<sup>4</sup>.

O tratamento da UCE está bem estabelecido, e tem por objetivo o controle total dos sintomas

(UCT = 16 e UAS7= 0), para que os pacientes tenham uma vida normal<sup>4</sup>.

A primeira linha de tratamento consiste em monoterapia por doses diárias de anti-histamínicos de segunda geração (sgAH), cuja dosagem é dependente do sintoma, podendo ser até quadruplicada para alcançar o controle total dos sintomas<sup>4</sup>.

Em pacientes cuja sintomatologia seja refratária à monoterapia quadruplicada com sgAH, a associação do omalizumabe está indicada<sup>4</sup>.

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, inicialmente utilizado no tratamento da asma alérgica grave, que se liga seletivamente à IgE circulante, bloqueando sua ligação com os receptores de mastócitos e basófilos. É um imunobiológico de alta eficácia, comprovada por estudos duplos-cegos para o tratamento da UCE e seu uso é comprovadamente seguro para crianças acima de 12 anos, gestantes e pacientes com outras doenças, como o câncer<sup>5</sup>.

É indicado como terapia adicional para a UCE (associado aos sgAH) utilizando-se a dose de 300 mg via subcutânea a cada 4 semanas, que pode ser elevada para 450 mg e 600 mg respectivamente, bem como o intervalo de tempo pode ser reduzido para até duas semanas, visando o controle total dos sintomas.

O etanercepte é um bloqueador do fator de necrose tumoral (TNF), que encontra-se elevado em doenças inflamatórias, e sua utilização pode ser indicada na AR, artrite idiopática juvenil poliarticular, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríases. Tem eficácia comprovada na redução dos sintomas, e de uso seguro em longo prazo observado, por exemplo, em tratamentos de crianças acima de dois anos com artrite idiopática juvenil<sup>6</sup>.

**Tabela 2**

Exames laboratoriais pré e pós-tratamento com omalizumabe

Data	ALP	ALT	AST	GGT	Ureia	Creatinina	Htc
12/2020	115 U/L	27 U/L	29 U/L	33 mg/dL	1,1 mg/dL	14,6 mg/dL	45,1%
04/2022	123 U/L	21 U/L	28 U/L	33 mg/dL	1,0 mg/dL	14,9 mg/dL	47%

A UCE tem sido descrita e correlacionada com a presença de outras doenças, autoimunes, atópicas e psiquiátricas. Em uma metanálise de 60 estudos, a prevalência de doenças autoimunes órgão-específicas em pacientes com UCE foi de 27,5%. Dentre elas, as doenças autoimunes da tireoide se destacam<sup>2</sup>; no entanto, não há estudos disponíveis na literatura para correlacionar com clareza a associação dessas doenças à UCE.

Essas frequentes associações evidenciam a necessidade do estudo do omalizumabe combinado com outros imunobiológicos; há poucos relatos na literatura sobre o omalizumabe e o uso concomitante de outros biológicos. Foi relatado um caso de um paciente do sexo masculino que recebeu guselkumab para psoríase e omalizumabe para UCE por um período de 21 meses, sem nenhum efeito adverso clinicamente relevante, ou interações medicamentosas<sup>7</sup>. Em outro relato de caso descreve-se paciente que desenvolveu UCE durante o uso de adalimumabe para artrite psoriática e utilizou omalizumabe concomitantemente com adalimumabe por 24 semanas. Neste paciente, o omalizumabe foi interrompido devido ao controle completo da urticária após 24 semanas<sup>8</sup>. Um estudo recente avaliou o uso combinado de omalizumabe com outros três diferentes biológicos com indicação para tratamento para psoríase ou hidradenite supurativa em 31 pacientes, são esses adalimumabe, ustekinumabe, secuinumabe e ixequizumabe. Não foram observados eventos adversos em relação à associação de omalizumabe com outros agentes biológicos, semelhante aos demais estudos da literatura. Apenas um paciente apresentou diarreia após 9 meses da adição de omalizumabe ao secuquinumabe. Este evento adverso foi resolvido após a interrupção do secuquinumabe<sup>3</sup>.

Talvez a maior dificuldade no uso da combinação de imunobiológicos ainda seja o alto custo envolvido no tratamento. No entanto, deve-se analisar que esses custos não superam em longo prazo a evolução natural de algumas doenças autoimunes.

O caso relatado evidencia isto de forma clara, uma paciente com comorbidades e uma história patológica pregressa extensa e complexa, que após análise criteriosa utiliza um tratamento seguro que mudou o curso de suas doenças, sem efeitos colaterais, mantendo análise laboratorial durante o curso do tratamento sem alterações (Tabela 2), demonstrando claramente a segurança da combinação.

Os avanços terapêuticos nas doenças crônicas autoimunológicas prolongam a vida dos pacientes;

nos portadores de múltiplas doenças o uso da combinação de mais de um imunobiológico deve se tornar uma necessidade cada vez mais comum. A segurança do uso concomitante de mais de um imunobiológico em um mesmo paciente como no caso relatado é de extrema importância. O estudo destas combinações, assim como o estabelecimento de consensos e normativas para o seu uso, é fundamental, visto que pode mudar radicalmente o curso das doenças e melhorar a qualidade de vida destes pacientes. Destaca-se, assim, este relato de caso por evidenciar a segurança da associação de imunobiológicos que atuam em diferentes vias da resposta inflamatória em um mesmo paciente para o controle de enfermidades crônicas debilitantes de difícil controle.

## Referências

1. Gehlen B, Mousinho-Fernandes M, Argolo PN, Pereira GF, Kalil J, Motta AA, et al. Tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos e na impossibilidade do omalizumabe, nos adultos. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2021;5(3):223-31.
2. Murdaca G, Paladin F, Borro M, Ricciardi L, Gangemi S. Prevalence of autoimmune and autoinflammatory diseases in chronic urticaria: pathogenetic, diagnostic and therapeutic implications. *MDPI Biomedicine.* 2023;11(2):410.
3. Koç Yıldırım S, Erbagcı E, Hapa A. Omalizumab treatment in combination with any other biologics: Is it really a safe duo? *Australas J Dermatol.* 2023;64(2):229-33.
4. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66.
5. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgerit T, Maurer M. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):113-24.
6. Pfizer. Bula Enbrel® etanercepte (Internet). Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/bulas/enbrel>.
7. Karstarli Bakay OS, Kacar N. Combined treatment with omalizumab and secukinumab in a patient with chronic spontaneous urticaria and psoriasis. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15638.
8. Diluvio L, Vollono L, Zangrilli A, Manfreda V, Prete MD, Massaro A, et al. Omalizumab and adalimumab: a winning couple. *Immunotherapy.* 2020;12(18):1287-92.

**Abreviaturas:** AR = artrite reumatoide, anti-TPO = antitireoperoxidase, HCV = vírus da hepatite C, PCR = proteína C-reativa, UAS7 = escore de atividade da urticária, UCE = urticária crônica espontânea, UCT = teste de controle da urticária, VHS = velocidade de hemossedimentação.

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

Correspondência:  
Sérgio Duarte Dortas-Junior  
E-mail: [sdortasjr@gmail.com](mailto:sdortasjr@gmail.com)



# O omalizumabe no tratamento da urticária no contexto da pandemia de COVID-19

*Omalizumab as urticaria treatment in the context of the COVID-19 pandemic*

Luis Felipe Ensina<sup>1</sup>, Sérgio Duarte Dortas-Junior<sup>2</sup>, Rosana Câmara Agondi<sup>3</sup>, Faradiba Sarquis Serpa<sup>4</sup>, Solange Oliveira Rodrigues Valle<sup>2</sup>, Roberta Fachini Jardim Criado<sup>5</sup>, Joaemile Pacheco de-Figueiredo<sup>6</sup>, Juliano Coelho Philippi<sup>7</sup>, Fernanda Lugão Campinhos<sup>4</sup>, Chayanne Andrade de-Araújo<sup>1</sup>, Luisa Karla Arruda<sup>8</sup>

## RESUMO

O início da pandemia de COVID-19 foi marcado por incertezas diante do desconhecimento sobre a doença. Uma série de dúvidas relacionadas ao uso de imunobiológicos no contexto da pandemia foi levantada, inclusive em relação ao tratamento com omalizumabe em pacientes com urticária crônica (UC). Este estudo teve como objetivo analisar os dados relacionados à gravidade da COVID-19 e a evolução da urticária em pacientes em terapia com omalizumabe acompanhados por especialistas no Brasil. Foi realizada análise retrospectiva de dados de pacientes com UC tratados com omalizumabe entre julho/2020 e junho/2021 que apresentaram COVID-19. Foram avaliados dados relacionados às características clínicas dos pacientes e evolução da urticária durante a infecção pelo SARS-CoV2. Foram incluídos 28 pacientes em tratamento com omalizumabe, sendo 27 com urticária crônica espontânea (UCE), dos quais 25% tinham alguma urticária induzida associada. A maior parte dos pacientes (71%) estavam utilizando doses quadruplicadas de anti-histamínicos modernos de 2ª geração associados ao omalizumabe. Todos os pacientes estavam com os sintomas controlados. Entre os sintomas apresentados durante a COVID-19, os mais frequentes foram: febre (43%), cefaleia (36%), mal-estar (32%), hipo/anosmia (29%) e tosse (21%).

## ABSTRACT

The beginning of the COVID-19 pandemic was marked by uncertainty due to lack of knowledge about the disease. Questions were raised about the use of immunobiologicals in the pandemic context, including omalizumab for patients with chronic urticaria (UC). This study assessed COVID-19 severity and the clinical course of urticaria in Brazilian patients on omalizumab therapy who were monitored by specialists. We retrospectively analyzed data from chronic urticaria patients treated with omalizumab between July, 2020 and June, 2021 who presented with COVID-19. Clinical characteristics and the course of urticaria during SARS-CoV2 infection were analyzed. The sample consisted of 28 patients treated with omalizumab, 27 of whom had chronic spontaneous urticaria (UCE) and 25% of whom had associated chronic inducible urticaria. Most of the patients (71%) were using quadruple doses of second-generation antihistamines associated with omalizumab. The symptoms of all patients were controlled. The most frequent symptoms during COVID-19 were: fever (43%), headache (36%), malaise (32%), hypo/anosmia (29%) and cough (21%). Four patients were hospitalized, including 1 in intensive care. One patient reported worsening chronic urticaria symptoms while infected with COVID-19. Five (18%) patients

1. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia - São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Universidade de São Paulo, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
4. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil.
5. Faculdade de Medicina do ABC - Santo André, SP, Brasil.
6. Universidade Federal da Bahia - Salvador, BA, Brasil.
7. Consultório Privado - Cuiabá, MT, Brasil.
8. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Submetido em: 20/03/2023, aceito em: 18/04/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):213-8.

Quatro pacientes foram hospitalizados, um deles em unidade de terapia intensiva. Um paciente relatou piora dos sintomas da UC durante a COVID-19. Cinco (18%) pacientes apresentaram piora dos sintomas da UC após a resolução da COVID-19. Todos os pacientes se recuperaram da COVID-19 sem sequelas graves. O OMA não pareceu aumentar o risco de COVID-19 grave e poderia ser usado com segurança em pacientes com UC.

**Descritores:** Urticária, omalizumab, COVID-19.

experienced worsening chronic urticaria symptoms after recovery from COVID-19. All patients recovered from COVID-19 without serious sequelae. Omalizumab did not appear to increase the risk of severe COVID-19 and can be safely used in patients with chronic urticaria.

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

A COVID-19, doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, foi descrita pela primeira vez em 2019, e tinha como principais manifestações febre, sintomas gripais, pneumonia, síndrome respiratória aguda grave, diarreia e diminuição do olfato, indicando que se trata de uma doença sistêmica<sup>1</sup>. Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou a COVID-19 como uma pandemia<sup>2</sup>. Naquele momento, em que tanto o vírus como a doença ainda eram pouco conhecidos, e o número de mortes aumentava progressivamente, uma série de dúvidas surgiu em relação a quais seriam os pacientes de maior risco para doença grave, como os imunossuprimidos, pacientes com patologias crônicas e comorbidades graves<sup>3</sup>. Entre os diversos questionamentos, um dos mais relevantes para a especialidade foi se o uso de imunobiológicos poderia afetar o curso da COVID-19, e se pacientes em tratamento teriam um risco maior para COVID-19 mais grave<sup>4</sup>.

A urticária crônica (UC) é uma condição que impacta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes mal controlados. Cerca de 40% dos casos não responde aos anti-histamínicos e tem indicação para a terapia com o omalizumabe (OMA), um anticorpo anti-IgE indicado como primeira opção para estes casos<sup>5,6</sup>.

Foi previamente demonstrado que o tratamento com OMA pode restaurar as respostas mediadas por interferon-alfa tanto para o rinovírus como para influenza, através da redução da expressão do receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI) na superfície de células, incluindo mastócitos, basófilos e células dendríticas plasmocitoides (pDCs), sugerindo um papel anti-viral para o OMA<sup>7-9</sup>. Assim, teoricamente, a não interrupção do tratamento com OMA poderia ser recomendada em pacientes com COVID-19 leve a moderada. Por outro lado, no início da pandemia a maior parte dos especialistas recomendava que em pacientes com COVID-19 grave, o OMA deveria

ser suspenso por pelo menos duas semanas após a resolução da doença e recuperação do paciente<sup>4</sup>.

Devido à limitação nas informações e incerteza quanto ao uso do OMA durante a infecção aguda pelo SARS-CoV-2, analisamos os dados relacionados à gravidade da COVID-19 e a evolução da urticária em pacientes acompanhados por especialistas no Brasil.

## Métodos

Um estudo retrospectivo foi realizado a partir da análise de prontuários de pacientes com UC em tratamento com OMA que apresentaram infecção pelo SARS-CoV-2 confirmada ou altamente suspeita, entre julho/2020 e junho/2021. Pacientes com COVID-19 altamente suspeita eram definidos por uma história epidemiológica fortemente sugestiva associada a sintomas gripais, enquanto os com infecção confirmada eram aqueles que apresentaram testes confirmatórios para COVID-19 positivos (RT-PCR, teste imunodiagnóstico rápido, e sorologia IgM e/ou IgG).

Para cada paciente, os seguintes dados foram coletados dos prontuários médicos: gênero, idade, subtipo de UC, tempo desde o início da UC, tratamento para a urticária no momento da infecção pelo SARS-CoV-2, sintomas de COVID-19, necessidade de hospitalização para o tratamento da COVID-19, uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e evolução da urticária após a COVID-19.

Os dados relacionados aos pacientes e a infecção pelo SARS-CoV-2 são descritos a seguir.

## Resultados

Foram incluídos 28 pacientes em tratamento com OMA (79% feminino) que apresentaram diagnóstico de COVID-19 de acordo com os critérios utilizados

no estudo. A média de idade  $\pm$  desvio padrão foi de 38,5  $\pm$  10 anos. A quase totalidade dos pacientes tinha diagnóstico de UCE. Entre estes, 7 (25%) apresentavam alguma urticária crônica induzida (UCInd) associada: dermografismo (3), urticária solar (3) e urticária por pressão tardia (1). Apenas 1 paciente apresentava UCInd isolada (urticária solar). A duração média da urticária era de 7,6 anos (1,3 a 26 anos). A maior parte dos pacientes (71%) estava utilizando doses quadruplicadas de anti-histamínicos modernos de 2ª geração associados ao OMA, e 8 pacientes (29%) estavam em monoterapia com OMA. Todos os pacientes estavam com os sintomas controlados (UCT  $\geq$  12 e/ou UAS7  $\leq$  6) antes da infecção pelo SARS-CoV-2.

Dezoito pacientes confirmaram o diagnóstico de COVID-19 pelo RT-PCR; quatro (14%) tiveram sorologia positiva IgM e/ou IgG para SARS-CoV-2; três (11%) apresentaram teste imunodiagnóstico rápido positivo para SARS-CoV-2. Três pacientes apresentaram sintomas altamente sugestivos após contato com pacientes com COVID-19, e no contexto da pandemia. Os sintomas mais frequentemente observados foram febre (43%), cefaleia (36%), mal-estar (32%), hipo/anosmia (29%), tosse (21%), dispneia (11%) e disgeusia (7%). Quatro pacientes foram hospitalizados, um deles em unidade de terapia intensiva. Sete pacientes foram tratados com AINEs, sem nenhum impacto direto no controle da urticária. Um paciente relatou piora dos sintomas da UC durante a COVID-19. Cinco (18%) pacientes apresentaram piora dos sintomas da UC após a resolução da COVID-19 (Tabela 1). Todos os pacientes se recuperaram da COVID-19 sem sequelas graves.

## Discussão

O tratamento da UC tem como objetivo o controle completo dos sintomas, e a terapia com OMA pode controlar a doença em até 85% dos pacientes<sup>6,10</sup>. As infecções virais são uma causa frequente de urticária aguda, e podem ser um fator de exacerbação da urticária crônica<sup>11</sup>. Além disso, a infecção pelo SARS-CoV-2 também foi associada a manifestações de urticária aguda, sendo sua incidência de urticária em pacientes com COVID-19 entre 1,9% e 3,4%<sup>1,12</sup>. Em um estudo realizado na Turquia, não foi observada associação significativa entre RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 e o tipo de tratamento (anti-histamínicos, OMA ou ambos) em um subgrupo de 15 pacientes com UCE que apresentou sintomas relacionados à

COVID-19, sugerindo que o tratamento com OMA não teria relação com maior ou menor predisposição à infecção pelo SARS-CoV-2<sup>13</sup>.

Nossos dados sugerem que pacientes em tratamento com OMA e controlados têm um risco baixo de exacerbações da UCE durante a COVID-19. Por outro lado, grande parte dos estudos demonstrou que a urticária se manifesta após o início dos sintomas da COVID-19<sup>1</sup>. De forma interessante, cinco pacientes relataram piora dos sintomas após a resolução da COVID-19, mesmo sem alterações no tratamento da urticária. Mutean e cols. relataram que 44% dos pacientes com UCE e COVID-19 apresentam piora da gravidade da urticária durante a infecção, especialmente pacientes com COVID-19 moderada a grave<sup>14</sup>. Passante e cols. não observaram exacerbação da urticária da UCE na sua série de sete pacientes com sintomas leves de COVID-19 ou assintomáticos com testes positivos, que estavam em tratamento com OMA<sup>15</sup>. O OMA controla os sintomas da urticária reduzindo a ativação dos mastócitos e liberação de seus mediadores. É possível que os efeitos antivirais do OMA possam atenuar a infecção e a inflamação em casos leves de COVID-19, prevenindo a piora da urticária. No entanto, com a maior gravidade da infecção, o tratamento com OMA pode não ser suficiente para se sobrepor aos efeitos da infecção viral em desencadear ou piorar os sintomas da urticária.

Nossos dados também sugerem que o tratamento com OMA não aumenta o risco de COVID-19 grave. No entanto, quatro dos pacientes com teste positivo para COVID-19 foram hospitalizados, indicando doença moderada a grave. Uma análise retrospectiva de pacientes da Romênia com UCE demonstrou que 71% dos pacientes com UCE e infecção pelo SARS-CoV-2 apresentava COVID-19 moderada a grave, mas que o tratamento com OMA não estava associado à maior gravidade da COVID-19<sup>14</sup>. Kocatürk e cols. relataram que 90% dos pacientes com COVID-19 que estavam em tratamento com OMA +/- anti-histamínicos tiveram COVID-19 leve, e apenas 2 pacientes necessitaram de hospitalização<sup>16</sup>. Ayhan e cols. observaram 3 casos de UCE em tratamento com OMA que apresentaram COVID-19 leve<sup>17</sup>. Paulino e cols. também relataram um paciente com UCE em tratamento com OMA que manifestou apenas anosmia e artralgia durante a COVID-19<sup>18</sup>. Em geral, os dados atuais sugerem que o tratamento com OMA não é um fator de risco para COVID-19 mais grave em pacientes com UC.

Em conclusão, nossos resultados sugerem que a maioria dos pacientes pode continuar a terapia com

**Tabela 1**

Características clínicas dos pacientes

Pa- ciente ID	Gêne- ro	Idade (A)	Subtipos de UC	Resultados de teste de COVID	Tratamento da UC (além do OMA)	Tempo de UC até a COVID-19 (m)	Tempo desde o início do OMA (m)	Necessidade de hospita- lização por COVID-19
1	M	33	UCE	Teste rápido de imunodiagnóstico SARS-CoV2	Anti-H1 de segunda geração (4X)	204 m	16 m	Não
2	F	47	UCE, urticária de pressão tardia	Sorologia IgM e/ou IgG SARS-CoV2	Anti-H1 de segunda geração (2X)	114 m	24 m	Não
3	F	43	UCE	RT-PCR	Nenhum	60 m	48 m	Não
4	F	36	UCE	RT-PCR	Nenhum	72 m	68 m	Não
5	F	41	UCE	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (4X)	24 m	Desconhecido	Não
6	F	57	UCE, dermografismo	Sorologia IgM e/ou IgG SARS-CoV2	Anti-H1 de segunda geração (sob demanda)	36 m	26 m	Não
7	M	46	UCE, dermografismo	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (sob demanda)	60 m	25 m	Não
8	F	43	UCE	RT-PCR	Nenhum	60 m	Desconhecido	Não
9	F	33	UCE	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (4X)	48 m	33 m	Não
10	F	40	UCE, urticária solar	Alta suspeita clínica	Anti-H1 de segunda geração (2X)	240 m	7 m	Sim
11	F	56	UCE	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (2X)	154 m	8 m	Não
12	F	50	UCE	Sorologia IgM e/ou IgG SARS-CoV2	Anti-H1 de segunda geração (dose licenciada)	72 m	60 m	Não

UC = urticária crônica, UCE = urticária crônica espontânea, OMA = omalizumabe, RT-PCR = *Reverse transcriptase-polymerase chain reaction*.

**Tabela 1** (continuação)

Características clínicas dos pacientes

Pa- ciente ID	Gêne- ro	Idade (A)	Subtipos de UC	Resultados de teste de COVID	Tratamento da UC (além do OMA)	Tempo de UC até a COVID-19 (m)	Tempo desde o início do OMA (m)	Necessidade de hospita- lização por COVID-19
13	M	31	UCE	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (2X)	60 m	12 m	Não
14	F	12	UCE	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (dose licenciada)	15 m	11 m	Não
15	F	22	Urticária solar	RT-PCR	Nenhum	36 m	20 m	Não
16	F	47	UCE	Sorologia IgM e/ou IgG SARS-CoV2	Anti-H1 de segunda geração (dose licenciada)	114 m	24 m	Não
17	F	34	UCE	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (dose licenciada)	84 m	24 m	Não
18	F	37	UCE	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (4X)	16 m	2 s	Não
19	M	38	UCE	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (dose licenciada)	18 m	9 m	Não
20	F	44	UCE	Prova rápida de imunodiagnóstico SARS-CoV2	Anti-H1 de segunda geração (4X)	312 m	28 m	Não
21	M	47	UCE	RT-PCR	Nenhum	36 m	20 m	Não
22	F	38	UCE	Prova rápida de imunodiagnóstico SARS-CoV2	Anti-H1 de segunda geração (4X)	41 m	5 m	Não
23	F	33	UCE, dermografismo	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (dose licenciada)	144 m	50 m	Não
24	F	38	UCE	RT-PCR	Nenhum	41 m	5 m	Não
25	M	19	UCE	RT-PCR	Anti-H1 de segunda geração (2X)	70 m	62 m	Não

UC = urticária crônica, UCE = urticária crônica espontânea, OMA = omalizumabe, RT-PCR = *Reverse transcriptase-polymerase chain reaction*.

OMA apesar da infecção pelo SARS-CoV-2. O OMA não pareceu aumentar o risco de COVID-19 grave e poderia ser usado com segurança em pacientes com UC. No entanto, mais estudos são necessários com números maiores de pacientes para que se recomende a favor ou contra o uso de OMA para pacientes com UC e COVID-19.

## Referências

1. Dortas-Junior SD, Azizi GG, Bastos-Junior RM, Brum CRMA, Tavares JVV, et al. Urticária e COVID-19: foco nesta manifestação clínica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2021;5:100-3.
2. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acessado em: 27/03/2023.
3. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13:1833-9.
4. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. *Allergy*. 2020;75:2764-74.
5. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sanchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J EADV*. 2015;29(Suppl 3):16-32.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393-414.
7. Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, Schiltz A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1735-43.
8. Cardet JC, Casale TB. New insights into the utility of omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:923-6.
9. Criado PR, Pagliari C, Criado RFJ, Marques GF, Belda W Jr. What the physicians should know about mast cells, dendritic cells, urticaria, and omalizumab during COVID-19 or asymptomatic infections due to SARS-CoV-2? *Dermatol Ther*. 2020;33:e14068.
10. Ensina LF, Valle SOR, Juliani AP, Galeane M, Santos RV dos, Arruda LK, et al. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: A Brazilian Real-Life Experience. *Int Arch Allergy Imm*. 2016;169:121-4.
11. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:18-22.
12. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e212-13.
13. Bostan E, Zaid F, Karaduman A, Dogan S, Gulseren D, Yalici-Armagan B, et al. The effect of COVID-19 on patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab and antihistamines: A cross-sectional, comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:3369-75.
14. Muntean IA, Pinteau I, Bocsan IC, Dobrican CT, Deleanu D. COVID-19 Disease Leading to Chronic Spontaneous Urticaria Exacerbation: A Romanian Retrospective Study. *Healthcare (Basel)*. 2021;9:1144.
15. Passante M, Napolitano M, Dastoli S, Bennardo L, Fabbrocini G, Nisticò SP, et al. Safety of omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria and COVID-19. *Dermatol Ther*. 2021;34:e15111.
16. Kocatürk E, Salman A, Cherrez-Ojeda I, Criado PR, Peter J, Comert-Ozer E, et al. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria. *Allergy*. 2021;76:816-30.
17. Ayhan E, Öztürk M, An I, Bekçibasi M. COVID-19 infection under omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: three cases. *Int J Dermatol*. 2021;60:253-4.
18. Paulino M, Costa C, Pedro E. Omalizumab treatment during SARS-CoV-2 infection. *COVID-19 Pandemic: Case Studies & Opinions*. 2020;1:153-4.

**Conflito de interesses:** L.F. Ensina recebeu honorários como *speaker* da Novartis, Sanofi e Abbvie; apoio para participar de reuniões científicas da Novartis e Sanofi; e participa de pesquisa clínica com Novartis, Sanofi e Amgen. S. Dortas Jr. recebeu honorários como *speaker* de AstraZeneca, Chiesi e Novartis; e apoio para participar de reuniões científicas da Sanofi, Takeda e CSL Behring. F.S. Serpa recebeu honorários como *speaker* da Novartis, Takeda e GSK; e apoio para participar de reuniões científicas da Takeda e GSK. S.O.R. Valle recebeu honorários como *speaker* de Novartis, Takeda, CSL Behring e AstraZeneca; consultoria da Takeda, CSL Behring e Novartis; e apoio para participar de reuniões científicas da Takeda e CSL Behring. R.F.J. Criado recebeu honorários como *speaker* da Novartis, Mantecorp e Sanofi; consultoria para Sanofi, Abbvie e Novartis; e apoio para participar de reuniões científicas da Sanofi e Takeda. L.K. Arruda recebeu honorários como *speaker* da Novartis, Sanofi, GSK, AstraZeneca e Takeda. R.C. Agondi, J.P. Figueiredo, J.C. Philippi, F.L. Campinhos e C.A. de Araújo declaram não ter conflitos de interesse.

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



# Anaphylaxis and systemic mastocytosis caused by *Solenopsis invicta* stings

*Anafilaxia e mastocitose sistêmica ocasionada pela Solenopsis invicta*

Mario Geller<sup>1</sup>, Phillip Scheinberg<sup>2</sup>, Mariana C. Castells<sup>3</sup>

## ABSTRACT

Indolent systemic mastocytosis is a rare disease characterized by an increased number of mast cells in the bone marrow and other tissues, such as the liver, spleen, lymph nodes, and skin. Patients with indolent systemic mastocytosis and high serum tryptase levels are at risk for Hymenoptera venom-induced anaphylaxis. Hymenoptera venom immunotherapy in patients with specific IgE is safe and effective. While some patients can receive ultra-rush venom immunotherapy with minimal side effects, omalizumab effectively protects against anaphylaxis during the build-up phase.

**Keywords:** Anaphylaxis, indolent systemic mastocytosis, urticaria pigmentosa, imported fire ant, *Solenopsis invicta*, hymenoptera venom immunotherapy, hereditary alpha-tryptasemia.

## RESUMO

A mastocitose sistêmica indolente é uma doença rara caracterizada por um número aumentado de mastócitos na medula óssea e em outros tecidos, como fígado, baço, linfonodos e pele. Pacientes com mastocitose sistêmica indolente e altos níveis séricos de triptase correm risco de anafilaxia induzida pelo veneno dos *Hymenoptera*. A imunoterapia com veneno de himenópteros em pacientes com IgE específica é segura e eficaz. Embora alguns pacientes possam receber imunoterapia com veneno ultrarrápido com efeitos colaterais mínimos, o omalizumabe protegeu efetivamente contra a anafilaxia durante a fase de acúmulo.

**Descritores:** Anafilaxia, mastocitose sistêmica indolente, urticária pigmentosa, formiga-de-fogo importada, *Solenopsis invicta*, imunoterapia com veneno de himenópteros, alfa triptasemia hereditária.

Indolent systemic mastocytosis (ISM) is a rare disease characterized by an increased number of mast cells (MCs) in the bone marrow (BM) and other tissues, such as the liver, spleen, lymph nodes, and skin, and a normal life span. Skin lesions associated with ISM are typically maculo papular monomorphic lesions, also known as urticaria pigmentosa (UP). When UP lesions are stroked, a wheal and flare reaction is noted within a few minutes, known as Darier's sign.<sup>1-3</sup> Patients with ISM and high serum tryptase levels are

at risk for Hymenoptera venom-induced anaphylaxis, which is more common in males. These patients with Hymenoptera venom-specific IgE are candidates for immunotherapy, which is recommended for life, and is effective at protecting most patients from future severe anaphylactic episodes.<sup>4,5</sup> We present here the first case of life-threatening anaphylaxis following multiple stings from imported fire ants (IFA) in a female as the presenting symptoms leading to the diagnosis of ISM.<sup>6</sup>

1. Division of Medicine, Academy of Medicine of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

2. Division of Hematology, Hospital A Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brazil.

3. Mastocytosis Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Submitted: 10/20/2022, accepted: 11/28/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):219-21.

## Case report

A 31-year-old caucasian woman presented with a long history of perennial allergic rhinitis and atopic dermatitis as a child. While outdoors and barefoot, she was stung for the first time by multiple IFA in her legs and feet. She immediately developed throat tightening with difficulty breathing, and abdominal cramping pains, became hypotensive, and developed grand mal seizures with fecal and urine incontinence. She was resuscitated with three IM 0.3mg epinephrin injections, promethazine 50mg IV (H1-antihistamine), hydrocortisone 300mg IV, replacement fluids, and oxygen, recovering within a few hours without sequelae. She tested positive in prick skin testing and serum-specific IgE to IFA *Solenopsis invicta* (Si) (0.47 kU/L; negative value below 0.10 kU/L), house dust mites (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, and *Blomia tropicalis*), dogs, cats, and horses. Blood cell counts, platelets, liver, and renal function tests were all normal. Specific IgE to honey bee, wasp and hornets were all negative.



**Figure 1**  
Positive Darier's sign after stroking the urticaria pigmentosa lesions

Serum tryptase levels were 22.8 and 23.7 ng/mL at baseline (normal value below 11.4 ng/mL). Peripheral blood KIT mutations in exons 8 and 17 were not detected. A bone marrow biopsy was obtained and showed a negative KIT D816V mutation. The histology presented aggregates of 15 or more MCs stained by tryptase, CD117 spindle-shaped forms, and aberrant expression of CD25, negative for CD2, CD3, CD30, and CD34. An abdominal CT scan was negative for hepatosplenomegaly, and a DEXA scan showed osteopenia. The diagnosis of ISM was established. The patient developed photo-allergic dermatitis to a solar protection cream containing parabens with a generalized flare of UP lesions with a positive Darier's sign (Figure 1). Genetic testing showed a normal alpha-tryptase copy number 1 for the gene TPSAB1 (GENEbyGENE, Houston, TX), ruling out Hereditary alpha tryptasemia (H $\alpha$ T). Her medications included: 20mg H1-antihistamine bilastine, 400mg H2-antihistamine cimetidine, 10mg montelukast, calcium, and vitamin D. Fluticasone furoate nasal spray was prescribed for allergic rhinitis. During acute episodes of UP flares, the patient uses 40mg prednisolone and topical 0.1% tacrolimus ointment. She carries three 0.3mg epinephrine autoinjectors all the time. The patient was treated with immunotherapy with IFA-whole body extract, and has achieved monthly maintenance dosing with 0.5mL of 1:100 wt/vol Si (Greer, Lenoir, North Carolina). No more episodes of anaphylaxis have occurred for over a year.

## Discussion

This case illustrates the need to obtain baseline serum tryptase measurement in all patients with Hymenoptera venom anaphylaxis to screen for mast cell activation disorders.<sup>6</sup> A value above the normal range should prompt the determination of KIT D816V mutation in peripheral blood and a bone marrow biopsy. Severe anaphylaxis has also been associated with H $\alpha$ T, with duplication of TPSAB1 alpha-tryptase gene. In this case the TPSAB1 copy number analysis was normal, ruling out H $\alpha$ T. Hymenoptera venom immunotherapy in patients with specific IgE is safe and effective.<sup>7</sup> While some patients can receive ultrarush venom immunotherapy with minimal side effects, omalizumab has effectively protected against anaphylaxis during the build-up phase.<sup>8</sup>

## Acknowledgment

To Salmo Raskin, MD, PhD for genetic assistance.

## References

1. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96:508-25.
2. Valent P, Hartmann K, Schwaab J, Alvarez-Twose I, Brockow K, Bonadonna P, et al. Personalized management strategies in mast cell disorders: ECNM-AIM user's guide for daily clinical practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:1999-2012.
3. Valent P, Arock M, Akin C, Metcalfe DD. Recent developments in the field of mast cell disorders: classification, prognostication, and management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:2052-5.
4. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1547.
5. González de Olano D, Alvarez-Twose I, Estebán-López MI, Sánchez-Muñoz L, Diaz de Durana MDA, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:519-26.
6. Nath, P, Adams K, Schapira R, Edwards K. Imported fire ant hypersensitivity and mastocytosis: a case series of successful venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122:541-2.
7. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:347-53.
8. Giannetti M, Silver J, Hufdhi R, Castells, MC. One-day ultrarush desensitization for Hymenoptera venom anaphylaxis in patients with and without mast cell disorders with adjuvant omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1431-5.

---

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

Corresponding author:  
Mario Geller  
E-mail: drmariogeller@gmail.com



# Anaphylaxis associated with intracavernous penile injection of prostaglandin E1 in combination with papaverine and phentolamine

*Anafilaxia associada à injeção intracavernosa peniana de prostaglandina E1 em combinação com papaverina e fentolamina*

Mario Geller<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Total radical prostatectomy for advanced prostate cancer may lead to sexual impotence, since it is associated with severe erectile dysfunction. A widely recommended treatment for this disabling condition is intracavernous penile injection of a mixture of prostaglandin E1, papaverine, and phentolamine. To our knowledge, we present the first case of anaphylaxis associated with intracavernous penile injection of prostaglandin E1 in combination with papaverine and phentolamine.

**Keywords:** Anaphylaxis, papaverine, phentolamine, prostaglandin E1, adverse effects, treatment with combination drugs.

## RESUMO

A prostatectomia radical total para câncer de próstata avançado pode levar à impotência sexual, associada a uma disfunção erétil grave. Um tratamento amplamente recomendado para esta condição incapacitante é a injeção intracavernosa no pênis de uma mistura de prostaglandina E1, papaverina e fentolamina. Até onde sabemos, estamos apresentando o primeiro caso de anafilaxia associada à injeção intracavernosa peniana de prostaglandina E1 em combinação com papaverina e fentolamina.

**Descritores:** Anafilaxia, papaverina, fentolamina, prostaglandina E1, efeitos adversos, tratamento com medicamentos combinados.

Total radical prostatectomy for advanced prostate cancer may lead to sexual impotence, associated with a severe erectile dysfunction. A widely recommended treatment for this disabling condition is the penis intracavernous injection of a mixture of prostaglandin E1, papaverine, and phentolamine. This combination results in a significantly increased degree of erection.<sup>1,2</sup> We report the case of a patient with recurrent episodes of severe anaphylaxis following this treatment, used prior to intercourse.

A 62-year-old White man underwent radical prostatectomy for advanced prostate cancer 9 years

ago. Since then, he has been managing sexual impotence, with severe erectile dysfunction, by administering a penis intracavernous injection of a mixture containing prostaglandin E1, papaverine, and phentolamine prior to intercourse. Over the past 3 months, he experienced 3 anaphylactic episodes minutes after intercourse, in all of which the usual multidrug intracavernous injection had been administered. In all 3 events, he experienced general flushing, extensive itching, paresthesia, dyspnea, and dizziness with hypotension (measured blood pressure 70x40 mm Hg). There was no laryngeal edema,

1. Geller Allergy and Immunology Clinic, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

urticaria, or angioedema. The symptoms subsided about 15 minutes after taking fexofenadine 180 mg orally. The injection mixture contains prostaglandin E1 20 µg/mL, papaverine 12 mg/mL, and phentolamine 3.3 mg/mL. Allergy skin testing with the injection mixture, using positive and negative controls, showed positive reactions to the prick (3 mm wheal) and intradermal (12 mm wheal) tests (Figure 1). A persistent delayed positive reaction at the intradermal site was documented 24 hours later (Figure 2). Blood cell counts, platelets, liver and renal function tests, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), complements (C3, C4, CH50-100), serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM, and IgE (66.60 IU/mL), serum tryptase (5.98 ng/mL), and 24-hour urinary 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) were all normal.

The patient clearly presented 3 severe episodes of anaphylaxis following the administration of the multidrug injection into the cavernous region of the



**Figure 1**

Positive immediate allergy skin tests with the patient's injection mixture

H – Histamine positive control

d – Diluent negative control

P – Skin prick test positive to the injection mixture

ID – Intradermal skin test positive to the injection mixture



**Figure 2**

Delayed 24-hour positive allergy skin test with the patient's injection mixture

penis. Any of the substances in the mixture could be the trigger, although prostaglandin E1 and papaverine are the most likely triggers. An IgE-mediated reaction is a possibility. This mixture has been shown to cause anaphylactic histamine release from rat mast cells.<sup>3,4</sup> We have recommended that the patient should carry a 0.3-mg epinephrine auto-injector and further discuss with the urologist the possibility of using a penile prosthetic device prior to intercourse.

To our knowledge we are presenting the first case of anaphylaxis associated with penis intracavernous injection of prostaglandin E1 in combination with papaverine and phentolamine.

## References

1. Chandeck Montesa K, Chen Jiménez J, Tamayo JC, Rodríguez Antolín A, Álvarez González E. Prospective study of the effectiveness and side effects of intracavernous prostaglandin E1 versus papaverine or papaverine phentolamine in the diagnosis and treatment of erection dysfunction. Review of the literature. *Actas Urol Esp.* 1992;16(3):208-16.

2. Floth A, Schramek P. Intracavernous injection of prostaglandin E1 in combination with papaverine: enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phentolamine and prostaglandin E1 alone. *J Urol.* 1991;145(1):56-9.
3. Gushchin IS. Effect of prostaglandin E1 and papaverine on anaphylactic histamine liberation from mast cells. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1977;1:32-5.
4. Gushchin IS, Fredkhol'm B, Uvnas B. Effect of papaverine and prostaglandin E1 on preparation/48/80-induced histamine liberation from rat mast cells. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1975;6:3-7.

---

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

---

Corresponding author:  
Mario Geller  
E-mail: [drmariogeller@gmail.com](mailto:drmariogeller@gmail.com)



# Imunoterapia de dessensibilização para *Malassezia spp.* - Relato de caso experimental

*Desensitization immunotherapy for Malassezia spp.: experimental case report*

Raphael Coelho Figueiredo<sup>1</sup>, Caroline Braga Barroso<sup>2</sup>, Livio Melo Barbosa<sup>2</sup>,  
Márcia Gabrielly Teles de-Macedo<sup>2</sup>, Peniel Leite Rocha<sup>2</sup>, Andréa Maria de Araújo Mendes<sup>2</sup>,  
Lara Milena Santos Silva<sup>3</sup>, Elaine de Lima de-Almeida<sup>1</sup>

## RESUMO

A pitiríase versicolor (PV) consiste em uma infecção fúngica ocasionada por leveduras de *Malassezia spp.*, que apesar de manejo simples, é uma doença com elevadas chances de recidiva e cronificação, além da pouca variedade de terapias efetivas para tratar cepas resistentes. Existem relatos na literatura sobre utilização de dessensibilização para *Malassezia spp.*, mas para o tratamento de dermatite atópica e não PV, conferindo caráter inovador ao relato em questão. O caso apresentado consiste em um paciente de 28 anos, do sexo masculino, com manifestações típicas de PV em região de face, cervical, dorsal e axilar, há 4 anos, com resistência aos esquemas terapêuticos tópicos e sistêmicos. Uma vez identificada a ineficácia das terapias tradicionais, foi iniciado o tratamento com dessensibilização para *Malassezia spp.*, em aplicações semanais, com aumento progressivo da dosagem e posterior aumento no intervalo das aplicações. Após onze meses de realização do novo tratamento, o paciente evoluiu com melhora completa das lesões. Conclui-se que a utilização de técnicas imunoterápicas para o tratamento de PV foi considerado eficaz no caso relatado, apesar de ainda não haver evidências que amparem sua utilização em maior escala.

**Descritores:** *Malassezia*, tinea versicolor, dessensibilização imunológica, relatos de casos.

## ABSTRACT

Pityriasis versicolor is a infection caused by *Malassezia* yeast species, which, despite simple management, involves a high risk of recurrence and chronicity, and there are few effective therapies for resistant strains. Desensitization for *Malassezia spp.* has been reported in the literature, but for atopic dermatitis, rather than pityriasis versicolor, making this an innovative report. The case presented herein is of a 28-year-old man who had typical manifestations of pityriasis versicolor in the face, cervical, dorsal, and axillary region for 4 years that were resistant to topical and systemic therapies. Once the ineffectiveness of traditional therapies had been determined, weekly *Malassezia* desensitization sessions were begun, progressively increasing first in dosage and then in frequency. After 11 months, the lesions had improved completely. In this case, immunotherapeutic techniques effectively treated pityriasis versicolor, although the evidence is as yet insufficient to support large-scale use.

**Keywords:** *Malassezia*, tinea versicolor, desensitization, immunological, case reports.

## Introdução

A pitiríase versicolor (PV), também conhecida de tinea versicolor, constitui-se como uma infecção fúngica benigna, superficial e bastante co-

mum, ocasionada por leveduras pertencentes ao gênero *Malassezia spp.*, também denominada de *Pityrosporum*. Atualmente, já existe a descrição de

1. Clínica de Alergia e Imunologia Clínica (CAAIC) - Imperatriz, MA, Brasil.

2. Universidade Federal do Maranhão, Curso de Medicina - Centro de Ciências de Imperatriz - Imperatriz, MA, Brasil.

3. Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão - Curso de Medicina - UEMASUL - Imperatriz, MA, Brasil.

Submetido em: 27/09/2022, aceito em: 19/04/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):225-30.

14 espécies de *Malassezia*, sendo que as principais relacionadas com a manifestação da PV são *M. furfur*, *M. globosa* e *M. sympodialis*<sup>1</sup>.

Essas pseudoleveduras são fungos dimórficos, saprofitos e dependentes de lipídios, encontrados na flora normal da pele. Contudo, devido à influência de fatores endógenos e exógenos, tais como hiperidrose, uso de óleos tópicos na pele, imunossupressão, desordem endócrina, má nutrição e predisposição genética, dentre outros, esses fungos acabam convertendo para uma forma micelial patogênica, associada ao surgimento das manifestações clínicas típicas de PV<sup>2</sup>. Logo, aflige mais comumente adolescentes e adultos jovens, visto que, devido a estímulos androgênicos aumentados nessas fases da vida, as glândulas sebáceas alcançam seu ápice de funcionamento, predispondo à colonização fúngica<sup>3,4</sup>.

Essa dermatose é marcada por lesões dermatológicas que podem se manifestar na forma de manchas ou placas finamente escamosas com alterações variáveis na pigmentação cutânea, com regiões hipopigmentadas, hiperpigmentadas e/ou levemente eritematosas. Os locais mais afetados são pescoço, tronco e extremidades proximais, com uma menor frequência nas áreas intertriginosas e na face<sup>5</sup>. Desse modo, o aspecto clínico de alteração da coloração da pele é a principal queixa do paciente, principalmente por determinar grande estigma social<sup>6</sup>.

Antifúngicos tópicos são o tratamento de primeira linha para PV, além de imidazólicos ou terbinafina orais, quando se tratar de uma manifestação mais extensa<sup>7</sup>. Entretanto, apesar de ser de fácil manejo e tratamento na prática clínica, a PV possui altas chances de infecções recorrentes, de modo que sua recidiva após o tratamento pode chegar a 80% dos casos em 2 anos<sup>1,7</sup>. Logo, a recorrência após o tratamento com antifúngico adequado e a sua possível “cronificação” são consideradas algumas das maiores queixas dos pacientes<sup>8</sup>.

Assim sendo, deve-se pensar em novas terapias, uma vez que existe um baixo número de classes de antifúngicos disponíveis comparado ao aumento do número de infecções causadas por cepas resistentes<sup>9</sup>. Protocolos terapêuticos alternativos, como a imunoterapia subcutânea de dessensibilização à *Malassezia* ou administração de inibidores de fatores de adesão da levedura já foram relatados, embora ainda haja uma literatura restrita acerca do tema<sup>10</sup>.

A imunoterapia de dessensibilização caracteriza-se como uma técnica criada há mais de um século

com o objetivo de estimular o sistema imune de pacientes alérgicos a modular uma resposta específica aos alérgenos aos quais são sensíveis, criando uma espécie de tolerância imunológica<sup>11</sup>. Para tal, baseia-se na administração de doses com quantidades gradativamente maiores dos mesmos alérgenos, funcionando como uma vacina terapêutica específica<sup>12</sup>.

Para reduzir a reatividade dos extratos alérgenos, pode-se produzir alergoides, moléculas polimerizadas através de agentes químicos, como glutaraldeído ou formaldeído, ou agentes biológicos, como transglutaminase. Assim, espera-se conseguir interromper e modificar o curso natural da doença<sup>12</sup>.

Tendo isto em mente, o objetivo do presente trabalho é relatar um caso de PV recidivante tratado com imunoterapia de dessensibilização para *Malassezia spp.*, terapêutica antifúngica pouco descrita na literatura e com potencial de inovação.

### Relato de caso

Homem de 28 anos, monitor comercial, natural da cidade de Imperatriz – MA (Nordeste do Brasil), procurou o serviço de Alergologia devido à presença de manchas hipopigmentadas na região cervical, no dorso e na face, e hiperpigmentadas e eritematosas em axilas há 4 anos (Figura 1), com melhora clínica e posterior recidiva, após uso de antifúngicos tópicos e orais.

A biópsia das lesões revelou epiderme com leve acantose e focal alteração vacuolar da camada basal, além de discreto infiltrado mononuclear, firmando o diagnóstico de dermatite perivascular superficial. O exame micológico direto tradicional e a cultura com antifungiograma, realizado em laboratório, evidenciou micose resistente a vários antifúngicos orais e tópicos, ocasionada por fungos do gênero *Malassezia spp.*, denotando diagnóstico de PV. O caso, então, foi encaminhado ao profissional dermatologista. No atendimento dermatológico, o paciente ainda apresentava pápulas eritematosas na região cervical e na região infra-axilar bilateral com sinal de Zileri positivo, assim como máculas hiperpigmentadas bem delimitadas em região das virilhas e onicomicose na região ungueal. Na ocasião, o tratamento foi feito com terbinafina oral, isoconazol e fenticonazol tópicos, além de uma solução hidroalcoólica com sulfeto de selênio 2,5% em sua composição. Manteve-se o acompanhamento mensal das lesões e ajustes medicamentosos; no entanto, paciente permaneceu com lesões ativas de



**Figura 1**

Lesões tipo máculas e pápulas eritematosas na região infra-axilar direita

PV na região cervical e descamativas nas regiões axilar direita e esquerda.

O paciente foi acompanhado durante 1 ano com alergista, e 4 meses com dermatologista, afora os 4 anos de histórico das lesões, resultando em 5 anos e 4 meses de convívio com a PV ativa, com recidivas e sem resultados terapêuticos satisfatórios. Diante disso, foi recomendado ao paciente o retorno ao alergista, para avaliar os benefícios da dessensibilização para o caso.

Foi descartada a possibilidade de dermatite atópica pela característica, localização e evolução das lesões, assim como excluída dermatite de contato, após resultado negativo em *patch test*, bateria padrão brasileira (IPI ASAC Brasil®). Ademais, realizou-se investigação clínico-laboratorial para imunodeficiências, sendo negativa para os erros inatos da imunidade.

Então, foi coletado, em laboratório, o material de raspado da lesão. Para evitar a presença de outros patógenos na amostra coletada, desinfetou-se a superfície onde se realizou o raspado com solução de iodo (tintura de iodo 1% a 2%), que foi removida com álcool 70% e, posteriormente, deixado secar para, depois, realizar a coleta. Após cultura, foi isolado, em soro

fisiológico 0,9%, à quantidade de 2 µg de *Malassezia* spp. para realização de teste cutâneo (*prick test*), a fim de avaliar a resposta IgE específica do paciente, em controle saudável. O resultado foi positivo para *Malassezia* spp. em 10 mm, diante de controle positivo de 7 mm e controle negativo de 2 mm, e no controle saudável negativo para *Malassezia* spp.

No início de abril de 2019, foi suspenso todo o tratamento farmacológico e iniciada a imunoterapia específica de dessensibilização para *Malassezia* spp., com extrato do fungo extraídos do paciente sensibilizado com PV. Os esquemas utilizados diferem no número de aplicações, de intervalos e de padrões de diluição, com base nos esquemas utilizados na imunoterapia alérgeno-específica para pacientes com sensibilização aos ácaros de poeira doméstica. O tratamento experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), sob o parecer nº: 5.375.840. Ademais, sua realização e publicação também foram autorizadas pelo paciente, formalizado através da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todos os dados mantiveram-se confidenciais, sem identificação dos pacientes e sob responsabilidade dos pesquisadores, conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Adotou-se um cronograma com desenvolvimento mais lento (mais gradual), visto que se trata de uma terapia experimental com risco de reações sistêmicas. Realizou-se a diluição em solução aquosa (fenol + s. fisiológica 0,9%, fabricante IPI ASAC Brasil®). Iniciou-se com um cronograma de aplicações semanais com esquema de 4 injeções por visita, com graduação progressiva de doses em cada aplicação: 0,1 mL, 0,2 mL, 0,4 mL e 0,8 mL. A cada semana utilizou-se uma diluição diferente, preparadas com fator 10 de titulação, sendo estas: 1/10.000, 1/1.000, 1/100, 1/10, 1/1, totalizando 5 semanas de esquema semanal. Na semana 5 (diluição 1/1), realizou-se um aplicação adicional na dose de 1,0 mL, a fim de preparar o paciente para o início da fase de manutenção (Tabela 1). Durante a fase de manutenção, todas as aplicações foram em doses de 1 mL, com titulação de 1/1. O esquema utilizado consiste em injeções com intervalos quinzenais ou mensais, sendo realizadas oito aplicações nessa etapa, depois mantido aplicações de 1,0 mL da concentração 1/1 a cada 15/21/30 dias (Tabela 2).

O tratamento iniciou em 02/04/2019, e em um pouco mais de um mês após o início do tratamento

(09/05/2019) o paciente evoluiu com melhora de cerca de 30% das lesões cutâneas. E, após quase onze meses (11/03/2020) de realização da dessensibilização, obteve resolução completa da PV recidivante na região cervical, no dorso, nas virilhas e na região infra-axilar bilateral (Figura 2), sem manifestação de nenhuma reação adversa até o momento. Ao final do esquema, devido à resolução do quadro, não se realizou teste cutâneo (*prick test*) para demonstrar a dessensibilização imunológica ao patógeno.



**Figura 2**  
Região infra-axilar direita, após o tratamento, sem quaisquer lesões aparentes

## Discussão

A PV, apesar de ser uma condição que geralmente não acarreta risco de morte ou comprometimento sistêmico, pode gerar bastante desconforto estético e social para o paciente. Infelizmente, falhas no tratamento de PV são comuns, devido à resistência fúngica, à longa duração do tratamento, e aos efeitos colaterais consideráveis dos antifúngicos<sup>13</sup>. Diante disso, a utilização de estratégias antifúngicas alternativas e inovadoras são importantes, principalmente em casos de PV recidivante, e serão a chave para a terapêutica futura<sup>14</sup>.

A imunoterapia subcutânea resulta em alterações em vários tipos de anticorpos específicos para o antígeno injetado, causando aumento nos níveis de IgG antígeno-específicos no soro, permanecendo aumentados durante o tratamento e várias semanas ou meses após o seu fim. A presença de células de levedura *Malassezia* presentes na pele estimulam uma maior produção de interleucina-8 (IL-8) e interleucina-1<sup>15</sup>.

No caso apresentado, o paciente não respondeu bem ao tratamento implementado com agentes tópicos, como é preconizado pela literatura. Casos semelhantes a este foram observados em um estudo que avaliou os principais esquemas terapêuticos para PV recidivante baseados em antifúngicos tópicos e sistêmicos, e observou que estes não apresentavam sucesso completo, visto que as lesões permaneciam<sup>9,14</sup>.

Embora a presença de um estado inflamatório significativo não seja característica da PV, há evidências da interação entre a espécie e a resposta

**Tabela 1**  
Esquema semanal

Semana	Diluição	Dose			
1	1/10.000	0,1 mL	0,2 mL	0,4 mL	0,8 mL
2	1/1.000	0,1 mL	0,2 mL	0,4 mL	0,8 mL
3	1/100	0,1 mL	0,2 mL	0,4 mL	0,8 mL
4	1/10	0,1 mL	0,2 mL	0,4 mL	0,8 mL
5	1/1	0,1 mL	0,2 mL	0,4 mL	0,8 mL

**Tabela 2**  
Esquema quinzenal

Quinzena	1	2	3	4	5	6	7	8
Diluição	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Dose	1,0 mL							

imune inata e específica. Dessa forma, uma vez que a resposta imunológica antifúngica é fisiologicamente marcada pela ativação do eixo IL-23/IL-17, além de controlar o crescimento fúngico, esta também pode estar envolvida em certas manifestações patológicas imunomediadas<sup>15</sup>.

Tal aspecto é relevante para o quadro clínico descrito neste relato de PV, pois o caráter recidivante mesmo após o tratamento convencional leva à necessidade de busca por novas abordagens terapêuticas. A nova abordagem ideal para o caso seria uma terapia menos tóxica para o paciente e com um espectro antimicrobiano mais direcionado. A literatura traz várias opções experimentais para doenças fúngicas, tais como anticorpos monoclonais, imunoterapia com citocinas, vacinas e peptídeos antimicrobianos, os quais surgiram como novos biofármacos capazes de prevenir ou tratar infecções fúngicas, dentre eles, destacam-se os peptídeos antifúngicos, devido a sua especificidade, seletividade e tolerância.

A melhor opção dentro do contexto do caso foi a dessensibilização para *Malassezia* spp. Contudo, foi identificado um número restrito de relatos ou de descrições de dessensibilização para o tratamento de fungos do tipo *Malassezia*, sendo estes mais direcionados para o tratamento de dermatite atópica<sup>10</sup> e não para PV, conferindo, ao caso em questão, um valor experimental com resultados promissores.

Salienta-se, todavia, que apesar de sua efetividade, houve desafios para sua implementação, especialmente no que tange ao acesso a essa terapêutica e produção complexa, necessitando de laboratórios treinados em isolamento de fungos, imunologista com treinamento em diluições e dessensibilização, o que dificulta a ampliação de sua utilização.

Outra limitação é o fato de não conseguir mensurar o grau de proteção gerado pelo tratamento, sendo isso necessário para que se possa prever possíveis recidivas e o tempo necessário de dessensibilização para uma remissão duradoura. Porém, o paciente segue em observação clínica desde o término da dessensibilização em março de 2020, e até a publicação deste trabalho não houve recidiva.

Conclui-se que a utilização de técnicas de dessensibilização para o tratamento de PV foi considerada eficaz no caso relatado. No entanto, esse método ainda é uma abordagem restrita que não é viável de ser usada em uma escala maior. Nesse sentido, estudos mais extensos são necessários, a fim de confirmar a eficácia deste tratamento na resolução de casos de PV recorrentes e descartar possíveis efeitos colaterais pertinentes.

#### Referências

1. Goldstein ABG, Goldstein AO. Tinea versicolor (pitiríase versicolor). UpToDate [Internet]. 2020;1-43. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/tinea-versicolor-pityriasis-versicolor>.
2. Framil VMDS, Melhem MSC, Szeszs MW, Corneta EC, Zaitz C. Pitiríase versicolor: Isolamento e identificação das principais espécies de *Malassezia*. An Bras Dermatol. 2010;85(1):111-4.
3. Alvarado Z, Pereira C. Fungal diseases in children and adolescents in a referral centre in Bogota, Colombia. Mycoses. 2018;61(8):543-8.
4. Grice EA, Dawson TL Jr. Host-microbe interactions: *Malassezia* and human skin. Curr Opin Microbiol. 2017;40:81-7.
5. Petry V, Tanhausen F, Weiss L, Milan T, Mezzari A, Weber MB. Identificação de espécies de *Malassezia* na pitiríase versicolor em um serviço de dermatologia do sul do Brasil. An Bras Dermatol. 2011;86(4):803-6.
6. Feuilhade de Chauvin M. Examen mycologique en dermatologie. Ann Dermatol Venereol. 2018;145(10):623-32.
7. Gupta AK, Foley KA. Antifungal treatment for pityriasis versicolor. J Fungi. 2015;1(1):13-29.

8. Romero-Sandoval K, Costa AA, Teixeira Sousa MG, Furucho CR, Valente N, Criado PR, et al. Recurrent and disseminated pityriasis versicolor: A novel clinical form consequent to *Malassezia*-host interaction? *Med Hypotheses*. 2017;109:139-44.
9. Fernández de Ullivarri M, Arbulu S, Garcia-Gutierrez E, Cotter PD. Antifungal Peptides as Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:105.
10. Velegraki A, Cafarchia C, Gaitanis G, Iatta R, Boekhout T. *Malassezia* Infections in Humans and Animals: Pathophysiology, Detection, and Treatment. *PLoS Pathog*. 2015;11(1):1-6.
11. Fitzhugh DJ, Lockey RF. History of Immunotherapy: The First 100 Years. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(2):149-57.
12. Valenta R, Campana R, Focke-Tejkl M, Niederberger V. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):351-7.
13. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):494-504.
14. Nicola AM, Albuquerque P, Paes HC, Fernandes L, Costa FF, Kioshima ES, et al. Antifungal drugs: New insights in research & development. *Pharmacol Ther*. 2019;195:21-38.
15. Sparber F, Ruchti F, LeibundGut-Landmann S. Host Immunity to *Malassezia* in Health and Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:198.

---

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

Correspondência:  
Raphael Coelho Figueiredo  
E-mail: formimp@hotmail.com



# Anafilaxia à lapa: um caso clínico raro

## *Limpet anaphylaxis: a rare case*

Filipa Rodrigues-dos-Santos<sup>1</sup>, Inês Falcão<sup>1</sup>, Maria Angeles Lopes-Mata<sup>2</sup>, Leonor Cunha<sup>1</sup>

### RESUMO

A lapa (*Patella vulgata*) é um molusco frequentemente encontrado em regiões costeiras com clima quente. A alergia alimentar à lapa é muito rara, com poucos casos descritos na literatura. Os autores descrevem um caso de anafilaxia à lapa, com evidência de reação de hipersensibilidade do tipo I, através de IgE específica positiva à lapa, tanto com métodos *in vivo*, como *in vitro*.

**Descritores:** Alergia alimentar, anafilaxia, lapa, hipersensibilidade a frutos do mar.

### ABSTRACT

Limpet (*Patella vulgata*) is a mollusk mainly found in warm coastal regions. Limpet allergy is considered rare, and few cases can be found in the literature. We describe a clinical case of limpet anaphylaxis, including *in vitro* and *in vivo* evidence of IgE mechanism involvement.

**Keywords:** Food hypersensitivity, anaphylaxis, limpet, shellfish hypersensitivity.

### Introdução

A lapa (*Patella vulgata*) pertence ao *Phylum mollusca* e à classe dos gastrópodes, sendo um molusco com distribuição mundial, e abundante na Costa Norte da Espanha, no Japão e em regiões marítimas quentes. Em Portugal, a lapa é mais abundante na costa do arquipélago da Madeira, onde é mais frequentemente utilizada na alimentação. As reações alérgicas a lapa são muito raras. Foram descritas na literatura na Espanha e no Japão<sup>1-4</sup>, mas não em Portugal. Os casos descritos no Japão referem-se a uma variedade diferente de lapa, *grand keyhole limpet*, que pertence ao género *Fissurellidae*<sup>1</sup>.

### Relato de caso

Doente de 44 anos, do sexo masculino, cozinheiro há 24 anos, onde manuseia peixe, mexilhões, ostras e camarão, sem antecedentes pessoais de relevo. Viveu

e trabalhou como cozinheiro na Ilha da Madeira em 2022, durante 6 meses.

Foi enviado à consulta por, durante o período em que viveu na Ilha-da-Madeira, ter tido episódio de exantema maculopapular generalizado, com prurido associado e angioedema dos lábios, aperto laríngeo e dispneia, 1 hora após ingestão de 15 lapas grelhadas. Negou sinais/sintomas noutros sistemas. Negou exposição a fármacos, exercício, infeção ou desidratação. Recorreu ao Serviço de Urgência, onde recebeu medicação com corticoide oral e anti-histamínico, com resolução total dos sintomas em cerca de 6 horas. Na consulta não foi possível aceder ao registo do Serviço de Urgência, assim como informação de triptase em reação. Negou novos contatos por ingestão ou mesmo por manipulação com lapa. Mantém a ingestão de camarão, lagosta, mexilhão, caranguejo, polvo, lula, sem reação alérgica. Não gosta de caracóis e nunca apresentou reação com os mesmos.

1. Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Imunoalergologia - Porto, Porto, Portugal.

2. LETI Pharma S.L.U., Tres Cantos, R&D Unit - Madrid, Madrid, Espanha.

Do estudo imunoalergológico realizado salientam-se testes cutâneos em picada (TCP; mm) negativos para camarão, ameijoia, lula e polvo, e *prick-prick* positivo para lapa crua e cozida (histamina 9, lapa crua 13, lapa cozida 11).

O doseamento de IgE total foi de 90 kUA/L, o doseamento de IgE específica (kUA/L) para lapa foi positivo: 1,56; e negativo para polvo: 0,01; lula: 0,01; ameijoia: 0,01; anisakis 0,01; e caracol 0,06; respectivamente. O doseamento de triptase basal estava dentro dos valores da normalidade e foi de 5,15 ug/L.

Para realizar o estudo de sensibilização a lapa foram preparados extratos de lapa cozida e crua e a concentração de proteína em cada um dos extratos foi determinada usando o método de Bradford, e os resultados foram de 176,6 µg de proteína/mg de liofilizado para o extrato de lapa cozida, e 430,1 µg de proteína/mg de liofilizado para o extrato de lapa crua.

O perfil proteico foi estudado por meio de SDS-PAGE. Foram colocados 20 µg de proteína de cada um dos dois extratos num gel. A banda mais intensa no extrato de lapa cozida tem aproximadamente 35 kDa. No extrato de lapa crua, foram observadas um maior número de bandas distribuídas ao longo de toda a pista, tendo sido observadas bandas mais intensas com 27, 45 e 90 kDa. O resultado é mostrado na Figura 1.

O perfil alergênico foi estudado por imunoblot usando 20 µg de proteína dos dois extratos de lapa e soro do doente diluído em 1:2. A IgE do doente reconheceu várias bandas em cada um dos dois extratos. No caso do extrato de lapa cozida, foram observadas bandas de 15, 20, 27, 34, 39 e 55 kDa. No extrato de lapa crua, foram observadas bandas em 14, 24, 27, 32, 40 kDa e duas bandas acima de 100 kDa. O resultado é mostrado na Figura 2.

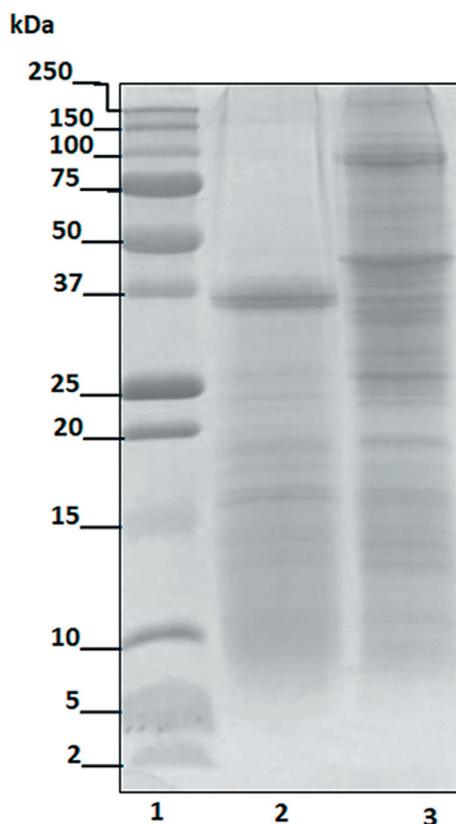
Todos os estudos publicados até ao momento relacionam a alergia à lapa com a sensibilização a *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*)<sup>5,6</sup>. Por esse motivo, foi realizado um ensaio de imunoCAP com ácaros e tropomiosina. O resultado é apresentado na Tabela 1.

Uma vez confirmada a sensibilização do doente aos ácaros, foi realizado um estudo de reatividade cruzada através de um ensaio de imunoblot de inibição. Os extratos de lapa cozida e crua foram inibidos com o extrato de *D. pteronyssinus*. O extrato de lapa cozida foi quase completamente inibido pelo extrato do ácaro. No entanto, quando o extrato de lapa crua

foi usado na fase sólida, a inibição causada pelo extrato de *D. pteronyssinus* foi muito leve. O resultado é mostrado na Figura 3.

No mesmo ensaio, foi confirmado o reconhecimento de várias bandas do extrato de *D. pteronyssinus* pela IgE do soro do paciente (Figura 3, pista 2).

Foi estabelecido o diagnóstico de alergia alimentar a lapa, e dada a apresentação clínica, o doente não realizou prova de provocação com lapa. Foi prescrito ao doente caneta autoinjutora de adrenalina, corticoide oral e anti-histamínico em SOS. O doente mantém atualmente evicção de ingestão de lapa e não voltou a contatar com lapa na confecção de alimentos. Tem estado assintomático, sem necessidade de uso de medicação de SOS. O doente foi notificado no Catálogo Português de Alergias e Reações Adversas (CPARA).



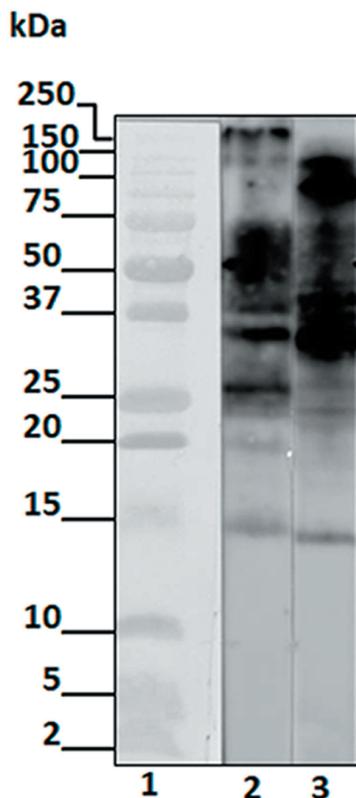
**Figura 1**

Perfil proteico (SDS-PAGE)

1 = Marcador de peso molecular Precision Plus (Bio-Rad); 2 = lapa cozida (20 µg de proteína); 3 = lapa crua (20 µg de proteína)

## Discussão

A ingestão de marisco tem aumentado nos últimos anos em nível mundial<sup>7</sup>, podendo ser responsável por reações alérgicas graves em indivíduos sensibilizados<sup>8,9</sup>. Estima-se que a alergia alimentar ao marisco tenha uma prevalência de 3% da população global<sup>1</sup>. No entanto, existem poucos casos na literatura relativos à alergia alimentar IgE-mediada a lapa, mesmo em regiões onde o seu consumo é regular, como no arquipélago da Madeira ou nas Ilhas Canárias.



**Figura 2**

Perfil alergênico (Imunoblot)

1 = Marcador de peso molecular Precision Plus (Bio-Rad); 2 = lapa cozida (20 µg de proteína); 3 = lapa crua (20 µg de proteína), soro com diluição de 1:2

Neste artigo, as autoras descrevem o envolvimento de um mecanismo IgE-mediado numa reação imediata após consumo de lapa. Ao contrário da maioria das reações descritas na literatura, onde o principal sintoma após ingestão de lapa é a agudização de asma<sup>2,3,9</sup>, no nosso caso clínico é descrita uma reação de anafilaxia IgE-mediada. A sensibilização à lapa foi observada tanto com a lapa cozida como com a lapa crua, e em ambos os casos é causada por várias proteínas com tamanhos entre 15 e mais de 100 kDa. Apesar da pouca informação disponível na literatura sobre alergia à lapa, os artigos publicados também mencionam várias bandas associadas à sensibilização a este alimento<sup>5,6</sup>. Nessas publicações, a alergia à lapa foi associada à reatividade cruzada com ácaros, por isso a sensibilização ao *D. pteronyssinus* foi estudada. Foi determinado que o doente está sensibilizado aos ácaros. A atividade alergênica positiva quer para lapa crua, quer para lapa cozida poderá sugerir que o(s) antigénio(s) implicados poderão ser estáveis à temperatura.

O doente descrito neste caso clínico tolera outros moluscos e crustáceos. O mesmo já foi observado por Carrilo e cols.<sup>11</sup>, sugerindo um padrão de sensibilização diferente do usualmente observado na alergia alimentar ao marisco, em que os doentes muitas vezes se apresentam com sensibilizações concomitantes a crustáceos e moluscos ou entre crustáceos.

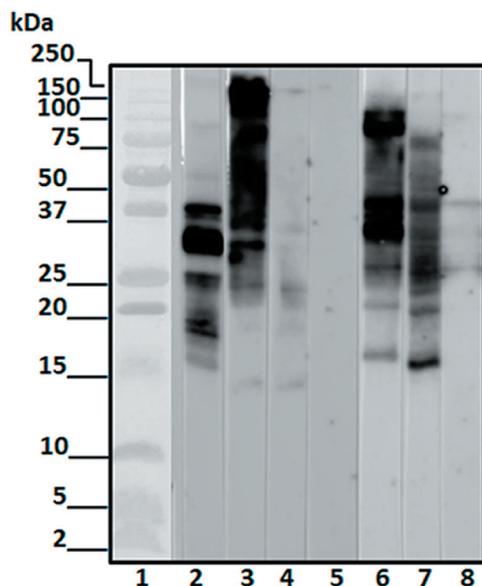
O caracol (terrestre e marinho) também faz parte da classe dos gastrópodes, já tendo sido descrita reatividade cruzada entre o caracol e os ácaros do pó da casa<sup>10</sup>. Até à data não existe descrição na literatura da existência de reatividade cruzada entre o caracol e a lapa, podendo, no entanto, esta ser teoricamente possível, já que pertencem à mesma classe. No nosso caso, o doente não ingere caracol, pelo que não foi possível avaliar uma reação de alergia alimentar concomitante ao caracol.

A alergia ao marisco IgE-mediada normalmente persiste ao longo da vida, e o único tratamento eficaz é a evicção<sup>12,13</sup>. O doente mantém evicção à lapa.

**Tabela 1**

IgE específica a ácaros e tropomiosina

	<i>D. pteronyssinus</i>	<i>D. farinae</i>	Der p 10	Pen a 1
slgE (kU/L)	15,2	8,85	0,01	0,01



**Figura 3**

Reatividade cruzada (Imunoblot inibição)

M = Marcador de peso molecular Precision Plus (Bio-Rad).

1 = *D. pteronyssinus* (20 µg de proteína); 2-4 = lapa cozida (20 µg de proteína); 6-8 = lapa crua (20 µg de proteína); 3 e 6 = sem inibição; 4 e 7 = inibido com 100 µg de proteína de *D. pteronyssinus*; 5 = inibido com 100 µg de proteína de lapa cozida; 6 = inibido com 100 µg de proteína de lapa crua. Em todas as pistas foi utilizado soro com diluição de 1:2.

Uma vez que trabalha como cozinheiro e pela gravidade da reação, o doente foi alertado para manter também evicção de manipulação de lapa, de modo a evitar reações alérgicas, quer por contato, quer por inalação. Foi aconselhado a usar sempre equipamento de proteção individual e a transportar consigo a caneta autoinjutora de adrenalina, bem como a restante medicação de SOS. O doente está notificado no Catálogo Português de Alergias e Reações Adversas (CPARA).

## Referências

- Morikawa A, Kato M, Tokuyama K, Kuroume T, Minoshima M, Iwata S. Anaphylaxis to grand keyhole limpet (abalone-like shellfish) and abalone. *Ann Allergy*. 1990;65(5):415-7.
- Carrillo T, Rodríguez de Castro F, Blanco C, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Anaphylaxis due to limpet ingestion. *Ann Allergy*. 1994;73(6):504-8.
- García JC, Bartolomé B, De La Torre. Sensibilización a lapa (*Patella* spp.) en pacientes con reacciones de hipersensibilidad al marisco. *Rev Esp Alergol Inmunol*. 1996;11(2):147.
- Joral A, Navarro JA, Villas F, et al. Limpet anaphylaxis. *Allergy*. 1997;52(37):117.
- Azofra J, Lombardero M. Limpet anaphylaxis: cross-reactivity between limpet and house-dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy*. 2003;58(2):146-9.
- Gutiérrez-Fernández D, Fuentes-Vallejo MS, Zavala BB, Foncubierta-Fernández A, Lucas-Velarde J, León-Jiménez A. Urticaria-angioedema due to limpet ingestion. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):77-9.
- Davis CM, Gupta RS, Aktas ON, Diaz V, Kamath SD, Lopata AL. Clinical Management of Seafood Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):37-44.
- Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, et al. Seafood allergy: a comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:28-57.
- Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e185630.
- Azofra J, Lombardero M. Limpet anaphylaxis: cross-reactivity between limpet and house-dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy*. 2003;58(2):146-9.
- Carrillo T, Rodríguez de Castro F, Blanco C, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Anaphylaxis due to limpet ingestion. *Ann Allergy*. 1994;73(6):504-8.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):1008-25.
- Davis CM, Gupta RS, Aktas ON, Diaz V, Kamath SD, Lopata AL. Clinical Management of Seafood Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):37-44.

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

Correspondência:  
Filipa Rodrigues-dos-Santos  
E-mail: filipair.santos@gmail.com



## Delayed laryngeal edema after administration of the SARS-CoV-2 bivalent messenger RNA vaccine

*Arq Asma Alerg Immunol. 2023;7(2):235.*  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230033-en>

Dear Editor,

Anaphylaxis is a rare adverse reaction to the messenger RNA (mRNA) COVID-19 vaccines, and the most common event is delayed cutaneous reaction.<sup>1-3</sup> It must be outlined that the benefits of receiving the COVID-19 vaccines outweigh the risk of any extremely rare adverse reaction for most individuals.

There is only one report of 3 distinct cases of delayed angioedema, with suggestive laryngeal edema, occurring after the administration of the original monovalent mRNA COVID-19 vaccine (Pfizer BioNTech). All patients denied a previous history of angioedema and had no potential triggers before the onset of symptoms. All 3 patients had an atopic history of rhinitis, and 2 had asthma. Two individuals had acute urticaria as well. Two patients developed delayed angioedema after the first vaccine dosage. All required epinephrine, corticosteroid, and antihistamine administration. The mean time to symptom development was 39 hours. Serum tryptase and C4 levels were normal in 2 patients, and not collected in 1. All of them were treated in the emergency department (ED), and their angioedema completely resolved within 24 hours.<sup>4</sup>

A 68-year-old White woman, with a history of chronic rhinitis and asthma, tolerated well 4 COVID-19 vaccines (2 CoronaVac and 2 Pfizer-BioNTech), without adverse symptoms. One year later, she received a Pfizer-BioNTech bivalent booster, and 24 hours later she developed laryngeal edema (throat tightening with intense difficulty breathing), without facial or tongue angioedema, wheezing,

or urticaria. There were no previous similar episodes and no triggers before symptom onset. She was promptly evaluated in the ED. Intramuscular epinephrine was not administered because the patient's acute respiratory distress spontaneously and steadily improved, and the laryngeal stridor finally disappeared. She was started on intravenous corticosteroid and antihistamine and maintained overnight in the hospital for close observation. Serum tryptase was not measured. On the next day, she was discharged asymptomatic using her regular asthma and rhinitis medication. No further episodes of laryngeal edema were reported in the subsequent month.

To our knowledge we are presenting the first case of delayed laryngeal edema after bivalent mRNA COVID-19 vaccination, with prompt and complete recovery.<sup>5</sup>

### References

1. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1423-37.
2. Banerji A, Wolfson AR, Wickner PG, Cogan AS, McMahon AE, Saff R, et al. COVID-19 Vaccination in Patients with Reported Allergic Reactions: Updated Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2135-38.
3. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):46-55.
4. Watts MM, Maurer LE, Grammer LC, Saltoun CA, Stevens WW. Delayed angioedema after administration of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 messenger RNA vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(2):215-6.
5. 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.

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

**Mario Geller**

Geller Allergy and Immunology Clinic - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

## Transtorno do estresse agudo e asma: onde estaria nas emergências?

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):236-7.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230034>

Prezado Editor,

A asma é uma doença heterogênea, usualmente caracterizada pela inflamação crônica da via aérea. É definida pela história dos sintomas respiratórios, tais como sibilos, respiração ofegante, aperto torácico e tosse, que variam em intensidade, associada à limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Pacientes com infrequentes sintomas podem apresentar exacerbação severa ou mesmo fatal, muitas vezes imprevisíveis, tais como em infecções virais, exposição a alérgenos, poluição aérea e estresse<sup>1</sup>.

O transtorno do estresse agudo (TEA) é um tipo diferenciado, no qual pode aumentar a resposta imune celular antígeno específica, sendo, muitas vezes, associada à exacerbação aguda de asma. Isso pode acontecer tanto por estressores físicos, como psicológicos<sup>2</sup>.

Para o indivíduo ser diagnosticado com TEA, é necessário que tenha sido exposto a um evento traumático grave, descrito como “experimentar ou testemunhar situações de morte, risco de morte ou de graves danos à própria integridade física ou à de terceiros”, e que essa experiência tenha sido vivenciada com medo intenso, impotência ou horror<sup>3</sup>.

Durante crises mais graves de asma, o paciente pode apresentar ansiedade, agitação, diaforese, alteração das funções cerebrais, taquidispneia e cianose. Infere-se, portanto, que se torna particularmente difícil, na história clínica, caracterizar as situações responsáveis pelo desencadeamento, em especial, o nível de um possível TEA e crise de ansiedade.

Pacientes e clínicos admitem, muitas vezes, que “asma leve” significa nenhum risco e nenhuma necessidade de tratamento de controle, mas que um percentual acima de 30% das mortes por asma associa-se a pessoas com infrequentes sintomas. É sugerido que esse termo deveria ser evitado, lembrando os riscos de uma severa exacerbação<sup>1</sup>.

Existem evidências de que o TEA e a ansiedade sejam repetidamente associados a elevados níveis de óxido nítrico exalado (FeNO), usado como marcador de inflamação da via aérea em asma<sup>4</sup>.

Na emergência, o paciente pode apresentar-se taquidispneico com alterações do nível de consciência, dificuldade de fala, e, mesmo, vômitos, dificultando a obtenção de uma história clínica, quando um ataque de pânico poderia ser confundido com asma<sup>1</sup>. O estresse é frequentemente associado à exacerbação da asma. A percepção por um indivíduo geralmente causa a atuação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e uma subsequente liberação de glicocorticoides e catecolaminas. O efeito desses na asma é complexo, pois o estresse demonstrou que pode aumentar e/ou atenuar os sintomas<sup>1,2</sup>. O fato de diferentes tipos de estressores (físicos *versus* psicológicos) poderem provocar diferentes respostas bioquímicas e fisiológicas pode explicar, parcialmente, algumas diferenças na doença atópica. A duração de um estressor pode afetar, diferentemente, a resposta imune. O TEA pode aumentar a resposta imune mediada por células, mas, em contraste, o mesmo estressor, quando for crônico, pode suprimi-la<sup>2</sup>.

A disfunção das cordas vocais é um termo que se refere a uma inapropriada adução (fechamento) durante o período de inspiração, e, algumas vezes, na expiração, podendo ser um importante fator para mimetizar a asma e um conseqüente fator de confusão. A sua presença deveria ser avaliada durante o período de TEA, já que é proposto de ser ele uma reação psiquiátrica do tipo de conversão<sup>5</sup>. O diagnóstico pode ser realizado através de laringoscopia direta com a visualização das cordas vocais, por um movimento paradoxal, não podendo ser inteiramente explicado como sendo um distúrbio físico conhecido. Entretanto, devem ser afastados possíveis gatilhos, incluindo o refluxo gastroesofágico, ou extrínsecos, como irritantes químicos.

O estresse psicológico, na asma, proporciona repercussões genéticas e epigenéticas quando, então, influenciam os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, e os glicocorticoides, com uma diminuição da resposta a essas drogas. Associam-se mudanças na função respiratória, incluindo a piora da obstrução e inflamação, identificadas através da diminuição do volume expiratório forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) e do aumento de gases inflamatórios exalados em asma alérgica<sup>6</sup>. Entretanto, é importante notar que a asma não é, primariamente, uma doença psicossomática<sup>1</sup>.

Em décadas passadas, durante estágio que realizei por meses na *Division of Allergy and Clinical Immunology*

(University of South Florida/Veterans Administration Hospital, Tampa – EUA), foram registrados casos em que veteranos (da guerra da Coreia), estando assintomáticos pela asma, relatavam “severa crise” em combate ou em missões de elevado risco de vida. Existiria, atualmente, um questionamento não identificado na época: “Asma ou disfunção de cordas vocais por TEA?”. Esse é um exemplo e ensinamento marcante que poderia ser transferido para a vida real na nossa atualidade.

A apresentação clínica da disfunção de cordas vocais é amplamente variável, podendo apresentar estridor laríngeo, aperto na garganta, dispneia, disfonia associadas a vários gatilhos, incluindo o TEA, e não responder ao tratamento convencional para asma, sendo um diagnóstico raramente suspeitado durante períodos de estresse<sup>5</sup>.

Em casos de TEA, quando associado à asma, os benzodiazepínicos são potencialmente contraindicados em longo prazo, pois seriam iatrogênicos<sup>3</sup>. Sugere-se uma avaliação e um acompanhamento psiquiátrico. Em uma revisão, o médico deveria “não escutar, mas ouvir o paciente”, ou seja, o que o outro sente e deseja comunicar, independentemente de ser, ou não, um psiquiatra<sup>7</sup>.

O objetivo dos protocolos, na asma de difícil controle, é de guiar médicos, visto que eles não excluem a ideia de uma medicina personalizada<sup>8</sup>.

O TEA, associado à asma com crise aguda e severa, em pacientes assintomáticos, não deveria ser visto como uma “entidade órfã”, mas investigado.

## Referências

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and prevention. 2022. Disponível em: [www.ginasthma.org.com](http://www.ginasthma.org.com). Acessado em: 07/01/2023.
2. Sutherland MA, Shome GP, Hulbert LE, Krebs N, Wachtel M, Mcclone JJ. Acute stress affects the physiology and behavior of allergic mice. *Physiology and Behavior* 2009;(98):281-7.
3. Brunoni AR, Leal OM, Olmos RD. Interconsulta em doenças respiratórias. In: Miguel EC, Gentil V, Gattaz WF (eds.) *Clínica Psiquiátrica*. Barueri: Manole; 2011. p. 666-82.
4. Ritz T, Trueba AF. Airway nitric oxide and psychological processes in asthma and health: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:302-8.
5. Dunn NM, Katial RK, Hoyte FCL. Vocal cord dysfunction: a review. *Asthma Research and Practice* 2015;(1):1-8.
6. Lira GVA, Pontes da Silva GA, Wandalsen GF, Sarinho ESC. Psychological stress in asthma: repercussions on epigenetics – genetics, immune-responses, and pulmonary function in the pediatric population. *Allergologia et immunopathologia*. 2022;50(2):78-88.
7. Zunta G. Comunicação pessoal, Professor of Psychiatry, University of Texas, Houston, EUA.
8. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Bissancioni Agondi R, Kalil J. Difficult-to-control asthma, management through the use of specific protocol. *Clinics*. 2010;65(9):905-18.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

### Francisco Machado Vieira

Departamento Científico de Alergia Ocular – ASBAI.  
Clínica de Alergia e Imunologia - Caxias do Sul, RS, Brasil.

# Regionais da ASBAI – Biênio 2023/2024

(Endereços dos Presidentes)

## Alagoas

Presidente: Rosa Maria Maranhão Casado  
Secretária: Gisele Feitosa Zuvanov Casado  
Tesoureiro: Cynthia Mafrá 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 Bazílio 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  
Secretário: Guilherme Juarez Barbosa Soares  
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

## Goias

Presidente: Lucas Reis Brom  
Secretária: Caroline dos Santos Cezar Ferreira Cury  
Tesoureiro: Júlio César Gontijo Júnior  
Científico: Darian 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 Luis – 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 Brito  
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 Cristovão  
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: asbaijr@asbaijr.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 Bardin 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 – Paraisópolis 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](http://www.asbai.org.br)





**ASBAI**

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

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