

# ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira  
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana  
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 7 • Número 3 • Julho-Setembro 2023

7/3

## ■ EDITORIAL

Importância da IgE na urticária crônica espontânea

## ■ ARTIGOS DE REVISÃO

Asma em adolescentes: o que o estudo ERICA nos mostrou?

Biomarcadores na urticária crônica: qual o seu papel?

## ■ ARTIGOS ORIGINAIS

Perfil de pacientes com urticária crônica espontânea submetidos ao tratamento com omalizumabe

Doença granulomatosa crônica: características clínicas, seguimento e terapêutica de pacientes pediátricos

Efeitos do isolamento social pela pandemia por COVID-19 na rinite infantil

## ■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Hipogamaglobulinemia e rituximabe

Oral mite anaphylaxis (pancake syndrome) in Peru: an underestimated problem?

Dermatite de contato pigmentada por cosmético

Sensitization to poultry meat, fish, and coconut in a multiple food allergic young boy

Baker's rhinitis and asthma with concomitant wheat anaphylaxis: a rare overlap of clinical entities

## ■ IMAGENS EM ALERGIA E IMUNOLOGIA

Regressão da polipose nasal induzida pelo dupilumabe

## ■ CARTAS AO EDITOR

Guia Brasileiro de Imunoterapia com Alérgenos para Pacientes com Rinite Alérgica:  
posicionamento da ASBAI

Acute management of perioperative anaphylaxis

Collaboration between Allergy and Anesthesia

Proposta de Emenda à Constituição (PEC) nº 10 de 2022:

Manifestação do Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade da ASBAI



**ASBAI**

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia



# Associe-se à ASBAI

## E usufrua das seguintes vantagens:



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

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



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



Afiliação à World Allergy Organization (WAO).



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



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



Receber boletins informativos.



Representatividade de seus interesses junto à AMB, CFM e outras entidades médicas.

Defesa coletiva dos interesses e direitos da especialidade.

Suporte com informações e orientação em casos de conflitos e dúvidas na prática da especialidade.

Encaminhe sua proposta de associação utilizando o formulário no site [www.asbai.org.br](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

**Julho-Setembro 2023**

**Volume 7, Número 3**

## Editorial / Editorial

- Importância da IgE na urticária crônica espontânea ..... 239  
*Importance of IgE in chronic spontaneous urticaria*  
 ROSANA CÂMARA AGONDI

## Artigos de Revisão / Review Articles

- Asma em adolescentes: o que o estudo ERICA nos mostrou? ..... 241  
*Asthma in adolescents: what did ERICA study show us?*  
 MARA MORELO ROCHA FELIX, FÁBIO CHIGRES KUSCHNIR,  
 ÉRICA AZEVEDO DE OLIVEIRA COSTA JORDÃO,  
 MARIA CRISTINA CAETANO KUSCHNIR, KATIA VERGETTI BLOCH
- Biomarcadores na urticária crônica: qual o seu papel? ..... 249  
*Biomarkers of chronic urticaria: what are their role?*  
 ROSSY MOREIRA BASTOS-JUNIOR, GABRIELA ANDRADE DIAS, SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR,  
 FÁBIO CHIGRES KUSCHNIR, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE

## Artigos Originais / Original Articles

- Perfil de pacientes com urticária crônica espontânea  
 submetidos ao tratamento com omalizumabe em Chapecó, SC ..... 259  
*Profile of patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in Chapecó, south of Brazil*  
 LAURA MARIA GIRARDELLO, NATASCHA RUBAS COLPANI, LEDA DAS NEVES ALMEIDA SANDRIN

## Artigos Originais / Original Articles

- Doença granulomatosa crônica: características clínicas, seguimento e terapêutica de cinco pacientes pediátricos ..... 267  
*Chronic granulomatous disease: clinical characteristics, follow-up, and therapy of 5 pediatric patients*  
KARINA MESCOUTO DE MELO, LUDMILA GONÇALVES RIBEIRO, CLAUDIA FRANÇA CAVALCANTE VALENTE, CARMEM MARIA SALES BONFIM, ANTONIO CONDINO-NETO, SHIRLEY CLAUDINO PEREIRA COUTO, MARIA IMACULADA MUNIZ-JUNQUEIRA, SIMONE CASTRO RESENDE FRANCO, THALITA DIAS, FABIOLA SCANCETTI TAVARES
- Efeitos do isolamento social pela pandemia por COVID-19 na rinite infantil ..... 273  
*Effects of social distancing during the COVID-19 pandemic on childhood rhinitis*  
GIOVANNA ZATELLI SCHREINER, JULIE SARANDY NASCIMENTO, LAURA MARIA LACERDA ARAUJO

## Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Hipogamaglobulinemia e rituximabe: relato de casos ..... 284  
*Hypogammaglobulinemia and rituximab: case reports*  
MÁRCIO NIEMEYER SOUZA, LUCIANA COSTA RIBEIRO, RAISA GUSO ULAF, THYAGO ALVES NUNES, ELI MANSOUR
- Oral mite anaphylaxis (pancake syndrome) in Peru: an underestimated problem? ..... 292  
*Anafilaxia por ingestão de ácaros (Síndrome da panqueca) no Peru: um problema subestimado?*  
ERIKA DE ARRUDA-CHAVES, YOLANDA SCAVINO LEVY, ENRIQUE FERNANDEZ-CALDAS, MARIO SANCHEZ BORGES
- Dermatite de contato pigmentada por cosmético ..... 298  
*Pigmented cosmetic contact dermatitis*  
FERNANDA MAGALHÃES DE MORAES LOPES, LUCIANA SHIOTA CUNHA, SABRINA BORTOLETTO GOMES DE AQUINO, MARCIA LANZONI DE ALVARENGA LIRA, FLÁVIA REGINA FERREIRA
- Sensitization to poultry meat, fish, and coconut in a multiple food allergic young boy ..... 302  
*Sensibilização a carne de aves, peixe e coco em um jovem com alergia alimentar múltipla*  
RITA BRÁS, CÉLIA COSTA, BARTOLOME BORJA, ELISA PEDRO
- Baker's rhinitis and asthma with concomitant wheat anaphylaxis: a rare overlap of clinical entities ..... 307  
*Rinite e asma do padeiro com anafilaxia após ingestão de trigo: um caso raro de sobreposição de entidades clínicas*  
FILIPA RODRIGUES-DOS-SANTOS, INÊS FALCÃO, BORJA BARTOLOME, LEONOR CUNHA
-

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

- Regressão da polipose nasal induzida pelo dupilumabe ..... 311  
*Regression of dupilumab-induced nasal polyps*  
RAÍSA BORGES DE CASTRO, DIDEROT RODRIGUES PARREIRA, PEDRO GIVINA-BIANCHI

## Cartas ao Editor / Letters to the Editor

- Guia Brasileiro de Imunoterapia com Alérgenos para Pacientes com Rinite Alérgica:  
posicionamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) ..... 313  
*Brazilian Guidelines to Allergen Immunotherapy for Patients with Allergic Rhinitis:  
Position Statement of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI)*  
DIRCEU SOLÉ, FERNANDO M. AARESTRUP, EKATERINI S. GOUDOURIS, FÁBIO C. KUSCHNIR
- Acute management of perioperative anaphylaxis ..... 316  
*Manejo agudo da anafilaxia perioperatória*  
PRISCILA GELLER WOLFF, MARIO GELLER
- Collaboration between Allergy and Anesthesia ..... 319  
*Colaboração entre Alergia e Anestesia*  
MARIO GELLER, PRISCILA GELLER WOLFF
- Proposta de Emenda à Constituição (PEC) nº 10 de 2022: Manifestação do Departamento Científico  
de Erros Inatos da Imunidade da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) ..... 321  
*Proposed Constitutional Amendment (PEC) No. 10 of 2022: Manifestation of the Scientific Department  
of Inborn Errors of Immunity of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI)*  
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





# 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 Vívoló 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)

Cármimo 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 AAAI para publicação *on-line*. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Figuras devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento não costumam apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, devem ser convertidas a resolução gráfica superior a 300 dpi.

**SITUAÇÕES ESPECIAIS**

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

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

# Regionais da ASBAI – Biênio 2023/2024

(Endereços dos Presidentes)

## Alagoas

Presidente: Rosa Maria Maranhão Casado  
Secretária: Gisele Feitosa Zuvanov Casado  
Tesoureiro: Cynthia 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 Juares 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: Heriberto 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 Bardini Alves  
Tesoureira: Claudia dos Santos Dutra Bernhardt  
Científico: Phelipe dos Santos Souza  
Ética e Defesa Profissional: Maria Claudia P. T. Schulz  
Rodovia José Carlos Daux, 3854 – Saco Grande  
CEP 88032-005 – Florianópolis – SC  
Tel.: (47) 99214-8220 | E-mail: asbaisc@asbaisc.org.br

## São Paulo

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

## Sergipe

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

## Tocantins

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

## Confira as vantagens de associar-se à ASBAI !

Como sócio, você terá inúmeros benefícios. Veja alguns:



O nome e endereço na área "Procure seu Especialista"



Descontos no Congresso Brasileiro e nos eventos promovidos pela ASBAI



Afiliação à World Allergy Organization (WAO)



Acesso à Universidade ASBAI (Educação Médica Continuada Online)



Receber e acessar online a revista Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia



Receber boletins informativos impressos e eletrônicos

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



## Importância da IgE na urticária crônica espontânea

*Importance of IgE in chronic spontaneous urticaria*

Rosana Câmara Agondi<sup>1</sup>

A urticária crônica (UC) é uma doença comum, heterogênea e, com frequência, associada a grande comprometimento da qualidade de vida. A UC é classificada em UC espontânea (UCE) ou induzida (UCInd) conforme a identificação de um estímulo específico. Na UCE, não há um estímulo específico identificado. O mastócito é considerado a célula central na patogênese da UCE, e isso se deve a várias pesquisas que mostraram o aumento de histamina ou o aumento do número de mastócitos em biopsias cutâneas de pacientes com urticária crônica, e, também, se deve à boa resposta aos anti-histamínicos. Embora a membrana do mastócito apresente diversos receptores, a principal via de ativação do mastócito, na UCE, envolve a imunoglobulina E (IgE) e seu receptor de alta afinidade, o FcεRI. Esta valorização da IgE e seu receptor decorreu da grande evolução no tratamento da UC na última década, com a introdução do omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE. Setenta a 80% dos pacientes com UCE refratários aos anti-histamínicos (dose quadruplicada) apresentam controle completo da doença com o omalizumabe.

Mas, como ocorre a ativação dos mastócitos na UCE? A principal hipótese seria a ativação através de mecanismos autoimunes: (a) pelo desenvolvimento de anticorpos autoimunes IgG antirreceptor de IgE ou IgG anti-IgE; e (b) pelo desenvolvimento de IgE reconhecendo neoautoantígenos, como a tireoperoxidase. Portanto, estes mecanismos poderiam explicar a boa resposta ao tratamento com omalizumabe pelos pacientes com UCE; porém, a resposta ao omalizumabe pode variar, alguns apresentam uma resposta precoce após a primeira aplicação ao medicamento, outros responderão entre a segunda e sexta aplicações, e uma parcela pequena pode não responder adequadamente ao omalizumabe.

Diversos estudos retrospectivos ou prospectivos avaliaram biomarcadores que poderiam prever a gravidade da UCE e a resposta precoce ou tardia ao omalizumabe. Nesta edição dos AAAI, Girardello e cols.<sup>5</sup> descreveram a resposta ao omalizumabe em um grupo de pacientes com UCE grave, e Bastos Jr. e cols.<sup>6</sup> fizeram um levantamento retrospectivo detalhado incluindo os potenciais biomarcadores para avaliar a gravidade da doença e a resposta ao tratamento.

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da USP - São Paulo, SP, Brasil.

**Referências**

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA(2)LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guidelines for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734-66.
2. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282:232-47.
3. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev*. 2022;8:61.
4. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76:2965-81.
5. Girardello LM, Colpani NR, Sandrin LNA. Perfil de pacientes com urticária crônica espontânea submetidos ao tratamento com omalizumabe em Chapecó, SC. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(3):259-66.
6. Bastos-Junior RM, Dias GA, Dortas-Junior SD, Kuschnir FC, Valle SOR. Biomarcadores na urticária crônica: qual o seu papel? *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(3):249-58.



# Asma em adolescentes: o que o estudo ERICA nos mostrou?

*Asthma in adolescents: what did ERICA study show us?*

Mara Morelo Rocha Felix<sup>1,2</sup>, Fábio Chigres Kuschnir<sup>2,3</sup>, Érica Azevedo de Oliveira Costa Jordão<sup>2,4</sup>,  
Maria Cristina Caetano Kuschnir<sup>5</sup>, Katia Vergetti Bloch<sup>6</sup>

## RESUMO

A asma é uma doença heterogênea caracterizada pela história de sintomas respiratórios que variam de intensidade e ao longo do tempo. Devido à sua alta prevalência, constitui um problema mundial de saúde pública, atingindo todas as faixas etárias, em especial crianças e adolescentes. O objetivo deste artigo foi analisar as produções científicas sobre asma baseadas no Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA). Trata-se de uma revisão narrativa incluindo os artigos originais sobre asma baseados nos dados do ERICA, publicados em periódicos indexados em inglês e português. O ERICA foi um estudo multicêntrico nacional realizado em 2013 e 2014, que investigou a prevalência de asma e fatores de risco cardiovascular, incluindo obesidade, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, hábitos alimentares inadequados, e a associação entre esses fatores, em adolescentes de 12 a 17 anos, estudantes de escolas públicas e privadas de municípios brasileiros com mais de 100.000 habitantes. Nos cinco estudos selecionados, foi possível demonstrar que a prevalência de asma foi significativamente maior entre adolescentes do sexo feminino em todas as capitais e macrorregiões do Brasil, com predomínio da doença na região Sudeste do nosso país. Além disso, a asma esteve fortemente associada ao tabagismo (passivo e ativo) e foi associada à duração curta do sono. Por outro lado, não esteve associada com os níveis séricos de vitamina D. Em relação aos parâmetros metabólicos, foi observado que a síndrome metabólica e alguns de seus componentes, como a circunferência abdominal, estiveram significativamente associados à asma grave em adolescentes brasileiros.

**Descritores:** Asma, adolescente, tabagismo, síndrome metabólica, sono.

## ABSTRACT

Asthma is a heterogeneous disease characterized by a history of respiratory symptoms that vary in intensity and over time. Due to its high prevalence, asthma is considered a global public health problem affecting all age groups, especially children and adolescents. This study aimed to analyze scientific papers on asthma based on the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). We provide a narrative review of original articles on asthma based on ERICA data published in indexed journals in English and Portuguese. ERICA was a national multicenter study conducted in 2013 and 2014 that investigated the prevalence of asthma and cardiovascular risk factors, including obesity, *diabetes mellitus*, systemic arterial hypertension, dyslipidemia, smoking, sedentary lifestyle, and inadequate eating habits, and the association between these factors in adolescents aged 12 to 17 years, students from public and private schools in Brazilian cities of more than 100,000 population. In the 5 selected studies, the prevalence of asthma was significantly higher in female adolescents in all capitals and macro-regions of Brazil, occurring predominantly in the southeast region of the country. In addition, asthma was strongly associated with smoking (passive and active) as well as with short sleep duration, but not with serum vitamin D levels. Regarding metabolic parameters, metabolic syndrome and some of its components, such as waist circumference, were significantly associated with severe asthma in Brazilian adolescents.

**Keywords:** Asthma, adolescent, smoking, metabolic syndrome, sleep.

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina Geral - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 21/06/2023, aceito em: 22/07/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):241-8.

## Introdução

A asma é uma doença heterogênea caracterizada pela história de sintomas respiratórios que variam de intensidade e ao longo do tempo<sup>1</sup>. Ocorre obstrução variável do fluxo de ar pulmonar, que pode se tornar persistente<sup>1</sup>. É geralmente associada à hiper-responsividade brônquica e inflamação das vias aéreas<sup>1</sup>.

Devido a sua alta prevalência, constitui um problema mundial de saúde pública, atingindo todas as faixas etárias, em especial crianças e adolescentes<sup>2</sup>. É uma doença complexa com vários potenciais determinantes, desde fatores genéticos até os ambientais, incluindo o estilo de vida<sup>3</sup>. Estudos epidemiológicos demonstraram que tabagismo, poluição do ar, estilo de vida urbana, obesidade e alimentação com *fast food* e baixo teor de antioxidantes estão associados à asma em crianças e adolescentes<sup>3</sup>.

Além disso, em países de baixa e média renda como o Brasil, os asmáticos possuem morbimortalidade desproporcionalmente alta, sugerindo que fatores socioeconômicos possam influenciar estes índices, seja por piores condições de vida em geral ou pobre acesso e disponibilidade ao tratamento<sup>4</sup>.

O Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) foi um estudo multicêntrico nacional que teve por objetivo estimar a prevalência de fatores de risco cardiovascular, incluindo obesidade, *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, tabagismo passivo e ativo, sedentarismo, hábitos alimentares inadequados, e a associação entre esses fatores, em adolescentes de 12 a 17 anos, estudantes de escolas públicas e privadas de municípios brasileiros com mais de 100.000 habitantes<sup>5</sup>. Nesta pesquisa realizada nos anos de 2013 e 2014, os adolescentes também responderam ao questionário escrito padronizado módulo asma do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) para estimar a prevalência de asma nesta população<sup>6,7</sup>.

Diversos trabalhos foram elaborados a partir dos dados do ERICA, estudando-se a prevalência de asma e possíveis fatores associados em adolescentes brasileiros<sup>8-12</sup>. O objetivo deste artigo foi analisar as produções científicas publicadas sobre asma que utilizaram os resultados do ERICA.

## Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa incluindo os artigos originais sobre asma baseados nos dados do ERICA, publicados em periódicos indexados em inglês

e português. Foi realizada uma busca na literatura nas bases MEDLINE (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD) e LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature Database), utilizando as seguintes palavras-chaves: "asthma" AND "adolescent" OR "adolescence" AND "ERICA", desde 2016 (ano da publicação do primeiro artigo sobre asma do ERICA) até os dias atuais. Foi acrescentado um artigo que não foi encontrado através desta busca, mas que estava dentro dos critérios de inclusão.

O questionário escrito padronizado módulo asma do ISAAC para a faixa etária de 13-14 anos, validado e traduzido para o português, foi utilizado para o diagnóstico e classificação de gravidade da asma no ERICA. A presença de asma ativa foi obtida pelo percentual de respostas positivas à pergunta "Você teve sibilos (chiado no peito) nos últimos 12 meses?"<sup>6,7</sup>. Foram considerados como asmáticos graves, aqueles adolescentes que apresentaram nos últimos 12 meses:  $\geq 4$  crises de sibilos<sup>13</sup>. A presença de asma diagnosticada pelo médico foi definida pelo percentual de respostas positivas à pergunta: "Algum médico lhe disse que você tem asma?"<sup>6,7</sup>.

## Resultados

Foram selecionados os cinco artigos sobre asma na adolescência baseados nos dados do ERICA. Os principais achados destes estudos serão descritos a seguir.

### **ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents (2016)**

Este artigo teve como objetivo descrever a prevalência de asma ativa e de diagnóstico médico de asma em adolescentes brasileiros<sup>8</sup>. Foram utilizados dados de 74.589 adolescentes participantes do ERICA. A prevalência geral de asma ativa foi 13,1%, sendo significativamente superior no sexo feminino (14,8%; IC 95% 13,7-16,0) em relação ao masculino (11,2%; IC 95% 10,3-12,2) e nos alunos da rede privada (15,9%; IC 95% 14,2-17,7) em relação àqueles de escolas públicas (12,4%; IC 95% 11,4-13,4). A prevalência geral de diagnóstico médico de asma foi 8,7% (IC 95% 8,2-9,1), sem diferenças significativas entre os sexos, faixa etária e cor da pele<sup>8</sup>. A Tabela 1 mostra a prevalência da asma ativa nas macrorregiões e em escolas públicas e privadas.

Em relação à distribuição geográfica da prevalência de asma ativa no país, foi observado que essa taxa foi

maior na região Sudeste (14,5%; IC 95% 12,9-16,1) e nas cidades de São Paulo (16,7%; IC 95% 14,7-18,7); Belo Horizonte (15,8%; IC 95% 13,9-17,7) e Goiânia (15,4%; IC 95% 13,1-17,7). Já a região Norte exibiu a menor prevalência entre as macrorregiões (9,7%; IC 95% 9,7-10,5), assim como as cidades de Teresina (6,3%; IC 95% 4,9-7,7); São Luís (7,4%; IC 95% 6,0-8,8) e João Pessoa (7,8%; IC 95% 6,4-9,2). A prevalência de asma ativa foi maior no sexo feminino em todas as capitais e regiões do Brasil. Quanto ao diagnóstico médico de asma, a prevalência mais elevada foi encontrada na região Norte (13,5%; IC 95% 12,7-14,2) e nas cidades de Porto Alegre (19,8%; IC 95% 17,5-22,3), Belém (15,7%; IC 95% 13,5-17,8) e Vitória (15,5%; IC 95% 12,6-18,3). Por outro lado, a região Centro-Oeste exibiu a menor prevalência entre as macrorregiões (6,9%; IC 95% 6,0-7,8), assim como

as cidades de Cuiabá (4,8%; IC 95% 3,8-5,9); Campo Grande (5,4%; IC 95% 4,2-6,6) e João Pessoa (6,5%; IC 95% 5,2-7,7)<sup>8</sup>.

### **Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents (2018)**

Este trabalho teve como objetivo avaliar a associação entre asma e alterações metabólicas em adolescentes brasileiros participantes do estudo ERICA<sup>9</sup>. Foram incluídos 37.410 participantes com questionário, determinações bioquímicas, medidas antropométricas e de pressão arterial completos. A definição de síndrome metabólica (SM) levou em consideração a circunferência abdominal (CA) aumentada e a presença de dois ou mais fatores de risco: triglicerídeos elevados  $\geq 150$  mg/dL e/ou

**Tabela 1**

Prevalência (%) de asma e asma diagnosticada pelo médico entre adolescentes brasileiros. ERICA, 2013-2014

Variável	Amostra	Asma ativa		Asma diagnosticada pelo médico	
		%	IC 95%	%	IC 95%
Macrorregiões					
Norte	15.073	9,7	9-0-10,5	13,5	12,7-14,2
Nordeste	23.167	10,1	8,8-11,4	9,0	8,1-9,9
Centro-Oeste	9.727	13,6	11,9-15,3	6,9	6,0-7,8
Sudeste	17.080	14,5	12,9-16,1	7,6	6,8-8,3
Sul	9.542	13,9	12,5-15,3	10,4	8,9-11,9
Sexo					
Feminino	41.225	14,8	13,7-16,0	8,5	7,8-9,1
Masculino	33.364	11,2	10,3-12,2	8,9	8,2-9,5
Idade (anos)					
12-14	34.141	12,6	11,3-13,9	8,9	8,3-9,5
15-17	40.448	13,4	12,3-14,6	8,4	7,7-9,1
Tipo de escola					
Privada	15.882	15,9	14,2-17,7	9,6	8,7-10,5
Pública	58.707	12,4	11,4-13,4	8,5	7,9-9,0
Brasil	74.589	13,1	12,1-13,9	8,7	8,2-9,1

IC 95% = intervalo de confiança 95%.

Adaptado de Kuschnir FC, et al.<sup>8</sup>.

glicemia elevada  $\geq 100$  mg/dL e/ou HDL-colesterol reduzido  $< 40$  mg/dL ou  $< 50$  mg/dL em meninas de 16 a 17 anos e/ou pressão arterial elevada  $\geq 130/85$  mmHg<sup>9</sup>. As prevalências de asma ativa e de asma grave foram 13,8% (IC 95% 12,4-15,2) e 2,09% (IC 95% 1,95-2,24), respectivamente. A prevalência de SM foi 2,3% (IC 95% 2,14-2,45). Foi observado que a asma ativa foi associada à CA elevada (razão de prevalência – RP 1,19; IC 95% 1,00-1,43) e ao LDL-colesterol alto (RP 1,28; IC 95% 1,08-1,48), mas não à SM (RP 0,94; IC 95% 0,67-1,13) nessa amostra. Por outro lado, a asma grave foi associada com a SM (RP 2,43; IC 95% 1,39-4,27), e esta associação permaneceu significativa após ajuste para idade, sexo, tabagismo ativo e índice de massa corpórea (IMC) - (RP 1,71; IC 95% 1,03-2,82). Além disso, foram observadas associações significativas entre asma grave e obesidade (RP 1,28; IC 95% 1,02-1,62), CA elevada (RP 1,74; IC 95% 1,16-2,61), hiperglicemia (RP 1,78; IC 95% 1,05-2,98) e hiperinsulinemia (RP 1,55; IC 95% 1,03-2,33), que são conhecidos componentes da SM<sup>9</sup>.

#### ***ERICA: smoking is associated with more severe asthma in Brazilian adolescents (2019)***

Este trabalho investigou a associação entre tabagismo e asma<sup>10</sup>. Um total de 66.394 participantes do ERICA foi incluído com questionários completos sobre asma, tabagismo, estilo de vida e variáveis sociodemográficas. As variáveis referentes ao tabagismo foram definidas do seguinte modo: “experimentação” (adolescentes que experimentaram cigarros alguma vez na vida); “tabagismo atual” (aqueles que fumaram cigarros pelo menos um dia nos últimos 30 dias); “tabagismo frequente” (fumaram cigarros por pelo menos sete dias seguidos nos últimos 30 dias) e “tabagismo passivo” (os participantes que tinham pelo menos um fumante no domicílio)<sup>10</sup>.

As prevalências de asma ativa e asma grave foram respectivamente 13,2% (IC 95%: 12,9-13,5) e 2,4% (IC 95%: 2,3-2,5). A prevalência de asma ativa foi significativamente mais elevada entre os estudantes do sexo feminino, de cor da pele branca/outras e naqueles matriculados em escolas da rede privada. Em relação ao tabagismo; 18,2% (IC 95%: 17,3-19,1) dos adolescentes experimentaram cigarros. Desses, 25,3% foram classificados como “tabagistas atuais” e 11,8% como “tabagistas frequentes”. A prevalência de adolescentes com pelo menos um tabagista domiciliar foi 27,5% (IC 95%: 26,6-28,3). As prevalências de asma ativa e asma grave foram significativamente

maiores em adolescentes expostos a: experimentação (asma ativa: RP 1,78; IC 95% 1,51-2,09; asma grave: RP 2,01; IC 95% 1,35-2,98); tabagismo ativo (asma ativa: RP 2,08; IC 95% 1,65-2,64; asma grave: RP 2,29; IC 95% 1,38-3,82); tabagismo frequente (asma ativa: RP 2,25; IC 95% 1,64-3,07; asma grave: RP 2,41; IC 95% 1,23-4,73); e tabagismo passivo (asma ativa: RP 1,47; IC 95% 1,27-1,67; asma grave: RP 1,66; IC 95% 1,19-2,32). Estas associações mantiveram-se significativas após ajustes<sup>10</sup>. Além disso, foi observada uma relação dose-resposta: quanto maior o número de fumantes no domicílio, maior a prevalência de asma, como demonstrado na Figura 1<sup>10</sup>.

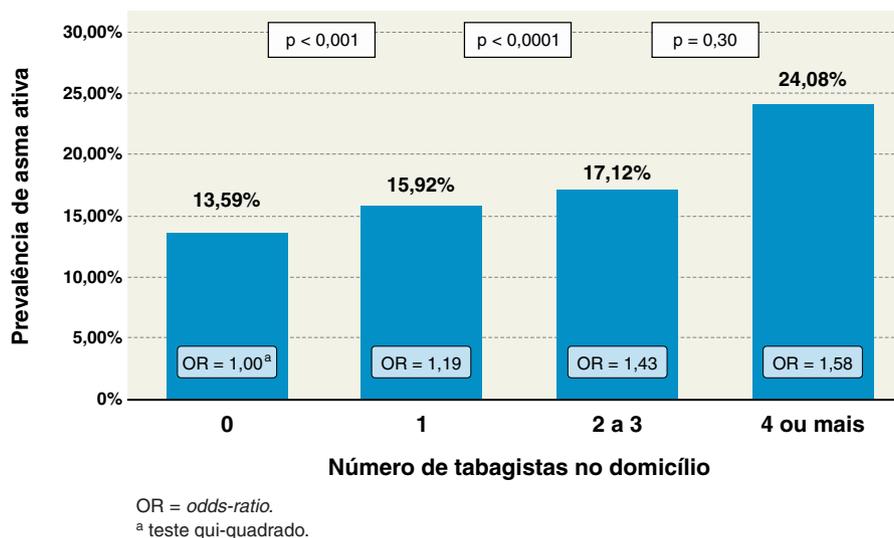
#### ***Association between asthma and sleep hours in Brazilian adolescents: ERICA (2021)***

O objetivo deste estudo foi investigar a associação de asma com a duração do sono em adolescentes participantes do ERICA<sup>11</sup>. Foi considerada como curta duração do sono (CDS) dormir  $< 7$  horas por noite, já utilizada em outros estudos nacionais. Também foi avaliada, como possível fator de confundimento na associação asma-sono, a prevalência de Transtornos Mentais Comuns (TMC), que correspondem aos transtornos mentais não psicóticos, caracterizados principalmente por sintomas de depressão, ansiedade e queixas inespecíficas e somáticas, sendo utilizado o *General Health Questionnaire*, versão de 12 itens (GHQ-12), validado para a população brasileira. Aqueles com escore  $\geq 3$  foram classificados como casos de TMC<sup>11</sup>.

Foram incluídos 59.442 participantes com dados completos. A prevalência de asma ativa foi significativamente mais elevada nos estudantes com CDS (RP: 1.17; 95% CI: 1.01-1.35;  $p = 0.034$ ). Por outro lado, não houve associação entre asma ativa e grupo etário. A associação entre asma e CDS se manteve significativa mesmo após ajuste para sexo, grupo etário, tipo de escola, estado de peso e TMC<sup>11</sup>.

#### ***Asthma and vitamin D in Brazilian adolescents: Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA) (2021)***

O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre asma e os níveis séricos de vitamina D em adolescentes brasileiros<sup>12</sup>. As concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D foram dicotomizadas em: níveis suficientes ( $\geq 20$  ng/mL) ou insuficientes/deficientes ( $< 20$  ng/mL). Foram avaliados 1.053 adolescentes de

**Figura 1**

Associação entre o número de tabagistas no domicílio e a prevalência de asma ativa em adolescentes brasileiros. ERICA, 2013-2014

Adaptado de Jordão EAOC et al., 2019.

quatro capitais brasileiras (Fortaleza, Brasília, Rio de Janeiro e Porto Alegre). A prevalência de asma ativa foi 15,4%, e de insuficiência/deficiência de vitamina foi 21%. Não houve associação estatisticamente significativa entre asma ativa e hipovitaminose D. As prevalências de asma ativa e hipovitaminose D foram, respectivamente, 2,34 (IC 95% 1,28-4,30) e 3,22 (IC 95% 1,75-5,95) vezes maior em Porto Alegre que no Rio de Janeiro, independentemente de possíveis fatores de confusão. Entretanto, não foram observadas associações significativas entre a prevalência de asma ativa e as variáveis relacionadas à vitamina D em quaisquer das cidades avaliadas<sup>12</sup>.

## Discussão

Nos estudos sobre asma com os dados do ERICA, foi possível demonstrar que a prevalência de asma foi significativamente maior entre adolescentes do sexo feminino em todas as capitais e macrorregiões do Brasil, com predomínio da doença na região Sudeste do nosso país<sup>8</sup>. Além disso, a asma esteve fortemente associada ao tabagismo (passivo e ativo)<sup>10</sup>, e foi associada à duração curta do sono<sup>11</sup>. Por outro lado,

não esteve associada com os níveis séricos de vitamina D<sup>12</sup>. Em relação aos parâmetros metabólicos, foi observado que a síndrome metabólica (SM) e alguns de seus componentes, como a CA, estiveram significativamente associados à asma grave em adolescentes brasileiros<sup>9</sup>.

O ISAAC foi um dos principais estudos mundiais criados para investigação da epidemiologia da asma em crianças e adolescentes. Trata-se de um estudo multicêntrico que avaliou a prevalência de asma, rinoconjuntivite alérgica e eczema atópico em crianças (6 a 7 anos) e adolescentes (13 a 14 anos)<sup>6</sup>. A primeira fase do ISAAC foi finalizada em 1996 e envolveu cerca de 450.000 adolescentes, de 155 centros localizados em 56 países<sup>14</sup>. A prevalência global da asma em adolescentes, definida pela presença de sibilos nos últimos 12 meses, foi 13,2%. No Brasil, a prevalência foi de 19,5%<sup>14</sup>. O ISAAC fase III foi realizado após sete anos da fase I e contou com a participação de quase 1 milhão de adolescentes de 233 centros de 97 países<sup>15,16</sup>. A prevalência global da asma aumentou para 13,7%. No Brasil, a prevalência de asma ativa no ISAAC fase III foi 19% variando entre 11,8% a 30,5%<sup>15,16</sup>.

A Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE), outro estudo transversal realizado em âmbito nacional em 2012, contou com a participação de 109.104 adolescentes brasileiros, estudantes do 9º ano de escolas públicas e privadas, a maioria (86%) com idade entre 13 e 15 anos<sup>17</sup>. Foi utilizado o questionário autopreenchido ISAAC para estimar a prevalência de asma, encontrando taxas de 23,2% e 12,4% para sintomas de asma e asma diagnosticada por médico, respectivamente<sup>17</sup>. Quando comparado aos resultados observados pelo ISAAC em cinco capitais brasileiras, houve aumento na prevalência de asma em São Paulo, Curitiba e Porto Alegre, enquanto ocorreu redução em Salvador<sup>17</sup>.

A comparação entre a prevalência observada no ERICA e em outros estudos que utilizaram o questionário ISAAC em vários locais do Brasil mostrou menores taxas de prevalência de asma ativa e de asma diagnosticada por médico no ERICA<sup>8,17,18</sup>. No PeNSE 2012, foram observadas taxas de 23,2% e 12,4%, respectivamente, para asma ativa e asma diagnosticada por médico em adolescentes de 13-15 anos<sup>17</sup>. De modo similar aos nossos resultados, os maiores percentuais de asma ativa (24,9% *versus* 14,5%) foram observados na Região Sudeste e de diagnóstico médico de asma (18,4% *versus* 13,5%) na Região Norte. Outro achado semelhante foi a maior prevalência de asma ativa em meninas em relação aos meninos<sup>17</sup>. Solé e cols. avaliaram a prevalência de asma em adolescentes de 13-14 anos de sete cidades brasileiras participantes do ISAAC fase III em 2003 e sua tendência temporal após nove anos do estudo<sup>18</sup>. Nesse período, foi observada queda da prevalência média de asma ativa (19,5% *versus* 17,5%) com elevação da asma diagnosticada pelo médico (14,3% *versus* 17,6%), ambas superiores àquelas obtidas pelo ERICA<sup>18</sup>. A prevalência de diagnóstico médico de asma obtida pelo ERICA também foi menor quando comparada aos resultados do ISAAC e PeNSE<sup>8,17,18</sup>.

Quanto à prevalência de asma ativa entre estudantes de escolas públicas e privadas, não foram observadas diferenças significativas no PeNSE<sup>17</sup>. No ERICA, encontramos maior percentual de asma ativa entre os adolescentes de escolas privadas<sup>8</sup>. Este resultado pode ser explicado pela maior probabilidade de adolescentes oriundos de escolas privadas apresentarem melhor condição financeira familiar e conseqüentemente maior acesso aos serviços de saúde<sup>8</sup>.

Em relação à associação entre asma, SM e seus componentes, a asma ativa foi associada à CA elevada e ao LDL-colesterol alto, mas não à SM no ERICA<sup>9</sup>. Por outro lado, a asma grave foi associada à SM e vários de seus componentes (obesidade, CA elevada, hiperglicemia e hiperinsulinemia)<sup>9</sup>. Na literatura mundial, a maior parte de dados epidemiológicos sobre a relação entre asma e SM e/ou seus componentes são provenientes de estudos realizados em adultos<sup>19,20</sup>. Uma pesquisa espanhola com 85.555 trabalhadores demonstrou que a CA elevada (ou índice de massa corpórea - IMC), triglicérides elevados ou HDL-colesterol baixo estiveram significativamente associados à sibilância<sup>19</sup>. Outro estudo com 121.965 adultos parisienses mostrou associação entre alteração da função pulmonar e SM, e a obesidade foi o melhor preditor deste desfecho, com resultados semelhantes em ambos os sexos<sup>20</sup>. Na população de adolescentes, Forno e cols. observaram numa amostra de 1.429 americanos que a resistência insulínica esteve associada com alterações da função pulmonar (valores reduzidos de volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) e capacidade vital forçada (CVF)), e a SM foi associada com uma menor relação VEF<sub>1</sub>/CVF<sup>21</sup>. Não foi realizada análise de função pulmonar no ERICA, porém foram encontradas associações mais fortes e significativas entre os componentes da SM com asma grave, comparada à asma ativa<sup>9</sup>. Assim, a relação entre asma e SM pode variar de acordo com a gravidade da asma, e esta associação pode ser refletida na alteração da função pulmonar em adolescentes com anormalidades do metabolismo glicídico e lipídico.

Num estudo longitudinal que avaliou duas coortes alemãs (GINIplus e LISIplus), os pesquisadores investigaram eventos do início da vida, além de fatores ambientais e de estilo de vida e correlacionaram com a função pulmonar dos adolescentes aos 15 anos<sup>22</sup>. Foi observado que as infecções pulmonares no início da vida foram eventos precoces associados à limitação do fluxo aéreo e ao FEF<sub>25-75</sub> (fluxo expiratório forçado intermediário, entre 25 e 75%). Os fatores ambientais na idade de 15 anos associados à função pulmonar foram: tabagismo passivo, concentração da vitamina D, IMC e diagnóstico de asma<sup>22</sup>. No ERICA, apesar de não ter sido avaliada a função pulmonar e se tratar de um estudo transversal, observamos associações mais significativas entre asma grave e tabagismo, comparada à asma ativa<sup>10</sup>. Da mesma forma, demonstramos associações mais fortes entre alterações metabólicas, como o aumento do IMC,

e asma grave<sup>9</sup>. Por outro lado, não encontramos associações significativas entre asma ativa ou grave e hipovitaminose D<sup>12</sup>.

No PeNSE, foram avaliados outros aspectos além da prevalência relacionados à asma em adolescentes brasileiros. Um trabalho estudou os fatores socioeconômicos, ambientais, psicossociais, relacionados à família e ao estilo de vida associados à asma de adolescentes brasileiros<sup>23</sup>. Foram avaliados dados de 109.104 participantes do PeNSE, observando-se que a exposição à violência (sentimento de insegurança na escola, *bullying*, exposição a armas de fogo) e agressão física por um adulto na família foram os fatores ambientais mais fortemente associados à asma<sup>23</sup>. Em relação aos indicadores de saúde mental, sentimentos de solidão e problemas para dormir foram os fatores mais significativos<sup>23</sup>. Entre os fatores comportamentais, a associação mais forte foi com o tabagismo<sup>23</sup>. No ERICA, também foram observadas associações entre asma e duração curta do sono<sup>11</sup> e, de forma mais significativa com o tabagismo<sup>10</sup>. Entretanto, não foram coletados dados a respeito de violência, não sendo possível a realização de estudos nessa área.

Outro estudo baseado nos dados do PeNSE avaliou os fatores associados à asma em adolescentes<sup>24</sup>. Neste trabalho, foram analisados dados de 106.983 participantes. A prevalência de asma foi 23,2% e foram encontrados fatores associados de forma independente à asma<sup>24</sup>. Entre eles, podem ser citados: sexo feminino (OR = 1,17); idade < 14 anos (OR = 1,17); maior número de dias consumindo alimentos ultraprocessados (OR = 1,16); tabagismo ativo (OR = 1,36); experimentação de bebida alcoólica (OR = 1,37); uso de drogas ilícitas (OR = 1,37); e ter procurado atendimento de saúde no último ano (OR = 1,67)<sup>24</sup>. De forma semelhante, no ERICA observamos associação com o sexo feminino<sup>8</sup> e tabagismo ativo<sup>10</sup>. Não foram feitas análises sobre o consumo de alimentos ultraprocessados e bebidas alcoólicas, mas são dados já coletados e que podem ser avaliados em trabalhos futuros.

Este artigo possui limitações como o fato de se tratar de uma revisão baseada em dados secundários de poucos artigos. Além disso, o ERICA foi um estudo transversal, não sendo possível estabelecer relações de causalidade entre os fatores avaliados e a asma. Por outro lado, o ERICA foi um estudo multicêntrico nacional com amostra representativa de adolescentes brasileiros e que utilizou o questionário ISAAC, padronizado mundialmente e validado para

a nossa realidade. Portanto, foi possível construir um panorama extenso sobre a asma e alguns de seus determinantes.

Concluindo, a asma é uma doença ainda bastante prevalente na população de adolescentes brasileiros, constituindo importante problema de saúde pública nessa faixa etária. Apresenta caráter multifatorial, estando associada a diversos fatores como o tabagismo, alterações metabólicas e distúrbios do sono. O estudo dos diversos fatores ambientais e de estilo de vida associados à asma poderá ampliar o entendimento sobre a doença e, por consequência, melhorar seu controle e manejo.

## Referências

1. 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. *Eur Respir J*. 2021 Dec 31;59(1):2102730.
2. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 2020 Dec 24;56(6):2002094.
3. Ding G, Ji R, Bao Y. Risk and protective factors for the development of childhood asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2015 Mar;16(2):133-9.
4. Mortimer K, Reddel HK, Pitrez PM, Bateman ED. Asthma management in low and middle-income countries: case for change. *Eur Respir J*. 2022 Sep 15;60(3):2103179.
5. Bloch KV, Szklo M, Kuschir MC, Abreu Gde A, Barufaldi LA, Klein CH, et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents—ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. *BMC Public Health*. 2015 Feb 7;15:94. Erratum in: *BMC Public Health*. 2015;15:850.
6. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995 Mar;8(3):483-91.
7. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Nasipitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998 Nov-Dec;8(6):376-82.
8. Kuschir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MM, de Oliveira CL, et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016 Feb;50 Suppl 1(Suppl 1):13s. Erratum in: *Rev Saude Publica*. 2016;50:13serr.
9. Kuschir FC, Felix MMR, Caetano Kuschir MC, Bloch KV, Jordão EAOC, Solé D, et al. Severe asthma is associated with metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1947-1949.e4.
10. Jordão EAOC, Kuschir FC, Figueiredo VC, Félix MMR, Silva TLND, Kuschir MCC, et al. ERICA: smoking is associated with more severe asthma in Brazilian adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Sep-Oct;95(5):538-44.
11. Estanislau NRDA, Jordão EAOC, Abreu GA, Bloch KV, Kuschir MCC, Felix MMR, et al. Association between asthma and sleep hours in Brazilian adolescents: ERICA. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 Jul-Aug;97(4):396-401.

12. Amaral CSFD, Jordão ÉAOC, Oliveira CL, Felix MMR, Kuschnir MCC, Kuschnir FC. Asthma and vitamin D in Brazilian adolescents: Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). *J Bras Pneumol*. 2021 Dec 15;47(6):e20210281.
13. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J; ISAAC Phase Three Study Group. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*. 2012 Nov;67(11):941-9.
14. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.
15. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007 Sep;62(9):758-66.
16. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009 Jun;64(6):476-83.
17. Barreto ML, Ribeiro-Silva R de C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17 Suppl 1:106-15.
18. Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Jan-Feb;91(1):30-5.
19. Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Linneberg A, Husemoen LL, Thuesen BH, Aadahl M, et al. The relationship of serum triglycerides, serum HDL, and obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults. *Respir Med*. 2013 Jun;107(6):816-24.
20. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Mar 15;179(6):509-16.
21. Forno E, Han YY, Muzumdar RH, Celedón JC. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):304-11. e8.
22. Luzak A, Fuertes E, Flexeder C, Standl M, von Berg A, Berdel D, et al. Which early life events or current environmental and lifestyle factors influence lung function in adolescents? - Results from the GINIplus & LISApplus studies. *Respir Res*. 2017 Jul 12;18(1):138.
23. Ribeiro-Silva RC, Malta DC, Rodrigues LC, Ramos DO, Fiaccone RL, Machado DB, et al. Social, Environmental and Behavioral Determinants of Asthma Symptoms in Brazilian Middle School Students-A National School Health Survey (Pense 2012). *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 19;15(12):2904.
24. Elias BC, Silva JB, Mais LA, Warkentin S, Konstantyner T, Solé D. Factors associated with asthma in Brazilian adolescents: national adolescent school-based health survey (PENSE-2012). *Rev Paul Pediatr*. 2019 Jul 18;37(4):406-13.

---

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

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



# Biomarcadores na urticária crônica: qual o seu papel?

*Biomarkers of chronic urticaria: what are their role?*

Rossy Moreira Bastos-Junior<sup>1</sup>, Gabriela Andrade Dias<sup>2</sup>, Sérgio Duarte Dortas-Junior<sup>1</sup>, Fabio Chigres Kuschnir<sup>2</sup>, Solange Oliveira Rodrigues Valle<sup>1</sup>

## RESUMO

A urticária é uma doença com comprometimento universal, e debilitante para a maioria dos pacientes. Caracteriza-se pela ocorrência de episódios de urticas, angioedema ou ambos, determinados pela ativação de mastócitos e outras células inflamatórias com a liberação de vários mediadores. Apresenta etiologia complexa com fenótipos e terapias bem específicas. A urticária crônica possui evolução recorrente e imprevisível, podendo estender-se por anos. Caracteristicamente possui maior prevalência no sexo feminino, com pico de ocorrência entre 20 e 40 anos. A doença pode ser diferenciada pela gravidade, impacto na qualidade de vida do paciente e resposta terapêutica. Biomarcador é uma característica clínica ou laboratorial mensurável de algum estado ou condição biológica, o qual pode influenciar ou prever a incidência de desfecho ou doença. O objetivo deste artigo é realizar uma revisão dos principais biomarcadores promissores e com melhor evidência relacionados à duração, atividade da doença e resposta terapêutica.

**Descritores:** Urticária crônica, angioedema, biomarcadores, autoimunidade.

## ABSTRACT

Urticaria is a disease of global importance that can be debilitating for most patients. It is characterized by episodes of wheals, angioedema, or both, determined by the activation of mast cells and other inflammatory cells with the release of several mediators. The etiology is complex, involving specific phenotypes and therapies. Chronic urticaria has a recurrent and unpredictable course that can last for years. The prevalence is typically higher in females, with a peak incidence between 20 and 40 years of age. The disease can be classified by severity, impact on quality of life, and therapeutic response. A biomarker is a measurable clinical or laboratory characteristic of a biological state or condition that can influence or predict the incidence of outcome or disease. This study provides a review of the main biomarkers considered promising and with the best evidence related to duration, disease activity, and therapeutic response.

**Keywords:** Chronic urticaria, angioedema, biomarkers, autoimmunity.

## Introdução

A urticária crônica (UC) é uma doença cutânea comum e com impacto negativo em vários aspectos da vida dos pacientes. A UC é caracterizada pela ocorrência de urticas e/ou angioedema, por período igual ou superior a seis semanas. Pode ser classificada em urticária crônica espontânea (UCE), quando

não existe um desencadeante específico, e urticária crônica induzida (UCInd), na qual os sintomas são induzidos por estímulos específicos<sup>1,2</sup>.

O aparecimento das lesões ocorre pela ativação de mastócitos e outras células inflamatórias, como basófilos e eosinófilos com liberação de seus media-

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

2. Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE-UERJ, Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 09/06/2023, aceito em: 16/09/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):249-58.

dores<sup>3</sup>. A UC possui evolução recorrente e imprevisível, podendo estender-se por anos, com cerca de 20% dos pacientes permanecendo com sintomas após 5 anos de evolução. Apresenta maior prevalência no sexo feminino, com pico de ocorrência entre 20 e 40 anos. A doença pode ser diferenciada pela gravidade, impacto na qualidade de vida do paciente e evolução clínica<sup>1,3</sup>.

Na última década foram realizadas inúmeras pesquisas com o objetivo de elucidar os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da UC, assim como para a identificação de biomarcadores<sup>4</sup>. Biomarcador é uma característica clínica ou laboratorial mensurável de algum estado ou condição biológica, que permite conhecer, por exemplo, o estado de uma doença ou a resposta a um fármaco<sup>5</sup>.

A principal dificuldade no estabelecimento de biomarcadores para UC encontra-se na heterogeneidade da apresentação clínica e na complexidade da sua patogênese. Há várias formas de ativação mastocitária, com participação de inúmeras células e moléculas, levando a diferentes endótipos e fenótipos. O melhor conhecimento sobre esses endótipos através dos biomarcadores auxiliará na compreensão da evolução da UC e na pesquisa de alvos para novas terapias<sup>6</sup>.

O objetivo deste artigo é revisar os principais biomarcadores promissores e com melhor evidência relacionados à atividade da doença, à resposta terapêutica e à evolução natural da UC.

## Metodologia

Foram realizadas buscas por artigos originais, revisões, diretrizes e consensos nas bases de dados Science Direct, PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando os termos: *chronic urticaria*, *biomarkers*, *duration*, *prediction*, *prognosis*, *treatment*, nos últimos 20 anos.

## Biomarcadores

Na UC os biomarcadores são úteis na avaliação da gravidade, duração da doença e resposta ao tratamento.

### Gravidade e duração de doença

Diversos biomarcadores de gravidade da doença foram estudados, dentre eles a exacerbação por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), expressão

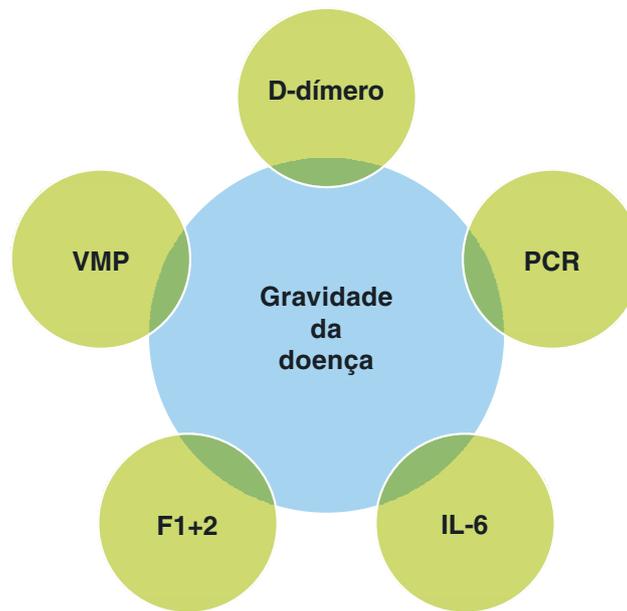
aumentada de CD203c em basófilos, basopenia, eosinopenia, teste do soro autólogo (TSA), proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), D-dímero, volume plaquetário médio (VPM), vitamina D, IL-6, IL-18, IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ , LCN2 e fragmento de protrombina 1+2 (F1+2). Contudo a associação com evidência mais forte foi demonstrada com D-dímero, PCR, F1+2, VPM e IL-6 3,7 (Figura 1).

Fatores como gravidade da doença, presença de angioedema, idade, exacerbação por AINEs, associação com UCInd, presença de autoanticorpos tireoidianos, níveis aumentados de IL-6, expressão do receptor de alta afinidade (Fc $\epsilon$ RI) em basófilos e TSA positivo foram avaliados para predição da duração da doença, porém com resultados conflitantes. Há fracas evidências de que a presença dos autoanticorpos tireoidianos está relacionada a doença de maior duração<sup>3-5</sup>.

Alguns estudos demonstraram que a cascata da coagulação pode ser ativada em pacientes com UCE<sup>8,9</sup>. Marcadores plasmáticos da geração de trombina e fibrinólise, como o D-dímero e F1+2, estão elevados em pacientes com UCE, sugerindo que na ativação de células endoteliais são liberados fatores teciduais com consequente ativação da cascata de coagulação extrínseca e fibrinólise secundária. A trombina gerada pode aumentar a permeabilidade vascular e induzir degranulação de mastócitos. Contudo, na UCE não existem alterações da hemostasia ou maior frequência de eventos trombóticos<sup>8,9</sup>.

Os níveis de F1+2 e de D-dímero correlacionam-se com a atividade da doença. Os níveis médios de F1+2 estavam mais elevados nos pacientes com UCE do que nos controles (2,54 [DP 2,57] nmol/L vs 0,87 [0,26] nmol/L;  $p < 0,001$ ); sendo a urticária com atividade moderada ou grave em 9 de 11 (82%) e 9 de 26 (35%) dos pacientes com níveis elevados ou normais de F1+2, respectivamente ( $p < 0,025$ ). Os níveis plasmáticos médios de D-dímero foram mais elevados nos doentes do que nos controles (329 [188] ng/mL vs. 236 [81] ng/mL;  $p < 0,01$ ); sendo a urticária com atividade moderada ou grave em 6 de 8 (75%) e 11 de 29 (38%) dos pacientes com níveis plasmáticos de D-dímero elevados ou normais, respectivamente ( $p < 0,00$ )<sup>10</sup>.

Em um estudo retrospectivo que avaliou a relação do D-dímero, PCR e produtos da degradação da fibrina em 82 pacientes com UCE foi encontrado que níveis elevados desses marcadores estavam relacionados à maior atividade da UC e, por outro lado

**Figura 1**

Biomarcadores de gravidade da urticária crônica

PCR = proteína C-reativa, VMP = volume médio das plaquetas, IL-6 = interleucina 6, F1+2 = fragmento de protrombina 1 e 2.

a queda destes foi observada em pacientes controlados<sup>11</sup>. Em outro estudo realizado em 141 pacientes foi encontrada também associação do D-dímero com a atividade da doença, o que não foi observado para PCR, fibrinogênio, VMP e número de plaquetas<sup>12</sup>.

Outro estudo coreano, retrospectivo, avaliou se D-dímero, PCR e IgE total estavam associados à atividade da doença em pacientes adultos com UCE (n = 48) ou urticária aguda (n = 46). Um nível maior de D-dímero foi observado entre os pacientes com UA (1,3 g/L) em comparação com os pacientes com UCE (0,7 g/L), e os níveis de D-dímero correlacionaram-se significativamente com o *Urticaria Activity Score* (UAS) ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,001$ ) e UC ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ). Entretanto, não foi observada correlação significativa entre atividade da doença com PCR ou IgE total<sup>13</sup>.

Em um estudo egípcio, foi observado que os níveis plasmáticos de D-dímero e FVIIa foram significativamente maiores entre os pacientes com UCE (n = 30) ativa do que nos pacientes controle (n = 30). Os níveis de D-dímero estavam mais baixos nos pacientes com gravidade grau 1, e mais altos entre aqueles com gravidade grau 4. Os níveis de fator VIIa não diferiram significativamente de acordo com os graus de gravidade da doença. Após a remissão completa

da doença, houve uma queda significativa nos níveis de D-dímero e FVIIa dos pacientes<sup>14</sup>.

No Brasil, em 55 pacientes com UCE foram avaliados níveis de D-dímero e PCR e teste do soro autólogo (TSA) e UAS. Os níveis médios de D-dímero foram de  $0,85 \pm 0,324$  mg/L. A análise estatística mostrou uma relação forte e positiva entre UAS e D-dímero, onde níveis séricos elevados de D-dímero ( $> 0,5$  mg/mL) foram observados em 22 pacientes; 18 pacientes (81,81%) foram classificados como tendo UCE com escore de atividade elevado. Foi observado que 32,7% dos pacientes necessitaram três ou mais medicamentos para alcançar a remissão da UCE durante o acompanhamento<sup>15</sup>.

A PCR é produzida pelo fígado, sendo um marcador sérico sensível para inflamação. Encontra-se elevada em várias doenças, incluindo infecções, doenças neoplásicas, autoimunes, cardiovasculares e gastrointestinais. Quando comparada ao VHS, é considerada um melhor marcador de inflamação, pois é menos afetada por outros fatores, como tamanho, forma e número de glóbulos vermelhos, sexo feminino e gravidez. A PCR tem se mostrado útil na determinação da atividade da doença, prognóstico ou eficácia do tratamento<sup>7,16</sup>.

O papel da inflamação tem sido demonstrado em estudos com pacientes com urticária crônica. Vários biomarcadores inflamatórios têm demonstrado papel importante na atividade e na resposta ao tratamento da UCE, em especial a PCR. Níveis aumentados de PCR foram encontrados em pacientes com UC e foram associados a outros marcadores inflamatórios (leucocitose, neutrofilia e níveis elevados de IL-6, C3, C4), maior gravidade da urticária, prejuízo à qualidade de vida e TSA positivo<sup>7,17,18</sup>.

Foi realizado estudo retrospectivo, em dois centros, com 1.253 pacientes com UCE. O objetivo foi avaliar a prevalência e relevância de níveis elevados de PCR. Um terço (418) dos pacientes apresentava níveis elevados de PCR, os quais foram associados à positividade no TSA ( $p = 0,009$ ) e hipertensão arterial ( $p = 0,005$ ), mas não com outras possíveis causas ou comorbidades da UCE. A PCR se correlacionou com a atividade da urticária ( $p < 0,001$ ), comprometimento da qualidade de vida ( $p = 0,026$ ) e marcadores inflamatórios e de coagulação ( $p < 0,001$ )<sup>7</sup>.

Grzanka e cols. demonstraram que níveis de IL-17 e PCR foram significativamente maiores em pacientes com UCE em comparação com indivíduos saudáveis. Também, houve diferença significativa nos níveis de IL-17 e PCR entre os pacientes com UCE com sintomas leves, moderados-graves e indivíduos saudáveis, sendo os níveis de PCR respectivamente: (mediana e intervalo de quartis/min-máx): 1,4 (20,92-23,55/19,28-48,60) *versus* 9,8 (20,92-24,08/18,85-62,73) *versus* 0,4 (0,20-0,40/0,10-0,60) mg/L,  $p < 0,001$ . A PCR não se correlacionou significativamente com a IL-17<sup>19</sup>.

Dois outros estudos encontram níveis de PCR aumentados em pacientes com TSA positivo ( $5,81 \pm 4,70$  e  $5,31 \pm 2,74$ ) em relação aos que apresentam TSA negativo ( $2,89 \pm 4,85$  e  $2,53 \pm 1,27$ ) e aos pacientes do grupo controle ( $2,76 \pm 4,52$  e  $2,34 \pm 1,38$ ); assim como correlação entre atividade da doença e níveis de PCR<sup>20,21</sup>. Magen e cols. também avaliaram o VPM, pois alguns estudos indicaram que o VPM se correlaciona com a função plaquetária. Plaquetas grandes são mais reativas, e a presença de grandes plaquetas no sangue é um indicador *in vivo* da atividade plaquetária. Foi encontrada correlação positiva significativa entre o escore de gravidade da UC e VPM em pacientes com TSA positivo ( $r 0,44$ ;  $p = 0,001$ ), mas não em pacientes com TSA negativo<sup>21</sup>.

Dentre os mediadores pró-inflamatórios, a IL-6 é biomarcador promissor na UCE, devido ao seu papel na promoção da resposta inflamatória. Níveis

elevados de IL-6 foram detectados na UCE, com correlação positiva com os níveis de PCR, e também em pacientes em fase ativa da UCE e com doença moderada a grave<sup>18,22,23</sup>. Entretanto, em um estudo que avaliou os níveis de IL-18 e IL-6 em pacientes com UCE e controles saudáveis não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, diferentemente de outros estudos que mostraram níveis mais elevados dessas citocinas que se correlacionaram com a atividade da doença<sup>24</sup>.

O TSA é um teste não específico que avalia a presença de autorreatividade, isto é, a presença de fatores endógenos pró-inflamatórios ou indutores de pápulas, incluindo autoanticorpos, que são gatilhos para degranulação de mastócitos e basófilos. A positividade deste teste está correlacionada com a presença de anticorpos IgG anti-FcεRI e IgG anti-IgE, responsáveis pela urticária crônica autoimune (UCAI) do tipo IIb, cujos critérios diagnósticos são (a) presença de um teste biológico positivo *in vitro* que demonstra a funcionalidade dos autoanticorpos (TLHB ou expressão de um marcador de ativação de basófilos, como CD63 ou CD203c através de citometria de fluxo); e (b) autorreatividade positiva (TSA positivo) que demonstra a relevância *in vivo* da degranulação de mastócitos e o aumento da permeabilidade capilar; e (c) um ensaio imunológico positivo para autoanticorpos contra receptores FcεRIα (Western blot ou ELISA), que demonstra a especificidade dos autoanticorpos<sup>25</sup>.

O TSA positivo foi associado a maior atividade da doença, duração maior e basopenia<sup>15,26,27</sup>, entretanto são necessários mais estudos. Em uma revisão sistemática sobre parâmetros associados à duração e gravidade da urticária foram encontrados oito artigos demonstrando associação entre positividade do TSA e gravidade da UC, e oito que não a demonstraram<sup>28</sup>.

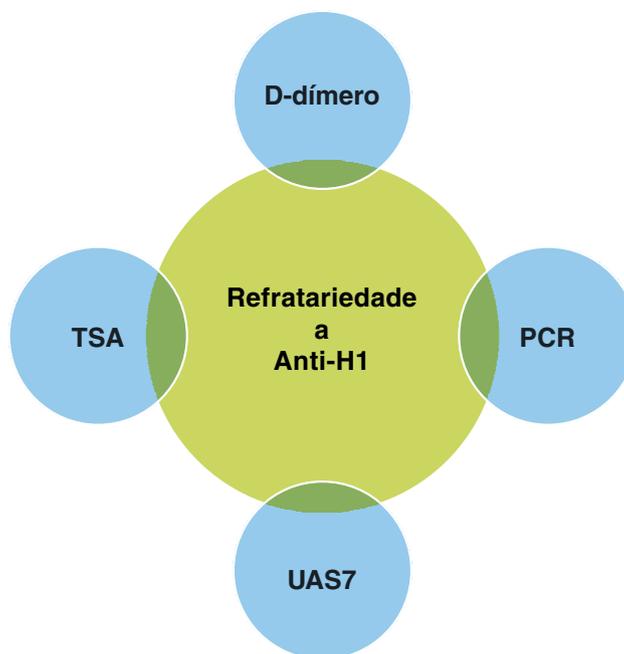
O aumento da expressão de FcεRIα com expressão de CD203c regulado positivamente em basófilos periféricos é observada em pacientes com urticária crônica. Com o objetivo de investigar se o aumento da ativação de basófilos está associada à atividade da doença, foi avaliada a expressão de CD203c em basófilos de 82 pacientes com UC e 21 controles normais. A expressão média de CD203c foi significativamente maior em pacientes com UC do que em controles saudáveis (57,5% vs. 11,6%,  $p < 0,001$ ). A expressão de CD203c basófilo em pacientes com UC grave foi significativamente maior do que na UC não grave ( $66,5\% \pm 23,3\%$  vs.  $54,0\% \pm 23,3\%$ ,  $p = 0,033$ )<sup>29</sup>.

Doença autoimune da tireoide é frequentemente observada em pacientes com UCE, assim como a presença de anticorpos antitireoidianos. A dosagem de IgG anti-TPO é recomendada nas diretrizes internacionais de urticária para avaliação da autoimunidade do tipo IIb<sup>1</sup>. A presença de IgG anti-TPO não foi relacionada à gravidade da urticária, mas alguns estudos a associaram à duração da doença. Uma avaliação retrospectiva encontrou que 12% dos pacientes com UCE apresentavam IgG anti-TPO, e que esses pacientes apresentaram doença mais prolongada quando comparados aos que não apresentavam IgG anti-TPO. Entretanto, não foi observada diferença quanto à gravidade da doença. Ainda neste estudo foi observado que 70% dos pacientes apresentam TSA e TPA positivos, e ambos foram associados com a gravidade da doença<sup>30</sup>. Em 2004, Toubi identificou que TSA e anticorpos antitireoidianos foram positivos em 28% e 12% dos pacientes com UCE avaliados, sendo a doença mais duradoura nestes pacientes quando comparados àqueles com TSA e IgG anti-TPO negativos. Contudo, não foi observada associação com a gravidade da urticária<sup>31</sup>.

### Resposta ao tratamento

Os anti-histamínicos não sedantes em doses padrão ou altas são recomendados como tratamento de primeira e segunda linha para UCE. No entanto, até 50% dos pacientes são refratários a altas doses de anti-histamínicos e requerem outros medicamentos, como omalizumabe e ciclosporina para alcançarem o controle completo dos sintomas<sup>1</sup>. Prever a eficácia do tratamento antes de prescrevê-lo é fundamental para alcançar a remissão ou se não possível, melhorar controle da doença, evitando desperdício e perda de tempo em um esquema terapêutico sem eficácia. No entanto, a validação de biomarcadores com essa finalidade ainda não foi bem definida. Estudos com PCR, D-dímero, IgE total, expressão de CD203c e FcεRI em basófilos, IL-31, TSA e teste de liberação de histamina de basófilos (TLHB), entre outros, foram desenvolvidos<sup>3</sup>.

A atividade elevada da doença avaliada com o uso do UAS7, PCR e D-dímero aumentados parecem ser bons preditores para refratariedade a anti-histamínicos (anti-H1) (Figura 2). Níveis baixos de IgE total são fortemente relacionados a resposta ruim ou ausente



**Figura 2**

Biomarcadores de refratariedade a anti-histamínicos

TSA = teste do soro autólogo, PCR = proteína C-reativa, UAS7 = *Urticaria activity score 7*.

a omalizumabe, e a resposta boa à ciclosporina é predita pelo TLHB, conforme demonstrado em uma revisão sistemática<sup>32</sup>.

### **Refratariedade a anti-histamínicos**

Alguns biomarcadores clínicos foram relacionados à refratariedade a anti-H1, como a presença de comorbidades como asma atópica, rinite, rinosinusite, doenças da tireoide e hipertensão arterial. No entanto, a evidência dessa correlação ainda é fraca<sup>33,34</sup>.

Um estudo retrospectivo com 549 pacientes com UC encontrou que mais de 75% dos pacientes eram refratários a anti-H1, e que o UAS7 basal foi o único parâmetro capaz de prever a refratariedade, sendo que cerca de 90% dos pacientes com UAS7 > 16 necessitaram de tratamento com omalizumabe ou ciclosporina<sup>35</sup>. Outro estudo retrospectivo com 385 pacientes com UCE demonstrou que pacientes refratários a anti-H1 eram caracterizados por maior incidência de angioedema, de UCInd concomitante, TSA positivo e UAS basal maior, sendo 5,28 no grupo refratário, e 3,32 nos que respondem a anti-H1. Também se observou níveis mais altos de proteína C-reativa<sup>36</sup>. Foi confirmado o achado em uma amostra com 1.253 pacientes com UCE, na qual os níveis elevados de PCR também foram correlacionados à refratariedade a anti-H1.

Ao avaliar-se biomarcadores de resposta à levocetirizina em 84 pacientes com UC, foi observado que entre os respondedores, 7,1%, 9,5%, 12%, 31% e 47,6% apresentaram níveis elevados de D-dímero, fibrinogênio, VHS, PCR e IgE total, respectivamente; e nos não respondedores, 54,8%, 26,2%, 35,7%, 54,8% e 23,8%, respectivamente<sup>37</sup>.

Montjoye e cols., em um estudo prospectivo com 95 pacientes com UCE, encontraram níveis de PCR elevados em pacientes não responsivos a anti-H1 ( $p < 0,0001$ ) e em doenças mais graves ( $p = 0,033$ ). Os níveis plasmáticos de D-dímero foram também maiores em pacientes não responsivos ( $p = 0,008$ ) e em pacientes com doença autoimune concomitante e/ou com autoanticorpos ( $p = 0,016$ ). A contagem de basófilos no sangue foi menor em pacientes não respondedores aos anti-H1 ( $p = 0,023$ ), em pacientes com doença mais grave ( $p = 0,023$ ), com TSA positivo ( $p = 0,001$ ) e com doença autoimune ( $p = 0,057$ )<sup>38</sup>.

A ativação da coagulação na fisiopatologia da UC tem sido estudada. O fator tecidual é expresso em eosinófilos presentes no infiltrado inflamatório na urticária, e a trombina é capaz de degranular mas-

tócitos. Então a elevação nos níveis plasmáticos do D-dímero, um marcador de fibrinólise pode ser um biomarcador potencial de refratariedade a anti-H1<sup>37-39</sup>. Asero encontrou níveis de D-dímero elevados em 0 de 41 pacientes (0%) com resposta “excelente” à cetirizina, 3 de 14 (21%) com resposta “boa”, 3 de 5 (60%) com resposta “parcial”, 18 de 23 (78%) com resposta “ruim”, e 7 de 8 (88%) dos não respondedores<sup>39</sup>.

O papel do TSA como biomarcador de refratariedade a anti-H1 ainda é controverso. Embora alguns estudos tenham demonstrado essa correlação<sup>36,40</sup>, outros não a encontraram<sup>41</sup>. Ye encontrou que o TSA pode ser um bom marcador de boa resposta ao tratamento<sup>27</sup>. Chanprapaph e cols. observaram correlação com o TPA, mas não com o TSA<sup>30</sup> (Figura 2).

### **Resposta ao omalizumabe**

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, indicado no tratamento da UCE refratária a anti-H1 que demonstrou boa eficácia e segurança nos estudos clínicos e de vida real<sup>1</sup>. A resposta ao omalizumabe pode ser classificada de acordo com o tempo de ocorrência em rápida, lenta ou ausente após seis meses de tratamento ou pelo tipo em completa (UAS7: 0), boa (UAS7: 1-6), parcial (UAS7: 7-15) ou ausente (UAS7 > 16), como proposto por Arnau<sup>42</sup>. Ainda após a descontinuidade do tratamento, uma parte dos pacientes apresenta recidiva. que no estudo OPTIMA ocorreu em 50%<sup>43</sup>. Determinar biomarcadores dos perfis de resposta inicial e recidiva é necessário na discussão na indicação do tratamento com o paciente e alinhamento das expectativas<sup>44</sup> (Figura 3).

Níveis séricos baixos de IgE total foram associados a pior resposta terapêutica ao omalizumabe. Straesser e cols. avaliaram os níveis séricos de IgE de pacientes com UCE de acordo com quatro quartis. Verificou-se que a razão de chance para resposta ao omalizumabe foi de 13,8 para aqueles com níveis séricos de IgE no 75º percentil (> 168,0 UI/mL) do que para aqueles no 25º percentil (< 15,2 UI/mL,  $p < 0,001$ )<sup>5</sup>. Dados semelhantes foram relatados por Marzano e cols. em estudo com 470 pacientes, onde foram encontrados níveis médios de IgE total de 131,6 KUA/l entre os respondedores, e de 42,1 KUA/l entre os não respondedores ( $p < 0,0001$ )<sup>46</sup>.

Níveis de IgE total basal acima de 43,0 UI/mL e aumento de duas vezes ou mais na quarta semana de tratamento com omalizumabe foram correlacionados com a melhora da UCE na décima segunda semana

de tratamento<sup>47</sup>. Além disso, os níveis basais IgE total parecem correlacionar-se com o tempo de recidiva de UCE após a descontinuação do tratamento com omalizumabe. Quanto mais altos os níveis de IgE, menor o tempo necessário para recidiva dos sintomas da UCE após a suspensão do omalizumabe<sup>48</sup>. Cugno e cols. demonstraram que não apenas a IgE, mas também os níveis basais de D-dímero, são mais altos nos respondedores do que nos não respondedores ao omalizumabe na UCE<sup>49</sup>. Em relação ao D-dímero, esse achado não foi encontrado por Marzano e cols.<sup>46</sup>. Asero e cols. avaliaram os níveis de D-dímero antes e três semanas após a aplicação de omalizumabe e não observaram diferença entre respondedores e não respondedores em relação ao D-dímero basal. Entretanto, entre os respondedores houve queda significativa na segunda dosagem, indicando que o D-dímero pode ser um bom marcador de efetividade<sup>50</sup>. Outros marcadores, como a queda dos níveis de IL-31 e PCR e aumento dos níveis de basófilos, também foram apontados como marcadores de efetividade<sup>38,51</sup>. A IL-31 é produzida principalmente por linfócitos Th2 ativadas e mastócitos da pele, desempenha um papel importante na indução de inflamação crônica da pele, principalmente do prurido. Foram encontrados níveis elevados em paciente com UCE, porém, sem relação com a gravidade<sup>51</sup>.

Marcadores de autoimunidade do tipo IIb como TSA, teste de liberação de histamina de basófilos (TLHB) e teste de ativação de basófilos (BAT) positivos e basopenia têm sido relacionados à ausência de resposta ou resposta tardia ao omalizumabe<sup>52</sup>.

TSA e TLHB são utilizados no diagnóstico da UC autoimune e avaliam a presença de fatores autorreativos no soro e a funcionalidade dos autoanticorpos, respectivamente. A positividade de ambos foi associada à resposta lenta ao omalizumabe, mas a evidência ainda é inconsistente. No estudo de Gericke, a análise do perfil de respondedores ao omalizumabe mostrou que a maioria dos pacientes TLHB-positivos respondeu apenas após a segunda injeção, com um tempo médio de resposta de 29 dias, enquanto os pacientes TLHB-negativos tiveram um tempo médio de resposta de 2 dias. Apenas 1 dos 39 respondedores rápidos tinha TLHB positivo, enquanto 8 dos 17 respondedores lentos foram positivos para TLHB ( $p < 0,0001$ ). Em relação ao TSA, 12 dos 33 respondedores rápidos e 10 dos 13 lentos mostraram um resultado positivo ( $p < 0,012$ )<sup>53</sup>.

Outro marcador que tem sido alvo de vários estudos é a expressão de FcεRI em basófilos. Deza e cols.

descreveram que os níveis de expressão de FcεRI em basófilos antes do tratamento com omalizumabe eram significativamente maiores em respondedores do que em não respondedores. Demonstraram também que, após o início do omalizumabe, haveria uma redução significativa de quase 90% na expressão de basófilos FcεRI cerca de 1 mês após a primeira dose, com a redução sendo menor em não respondedores do que em respondedores, assim como a velocidade de resposta que apresentava mesmo perfil de resposta<sup>54,55</sup>.

A expressão de alguns receptores de superfície dos basófilos tem sido relacionada à gravidade da doença. Ye e cols. evidenciaram que a expressão de basófilo CD203c foi mais alta nos pacientes com UCE grave, sugerindo que a quantificação da ativação de basófilos detectados por citometria de fluxo a expressão de CD203c pode ser usada como preditor potencial de gravidade da UCE<sup>29</sup>. Também estudada como marcador de resposta ao omalizumabe e de atividade da doença, a regulação positiva do CD203c estava presente em 18/41 indivíduos (43,9%), tendo o omalizumabe se mostrado eficaz em 29/41 (71%) dos pacientes com UC. Dos 18 indivíduos que demonstraram atividade de regulação positiva de CD203c, apenas 9 (50%) tiveram melhora clínica com omalizumabe. Entretanto, dos 23 sem atividade de regulação positiva, 20 (87%) tiveram uma resposta clínica satisfatória ( $p = 0,02$ ). Portanto, ter um resultado negativo na expressão destes marcadores prediz uma probabilidade maior de responder ao omalizumabe<sup>56</sup>.

O UAS7 é uma ferramenta que avalia a atividade da doença por 7 dias, e é utilizada para avaliação da gravidade da doença na vida prática e em estudos clínicos e também na avaliação de resposta ao tratamento. Em estudo que o avaliou como preditor de recaída após a suspensão do omalizumabe, foi demonstrado que pacientes com UAS7 inicial alto e resposta tardia apresentam recidiva rápida<sup>57</sup> (Figura 3).

### **Resposta à ciclosporina**

Quando o paciente não é responsivo ao tratamento com omalizumabe, o tratamento indicado é a ciclosporina, um imunossupressor que tem efeito moderado na inibição da liberação dos mediadores dos mastócitos. Em contraste com outras drogas imunossupressoras com ação citotóxica, não suprime a medula óssea e não apresenta risco conhecido

**Figura 3**

Biomarcadores de resposta ao omalizumabe

TSA = teste do soro autólogo, TLHB = teste de liberação de histamina dos basófilos, FcεRI = receptor de alta afinidade para IgE, PCR = proteína C-reativa, IL-31 = interleucina 31, UAS7 = *Urticaria Activity Score 7*.

de teratogenicidade em humanos. Sua eficácia em combinação com anti-histamínico H1 de 2ª geração foi demonstrada em ensaios clínicos, mas seu uso está na terceira linha devido a uma maior incidência de efeitos adversos, que, no entanto, são menores do que no uso em longo prazo de corticosteroides<sup>10</sup>.

De acordo com uma revisão sistemática, há forte evidência de que o TLHB, assim como a presença de baixos níveis de IgE total, sejam preditores de uma boa resposta à ciclosporina<sup>32</sup>. Em um ensaio clínico randomizado, Grattan e cols. demonstraram positividade do TLHB basal em 72% dos respondedores à ciclosporina em comparação com 11% dos não respondedores<sup>58</sup>. Em outros dois estudos, foi mostrado que a positividade do TLHB é um preditor de remissão pelo tratamento com ciclosporina<sup>59,60</sup>, entretanto o TSA parece não ser um bom biomarcador<sup>58</sup>.

Níveis de IgE sérico foram significativamente mais baixos em respondedores à ciclosporina (43,0 UI/mL) quando comparados aos não respondedores (148,5 UI/mL),  $p < 0,001$ , com correlação negativa com a diminuição do UAS7 aos 3 meses de tratamento<sup>61</sup>. Endo e cols. demonstraram que níveis baixos de IgE total basal foram associados a UAS7 baixo após o tratamento com ciclosporina<sup>62</sup>.

Asero demonstrou que os níveis de D-dímero mostraram alta correlação negativa significativa com a resposta à ciclosporina ( $p < 0,017$ ); com 10 de 11 (91%) pacientes com níveis plasmáticos normais de

D-dímero *versus* 7 de 18 (39%) pacientes com níveis plasmáticos elevados de D-dímero com resposta completamente bem-sucedida ao tratamento<sup>63</sup>.

Fica claro que a UC é uma doença heterogênea com diversos fenótipos, características clínicas possíveis, fatores associados e diferente evolução clínica, como também diferentes graus de resposta às terapias administradas. É de grande relevância identificar os biomarcadores capazes de classificar os pacientes de acordo com seu fenótipo, possivelmente identificando mecanismos imunológicos subjacentes para estratificar os pacientes de acordo com sua gravidade e prognóstico, e para identificar os melhores respondedores a qualquer terapia, particularmente a produtos biológicos. Destacamos a importância do uso de biomarcadores acessíveis na prática clínica como PCR, D-dímero, anti-TPO, IgE total e UAS7. No entanto, são necessários mais estudos prospectivos para confirmar esses preditores e identificar outros.

### Referências

- 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.
- Junior SDD, Azizi GG, Sousa ACM, Lupi O, França AT, Valle SOR. Urticárias crônicas induzidas: atualização do tema. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(3):305-16.

3. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017 Jan;47(1):19-36.
4. Puxeddu I, Petrelli F, Angelotti F, Croia C, Migliorini P. Biomarkers In Chronic Spontaneous Urticaria: Current Targets And Clinical Implications. *J Asthma Allergy*. 2019 Sep 20;12:285-95.
5. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Cardona R. Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):193-7.
6. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J*. 2021 Jun 1;14(6):100533.
7. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):940-8.
8. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res*. 2017 Jul 11; 6:1095.
9. Wang D, Tang H, Shen Y, Wang F, Lin J, Xu J. Activation of the Blood Coagulation System in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Clin Lab*. 2015;61(9):1283-8.
10. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):705-10.
11. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioka S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2010 May;65(5):649-56.
12. Obtulowicz A, Migacz-Gruszka K, Pirowska M, Basta-Klonowska K, Wojas-Pelc A. Participation of the coagulation system and fibrinolysis as well as selected biomarkers in pathogenesis of chronic urticaria with various activity degree. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Aug;37(4):608-12.
13. Baek YS, Jeon J, Kim JH, Oh CH. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Oct;39(7):795-800.
14. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Mar-Apr;43(2):162-7.
15. Criado RF, Bensi CG, Criado PR, Henriques MT, de Espindola BAR, Machado Filho CD. Evaluation of serum levels of C-reactive protein, D-Dimer and Autologous Serum Skin Test in patients with Chronic Spontaneous Urticaria in a Brazilian tertiary center: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2021 Mar-Apr;96(2):148-54.
16. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr*. 2015 Jun;38(3):93-4.
17. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiolek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *J Inflamm (Lond)*. 2013 May 24;10(1):22.
18. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*. 2011 Oct;41(10):1386-91.
19. Grzanka A, Damasiewicz-Bodzek A, Kasperska-Zajac A. The relationship between circulating concentrations of interleukin 17 and C reactive protein in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017 May 10; 13:25.
20. Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of C-reactive protein levels with severity of chronic urticaria. *Indian J Dermatol*. 2014 Nov;59(6):636. doi: 10.4103/0019-5154.143607.
21. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Feldman V, Kidon M, Schlesinger M, et al. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. *Am J Med Sci*. 2010 Jun;339(6):504-8.
22. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Damasiewicz-Bodzek A. IL-6 Transsignaling in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *PLoS One*. 2015 Dec 23;10(12):e0145751.
23. Ucmak D, Akkurt M, Toprak G, Yesilova Y, Turan E, Yıldız I. Determination of dermatology life quality index, and serum C-reactive protein and plasma interleukin-6 levels in patients with chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013 Jun;30(3):146-51.
24. Rasool R, Ashiq I, Shera IA, Yousuf Q, Shah ZA. Study of serum interleukin (IL) 18 and IL-6 levels in relation with the clinical disease severity in chronic idiopathic urticaria patients of Kashmir (North India). *Asia Pac Allergy*. 2014 Oct;4(4):206-11.
25. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013 Jan;68(1):27-36.
26. Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1108-17.
27. Ye YM, Park JW, Kim SH, Ban GY, Kim JH, Shin YS, et al. PRANA Group. Prognostic Factors for Chronic Spontaneous Urticaria: A 6-Month Prospective Observational Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Mar;8(2):115-23.
28. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(3):197-204.
29. Ye YM, Yang EM, Yoo HS, Shin YS, Kim SH, Park HS. Increased level of basophil CD203c expression predicts severe chronic urticaria. *J Korean Med Sci*. 2014 Jan;29(1):43-7. doi: 10.3346/jkms.2014.29.1.43.
30. Chanprapaph K, Iamsung W, Wattanakrai P, Vachiramon V. Thyroid Autoimmunity and Autoimmunity in Chronic Spontaneous Urticaria Linked to Disease Severity, Therapeutic Response, and Time to Remission in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 1; 2018: 9856843.
31. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004 Aug;59(8):869-73.
32. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021 Oct;76(10):2965-81.
33. Sánchez Borges M, Tassinari S, Flores A. Características epidemiológicas en pacientes con urticaria crónica espontánea resistente al tratamiento con antihistamínicos [Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria]. *Rev Alerg Mex*. 2015 Oct-Dec;62(4):279-86. Spanish.
34. Lee HC, Hong JB, Chu CY. Chronic idiopathic urticaria in Taiwan: a clinical study of demographics, aggravating factors, laboratory findings, serum autoreactivity and treatment response. *J Formos Med Assoc*. 2011 Mar;110(3):175-82.
35. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jul 11;98(7):641-7.
36. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2011 Nov-Dec;32(6):460-6.
37. Kolkhir P, Pogorelov D, Ollisova O. CRP, D-dimer, fibrinogen and ESR as predictive markers of response to standard doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;49(4):189-92.
38. de Montjoye L, Darrigade AS, Giménez-Arnau A, Herman A, Dumoutier L, Baeck M. Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;53(2):55-66.

39. Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):983-6.
40. Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology*. 2006;212(2):150-9.
41. Bélot V, Desbois I, Martin L, Valat C, Lorette G, Machel L. Evaluation de l'utilité du test au sérum autologue dans l'urticaire chronique idiopathique: étude rétrospective chez 74 patients [Assessment of the usefulness of autologous serum skin testing in chronic urticaria: a retrospective single-centre study of 74 patients]. *Ann Dermatol Venerol*. 2010 Jun-Jul;137(6-7):444-50. French.
42. Giménez Arnau AM, Valero Santiago A, Bartra Tomás J, Jáuregui Presa I, Labrador Horrillo M, Miquel Miquel FJ, et al. Therapeutic Strategy According to Differences in Response to Omalizumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(5):338-48.
43. Sussman G, Hébert J, Gulliver J, Lynde C, Yang WH, Papp K, et al. Omalizumab Re-Treatment and Step-Up in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: OPTIMA Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jul-Aug;8(7):2372-8.e5.
44. Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting Edge: Biomarkers for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Immunol Res*. 2018 Nov 21;2018:5615109.
45. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, Kyin T, Patrie J, Borish L, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1386-1388.e1.
46. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Fierro MT, Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 May;33(5):918-24.
47. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018 Mar;73(3):705-12.
48. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E, Ulas Y, Avci A, Atasoy M, et al. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1749-51.
49. Cugno M, Genovese G, Ferrucci S, Casazza G, Asero R, Marzano AV. IgE and D-dimer baseline levels are higher in responders than nonresponders to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018 Sep;179(3):776-7.
50. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(1):40-4.
51. Altrichter S, Hawro T, Hänel K, Czaja K, Lüscher B, Maurer M, et al. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar;30(3):454-5.
52. Asero R, Cugno M. Biomarkers of chronic spontaneous urticaria and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Mar;17(3):247-54.
53. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):1059-61.e1.
54. Deza G, Bertolín-Colilla M, Sánchez S, Soto D, Pujol RM, Gimeno R, et al. Basophil FcεRI expression is linked to time to omalizumab response in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;141(6):2313-6.e1.
55. Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol RM, Curto-Barredo L, Soto D, García M, et al. Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2017 Jun 9;97(6):698-704.
56. Palacios T, Stillman L, Borish L, Lawrence M. Lack of basophil CD203c-upregulating activity as an immunological marker to predict response to treatment with omalizumab in patients with symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 May-Jun;4(3):529-30.
57. Ferrer M, Giménez-Arnau A, Saldana D, Janssens N, Balp MM, Khalil S, et al. Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1191-1197.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.003. Epub 2018 Apr 12. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1810.
58. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporine in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):365-72.
59. Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Dec;107(6):523-8.
60. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for cyclosporine-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2012 Oct 1;2(1):19.
61. Santiago L, Ferreira B, Ramos L, Gonçalo M. IgE levels are negatively correlated with clinical response to cyclosporine in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2019 Jan;180(1):199-200.
62. Endo T, Toyoshima S, Kanegae K, Izaki S, Nishimori N, Ito M, et al. Identification of biomarkers for predicting the response to cyclosporine A therapy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergol Int*. 2019 Apr;68(2):270-3.
63. Asero R. Plasma D-dimer levels and clinical response to cyclosporine in severe chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1401-3.

---

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

Correspondência:  
 Rossy Moreira Bastos-Junior  
 E-mail: dr.rossymbastos@uol.com.br



# Perfil de pacientes com urticária crônica espontânea submetidos ao tratamento com omalizumabe em Chapecó, SC

*Profile of patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in Chapecó, south of Brazil*

Laura Maria Girardello<sup>1</sup>, Natascha Rubas Colpani<sup>1</sup>, Leda das Neves Almeida Sandrin<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A urticária crônica espontânea é caracterizada por lesões máculo-papulares eritematosas, associadas a prurido e angioedema, que não possui estímulo externo reconhecido e de difícil controle. A primeira e a segunda linha terapêutica, disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde, não apresentam resultados significativos, os quais se tornam refratários. O omalizumabe, considerado terceira linha terapêutica e que não é amplamente disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde, pode apresentar resultado significativo na interrupção dos sintomas da doença.

**Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo avaliar pacientes com urticária crônica espontânea que usaram ou estão em uso de omalizumabe. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal do tipo série de casos, cuja análise foi feita através dos prontuários, com população de 34 pacientes com urticária crônica espontânea submetidos ao tratamento com omalizumabe no Instituto de Olhos de Santa Catarina (IOSC). **Resultados:** Constatou-se no estudo que a maioria dos pacientes com urticária crônica espontânea em uso de omalizumabe é constituída do sexo feminino (76,5%) e idade média de 41 anos. A doença mais associada à urticária crônica espontânea foi depressão (38,2%). O sucesso do tratamento com omalizumabe é medido pelo questionário UAS7 (*Urticaria Activity Score*), o qual, segundo os dados dos prontuários, todos os pacientes apresentavam resultado maior que 35 pontos antes do uso da medicação, e 32 conseguiram alcançar um índice de 0 após o uso do omalizumabe, variando apenas no tempo de tratamento. **Conclusão:** A urticária crônica espontânea é uma doença que não tem cura e possui alta refratariedade, mas pode ter seus sintomas reduzidos, principalmente com o uso do omalizumabe, que se mostrou eficiente nos casos analisados.

**Descritores:** Urticária crônica, omalizumabe, anticorpo monoclonal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic spontaneous urticaria is a disease characterized by erythematous maculopapular eruption, associated with itching and angioedema, that has no recognized external stimulus and is difficult to control. First- and second-line treatments, available through the Brazilian Unified Health System, do not yield meaningful results, and patients become refractory. Omalizumab, considered a third-line treatment and not widely available through the Brazilian Unified Health System, may yield meaningful results in halting disease symptoms. **Objective:** To evaluate patients with chronic spontaneous urticaria who have used or are using omalizumab. **Methods:** We conducted a cross-sectional case series observational study with a review of the medical records of 34 patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab at the Eye Institute of Santa Catarina, south of Brazil. **Results:** Most patients with chronic spontaneous urticaria receiving omalizumab were female (76.5%) with a mean age of 41 years. The disease most commonly associated with chronic spontaneous urticaria was depression (38.2%). Omalizumab treatment success was measured with the Urticaria Activity Score (UAS7). Based on data extracted from the medical records, all 34 patients had a score greater than 35 before treatment. After receiving omalizumab, 32 patients managed to reach a score of 0, differing only in the duration of treatment. **Conclusion:** Chronic spontaneous urticaria is an incurable, highly refractory disease, but its symptoms can be reduced mainly with the use of omalizumab, which proved to be effective in the cases analyzed here.

**Keywords:** Chronic spontaneous urticaria, omalizumab, monoclonal antibodies.

1. Universidade Comunitária da Região de Chapecó, UNOCHAPECÓ - Medicina - Chapecó, SC, Brasil.

Submetido em: 15/09/2023, aceito em: 19/09/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):259-66.

## Introdução

A urticária crônica é uma doença de alta morbidade, que acomete de 0,5 a 1% da população e, em muitos casos, possui um difícil controle. É caracterizada por lesões máculo-papulares eritematosas, associadas a prurido, que podem apresentar angioedema e geralmente tem duração menor que 24 horas<sup>1</sup>. A urticária pode ser classificada em dois grandes grupos: urticária aguda (UA), que possui duração inferior ou igual a 6 semanas, e urticária crônica (UC), cuja duração é igual ou maior que 6 semanas. Ainda, pode-se dividir a urticária crônica em Indutível (UCI), que apresenta um fator causal exógeno identificado, e em espontânea (UCE), quando não há um estímulo externo reconhecido, sendo que as duas formas podem coexistir em um mesmo indivíduo<sup>2</sup>. O diagnóstico de UCE e de todas as formas de urticária crônica é essencialmente clínico, não havendo exames complementares específicos.

O tratamento pode ser desafiador. Os anti-histamínicos-H1 de segunda geração são considerados a primeira linha terapêutica para a UCE. Minimamente ou não sedativos e livres de efeitos anticolinérgicos, possuem um bom perfil de segurança, ao contrário dos anti-histamínicos-H1 de primeira geração que, atualmente, não são recomendados devido a seus efeitos adversos<sup>3</sup>. Porém, apesar de serem distribuídos pelo SUS, são medicamentos com alto valor agregado e alguns pacientes não respondem ao tratamento, sendo necessário quadruplicar a dose para tentar alcançar o efeito desejado<sup>4</sup>. Mesmo assim, uma grande parcela dos pacientes continuam refratários aos anti-histamínicos-H1, precisando recorrer aos tratamentos de segunda ou terceira linha terapêutica que incluem omalizumabe, ciclosporina ou montelucaste<sup>1</sup>.

A ciclosporina é uma droga imunossupressora e anti-inflamatória. Possui melhor relação risco-benefício que os corticosteroides, mas a incidência de efeitos colaterais como nefrotoxicidade e hipertensão são motivos de preocupação e necessitam de monitorização<sup>5</sup>. Estudo mostrou eficácia do medicamento em 44% dos doentes com urticária moderada a grave<sup>6</sup>.

O montelucaste, antagonista do receptor de leucotrienos, talvez seja o mais custo-efetivo das medicações. Porém, as evidências acerca da eficácia e segurança dessa medicação não são estabelecidas por estudos clínicos de boa qualidade. Mesmo assim, ele é utilizado em alguns casos refratários de UCE<sup>7</sup>.

Nas exacerbações da urticária crônica, é recomendado a utilização de corticoides sistêmicos pelo período de no máximo dez dias e em doses mínimas possíveis, tendo em vista os potenciais efeitos adversos de um tratamento em longo prazo<sup>1</sup>.

A urticária crônica espontânea tem um componente autoimune associado à Imunoglobulina-E, onde o imunobiológico omalizumabe (Anti-IgE) pode ter algum efeito, pois possui ação direta nos mecanismos fisiopatológicos da doença, e no tratamento para UCE é considerado terceira linha de escolha terapêutica<sup>3</sup>. Porém, mesmo que a droga seja segura com resultados positivos, deve-se colocar que possui elevado custo, o qual varia entre R\$ 1.795,83 até R\$ 2.244,79 por frasco, dependendo da dose necessária, e possui dificuldade de acesso através do Sistema Único de Saúde, o qual apenas distribui amplamente para o tratamento de asma grave<sup>8</sup>.

A rotina do paciente é prejudicada devido à imprevisibilidade e cronicidade dos surtos e ao comprometimento da imagem corporal, ocasionados principalmente pelo prurido e pelo angioedema, que afetam o desempenho das atividades diárias e a quantidade e qualidade do sono, ocasionando custos diretos no consumo de medicação, na utilização dos serviços de saúde, e custos indiretos associados ao menor desempenho escolar e profissional<sup>1</sup>. O objetivo deste estudo é avaliar pacientes com urticária crônica espontânea que usaram ou estão em uso de omalizumabe, bem como verificar os efeitos positivos, adversos e impactos nos diferentes casos de urticária crônica espontânea e comparar a efetividade do omalizumabe com outros medicamentos no tratamento da urticária crônica espontânea.

## Material e métodos

Trata-se de um estudo observacional transversal do tipo série de casos, cuja população analisada foi constituída de 34 pacientes submetidos ao tratamento com omalizumabe e que possuem urticária crônica espontânea, do Instituto de Olhos Santa Catarina (IOSC) - Hospital Dia.

Foram incluídos na amostra pacientes que utilizaram omalizumabe e possuem urticária crônica espontânea, no período de julho de 2018 a maio de 2021. Foram excluídos os pacientes que não completaram três meses de tratamento com omalizumabe ou que não seguiram o protocolo de tratamento de forma adequada.

A coleta de dados foi realizada pela seleção dos pacientes com UCE que utilizaram o omalizumabe, através da análise de prontuário para identificar a evolução clínica dos pacientes. Posteriormente, foram extraídas informações do prontuário com base em um roteiro acerca da doença e do uso do medicamento. Tais informações foram mantidas em confidencialidade conforme o termo de confidencialidade.

Foram analisados dados como sexo, idade, tempo de diagnóstico da urticária crônica espontânea, medicamentos utilizados antes e associados ao omalizumabe, sintomas e doenças associados à UCE e o tempo necessário para o omalizumabe fazer efeito. Também, foi analisado o escore *Urticaria Activity Score* (UAS7), o qual avalia os sintomas e a intensidade da UCE no período de 7 dias, aplicado previamente pela médica responsável nos pacientes antes e após o uso do omalizumabe, registrado no prontuário.

A interpretação dos resultados foi realizada através de cálculos percentuais de média, moda e mediana das variáveis citadas anteriormente, com o auxílio das plataformas Microsoft Excel e Epi-Info.

O projeto foi desenvolvido de acordo com a Resolução CNS 466/201223 e a Resolução 510/201624, analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – CEP/UNOCHAPECÓ e aprovado sob parecer nº 4.822.997 (CAAE 48046721.2.0000.0116).

## Resultados e discussão

A manifestação da UCE resulta da liberação de mediadores pró-inflamatórios do mastócito encontrado da derme nas mucosas. A indução das células mastocitárias pode ser por fatores distintos, a partir da ativação de terminações nervosas e vasos da derme, recrutando células inflamatórias como endoteliais, eosinófilos e os próprios mastócitos. Os sinais clínicos mais visíveis na UCE são pápulas eritematosas, prurido e angioedema. Nas pápulas, encontram-se a desgranulação do mastócito e eosinófilo, ativação das células endoteliais, proliferação vascular e ativação da coagulação sanguínea. Além disso, a UCE desenvolve um ambiente proliferado de citocinas, que indica uma ativação da resposta inata por interleucinas (IL), principalmente as IL-33 e IL-25<sup>1</sup>.

No estudo foram incluídos 34 pacientes que utilizaram omalizumabe e possuem urticária crônica espontânea (UCE) no período de julho de 2018 a maio

de 2021. Como apresentado na Tabela 1, 26 (76,5%) pacientes eram do sexo feminino, e 8 (23,5%) do sexo masculino. A média das idades foi de 41 anos, com desvio padrão de 5,66. O intervalo de idades com maior número de pacientes foi de 41 a 60 anos (44,1%). Os resultados estão em consonância com Ozlem S. e cols., que também tiveram o sexo feminino como prevalente e a média de idades de 44,3 anos<sup>9</sup>. Também se assemelhou na faixa etária aos estudos de Souza D.L. e cols., que descrevem a maior prevalência entre a segunda e quinta décadas de vida<sup>10</sup>.

**Tabela 1**

Características clínicas e demográficas dos pacientes com urticária crônica espontânea (UCE)

Variável	n = 34	%
Sexo		
Feminino	26	76,5
Masculino	8	23,5
Faixa etária		
Até 20 anos	2	5,9
21-40 anos	12	35,3
41-60 anos	15	44,1
61-72 anos	5	14,7
Tempo de evolução da UCE		
Até 10 anos	28	82,4
Mais de 10 anos	6	17,6
Histórico familiar de UCE		
Sim	4	11,8
Não	32	88,2

Curiosamente, quatro pacientes (11,8%) possuem histórico familiar de UCE, sendo que todos eram de terceiro grau, embora ainda não haja dados para referenciar que a UCE possui uma herança genética associada. A maioria dos pacientes (82,4%) possui um histórico de evolução da UCE de até 10 anos, sendo que a média foi de 4 anos, com desvio padrão de 10,38.

Conforme demonstrado na Tabela 2, o sintoma associado à UCE mais frequente foi o prurido, o qual 27 (79,4%) dos pacientes manifestaram, seguido por angioedema (55,9%), dor nas lesões (23,5%), dermatografismo positivo (14,7%) e edema de orofaringe (11,8%). Os sintomas que apareceram com menor frequência foram dor articular (5,9%), alterações no sono (5,9%), dor abdominal (4,2%) e febre (4,2%).

A alta prevalência do prurido como sintoma da UCE se dá, principalmente, pela liberação de histamina e citocinas inflamatórias. O prurido agudo é

primariamente mediado por receptores da histamina H1 e H4, que desencadeiam outros sintomas como edema e o eritema<sup>11</sup>.

Apesar de a histamina ser o mediador mastocitário mais presente na UCE, a ineficácia da primeira linha terapêutica indica que há a participação de outros mediadores pró-inflamatórios, como os PAF (*platelet activating factor*), leucotrienos, prostaglandinas, quimiocinas e citocinas, entre outros. Tais mediadores se encontram aumentados no sangue periférico mediante a atividade urticária<sup>1</sup>.

**Tabela 2**

Doenças associadas à urticária crônica espontânea (UCE) nos pacientes em uso do omalizumabe

Variável	Feminino	Masculino	Total	%
Doenças associadas à UCE				
Depressão	10	3	13	38,2
Hipotireoidismo	4	2	6	17,8
Hipertensão	4	1	5	14,7
Dislipidemia	4	1	5	14,7
Ansiedade	3	1	4	11,8
Dor neuropática	2	1	3	8,8
Vasculite	1	0	1	4,2
Rinite	2	0	2	5,9
Doença cardiovascular	1	1	2	5,9
Trombose	1	0	1	4,2
Angina pectoris	1	0	1	4,2
Hepatite B	1	0	1	4,2
Sinais e sintomas associados à UCE				
Prurido	20	7	27	79,4
Angioedema	15	4	19	55,9
Dor nas lesões	7	1	8	23,5
Dermografismo +	3	2	5	14,7
Edema de orofaringe	4	0	4	11,8
Dor articular	2	0	2	5,9
Alterações no sono	2	0	2	5,9
Dor abdominal	0	1	1	4,2
Febre	1	0	1	4,2

Os percentuais de angioedema foram superiores aos achados de Souza e cols.<sup>10</sup> (2019), onde 28,6% dos pacientes apresentaram. Em relação à fisiopatologia do angioedema, no caso da UCE, bem como no prurido, está relacionado com a liberação da histamina como mediadora inflamatória, chamado de angioedema histaminérgico. Possui melhor prognóstico e, geralmente, boa resposta ao tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides<sup>12</sup>. O resultado sobre dermatografismo positivo no presente estudo foi inferior ao de Duarte P.P., o qual apresentou 20% entre sua amostra estudada<sup>13</sup>.

Ao serem avaliadas as doenças crônicas que acometem os pacientes estudados concomitantemente à urticária crônica espontânea, também apresentadas na Tabela 2, foi observado que as doenças mais prevalentes foram depressão (38,2%), seguida de hipotireoidismo (17,8%), hipertensão e dislipidemia (ambos com 14,7%), e ansiedade (11,8%). Dor neuropática, vasculite, rinite, doença cardiovascular, trombose, angina pectoris e hepatite B demonstraram resultados inferiores a 8,8%. Os resultados sobre depressão foram superiores ao estudo de Vieira H.A.S., que encontrou uma prevalência de doenças psiquiátricas em 22,5% da população estudada, as quais incluíam depressão e/ou síndrome do pânico e/ou ansiedade<sup>14</sup>. Já em relação à ansiedade, a porcentagem de pacientes encontrados se encaixa no estudo supracitado.

No estudo de Farril-Romanillos e cols.<sup>15</sup> (2019), foram encontrados resultados superiores ao presente trabalho em relação à associação da UCE com hipotireoidismo, sendo que 82% dos pacientes estudados apresentaram ambas as doenças. Destes pacientes, 28% apresentaram anticorpos positivos e eram todos do sexo feminino, o que também difere do nosso estudo, no qual 2 pacientes (5,9%) eram do sexo masculino<sup>15</sup>. Essa associação entre UCE e hipotireoidismo existe, pois na urticária ocorre a ativação de mastócitos, responsáveis pela liberação de mediadores inflamatórios como a histamina, principalmente pela ligação de diversos tipos de anticorpos IgE, inclusive IgE antitireoperoxidase (anti-TPO) à sua superfície. Estes anticorpos sensibilizam os mastócitos e induzem a degranulação após exposição ao antígeno circulante específico, e os anti-TPO são os mesmos produzidos contra a tireoide em doenças que causam hipotireoidismo, em que são liberados como resultado de dano autoimune à tireoide. Por isso, não se pode afirmar que existe apenas uma relação entre ambas doenças, e, sim, uma coexistência<sup>16</sup>.

Os fatores de agravo mais prevalentes apontados para UCE foram uso de anti-inflamatório não esteroide (23,0%), infecção viral (15,4%), verão (15,4%), suor (11,5%) e estresse (7,7%).

As porcentagens da Tabela não somam 100% pois alguns pacientes apresentam mais de uma doença e/ou sintoma associado. Não se pode afirmar que estas medicações induzem diretamente a UCE, devido a prevalência do fator autoimune da doença, porém, estes fatores podem ser potentes gatilhos para piora do quadro clínico.

Todos os pacientes seguiram o padrão recomendado de tratamento, utilizaram anti-histamínicos de segunda geração, tiveram a dose aumentada em até quatro vezes, para, então, recorrer ao omalizumabe como terceira opção terapêutica. Além disso, quatro pacientes tentaram utilizar os medicamentos de 4ª linha terapêutica antes do omalizumabe, como ciclosporina e montelucaste, mas seguiram sem apresentar melhora.

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE humanizado que é capaz de reduzir a liberação de mediadores inflamatórios da UCE. Seu mecanismo de ação se dá através da ligação do domínio C3 da IgE livre, o que impede a ligação desta imunoglobulina aos receptores presentes nas membranas principalmente dos mastócitos<sup>17</sup>. O omalizumabe apresenta também como competência a diminuição dos níveis de IgE livre e de receptores de alta afinidade para IgE, que estão localizados na superfície de mastócitos e basófilos<sup>18</sup>.

A administração do omalizumabe é via subcutânea, com intervalos de duas a quatro semanas, dependendo da necessidade do paciente. No Brasil, ele está amplamente liberado pelo SUS desde 2012 como 5º passo para o tratamento de asma grave refratária aos fármacos usuais<sup>19</sup>.

Conforme demonstra a Tabela 3, a maioria dos pacientes (41,2%) levaram até 1 ano para iniciar o omalizumabe após o diagnóstico de UCE. Em média, 3,8 anos, com desvio padrão de 59,1. Foi necessário, em média, 2,3 meses para começar a fazer efeito, com desvio padrão de 1, sendo que a maioria dos pacientes (32,4%) demorou 3 meses para apresentar resposta. Diferente dos resultados de Labrador-Horrillo e cols.<sup>20</sup> (2013) e Büyüköztürk e cols.<sup>21</sup> (2012), onde a maioria dos pacientes (53,4%) levou 1 semana para apresentar resposta ao omalizumabe.

Dois pacientes não tiveram resposta à medicação, pois interromperam o uso por não conseguirem acesso público a mesma e por não terem condições financeiras de prosseguir com o tratamento. No estudo de Ensina e cols.<sup>22</sup> (2016) dois pacientes também interromperam a utilização do medicamento pelo mesmo motivo, falta de acesso. Por também ser um estudo brasileiro, reforça uma limitação encontrada pelos usuários que é o elevado custo e a dificuldade de obtenção do medicamento pelo SUS<sup>22</sup>.

Apenas um paciente apresentou reação adversa (hipotensão) associada ao uso de omalizumabe, e posteriormente foi constatado que a urticária era de origem vasculítica, para qual a medicação não possui efeito. A maior parte dos pacientes faz uso da medicação há 2 anos (35,3%), sendo a média há 1 ano.

Em relação ao sucesso do tratamento com omalizumabe, medido pelo escore UAS7, todos os pacientes apresentaram resultado maior que 35 pontos

antes do uso das medicações de primeira linha, até 25 pontos mesmo após o uso de anti-histamínicos de segunda geração, e 32 conseguiram alcançar um índice de 0 após o uso do omalizumabe, variando apenas no tempo de tratamento. Esses resultados apresentaram melhor efetividade do omalizumabe em relação ao estudo de Su e cols.<sup>23</sup> (2020), o qual relatou que a média do UAS7 anterior ao uso do omalizumabe era de 31 pontos, e, após 6 meses do uso da medicação, os pacientes alcançaram uma média de resultados de 3,9, sendo que a amostra analisada era de 50 pacientes.

Os resultados elevados do UAS7 antes do uso do omalizumabe, mesmo após dose plena dos anti-histamínicos, refletem a piora considerável da qualidade de vida dos pacientes, visto que esta escala mede os sinais e sintomas apresentados por eles durante uma semana de exacerbação da UCE. A consequência disso, além da automedicação e do uso de drogas

**Tabela 3**

Análise do uso do omalizumabe nos pacientes com urticária crônica espontânea (UCE)

Variável	n = 34	%
Tempo entre diagnóstico da UCE e início do uso do omalizumabe		
Até 1 ano	14	41,2
2-5 anos	12	35,3
6 -10 anos	4	11,8
Mais de 10 anos	4	17,6
Tempo de resposta após iniciar omalizumabe		
1 mês	8	23,5
2 meses	10	29,4
3 meses	11	32,4
4 meses	3	8,8
Sem resposta	2	5,9
Tempo de uso do omalizumabe		
Menos de 1 ano	5	14,7
1 ano	14	41,2
2 anos	12	35,3
3 anos ou mais	3	8,8

indevidas, é a elevada procura por atendimentos de emergência de saúde, para tentar aliviar os piores sintomas como angioedema, prurido e edema de orofaringe que, por consequência, geram redução da produtividade.

A Figura 1 apresenta os medicamentos que foram utilizados associados ao omalizumabe nas exacerbações da UCE. A maioria dos pacientes (67,3%) fez uso de anti-histamínico de 2ª geração, e oito pacientes (16,3%) não precisaram de nenhum medicamento associado. Também em relação aos estudos de Su e cols.<sup>22</sup> (2020), os presentes resultados demonstraram que menos pacientes necessitaram do uso concomitante de anti-histamínicos e omalizumabe, pois no estudo comparado foi relatado que 46% dos pacientes utilizaram anti-histamínico de forma regular e 44% fizeram o uso irregularmente e por pouco tempo, totalizando 90% da amostra. Além disso, apenas 5 pacientes do outro estudo não precisaram de nenhum tratamento associado ao omalizumabe, demonstrando quantidade inferior a esta avaliação.

### Conclusão

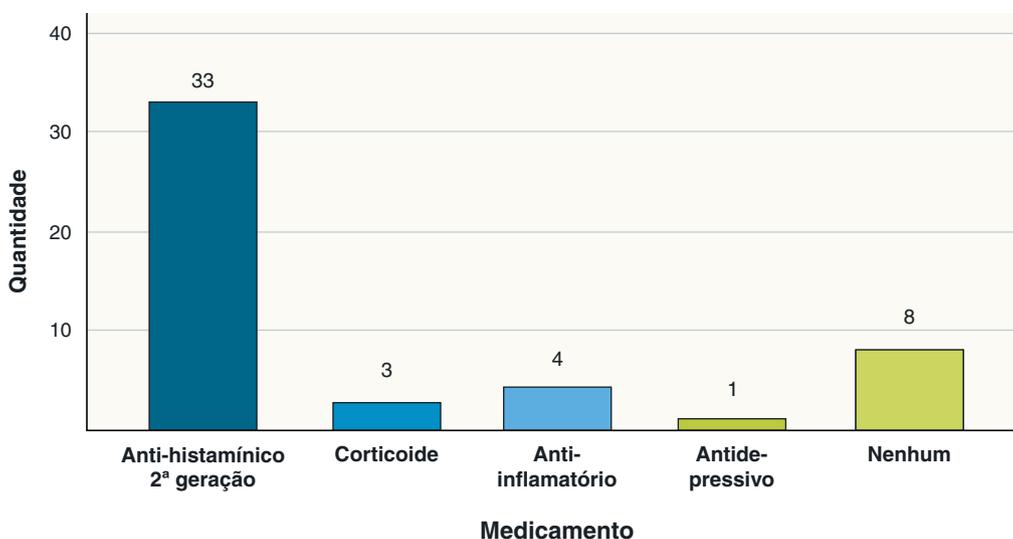
A UCE é uma doença de elevada morbidade, causada por distúrbios autoimunes, com períodos de piora e remissão, cuja agudização pode durar anos.

O perfil dos pacientes acometidos pela doença é composto em sua maioria por mulheres jovens, em idade produtiva, que demoraram até 10 anos para obter o diagnóstico de UCE, com consequente diminuição na qualidade de vida neste período e piora na produtividade. Em muitos casos, estes pacientes não são responsivos aos tratamentos usuais de primeira e segunda linha.

Este estudo demonstrou que o omalizumabe, terceira linha terapêutica para a UCE, foi eficaz no controle dos sintomas dos pacientes, alguns já na administração da primeira dose, com redução do uso de anti-histamínicos. Em vista disso, este imunobiológico diminuiu a automedicação, os usos indevidos de outras drogas e os custos com a saúde, como idas frequentes em pronto atendimentos e outras consultas especializadas.

### Referências

1. Costa AC, Campina S, Andrade P, Filipe P, Guilherme A, Gonçalo M. Urticária crônica - do Diagnóstico ao Tratamento. Revista SPDV. 2016;74(4):315-25.
2. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticaria - EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. Allergy. 2009;64(12):1715-21.



**Figura 1**  
Medicamentos associados ao uso de omalizumabe

3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The AACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(3):1393-414.
4. Valle SOR, Motta AB, Amaral CSF, Ensina LFC, Mallozi MC, Spengler MGMT, et al. O que há de novo na urticária crônica espontânea? *Braz J Allergy Immunol*. 2016;4(1):9-25.
5. Viegas LP, Ferreira MB, Kaplan AB. The maddening itch: an approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(1):1-5.
6. Ferreira BR, Ribeiro MI, Gonçalves M. Ciclosporina no Tratamento da Urticária Crônica Espontânea na Era do Omalizumab. *Revista SPDV*. 2018;76(2):157-64.
7. Barbosa AM, Araújo FM, Vieira L. Eficácia, segurança e custo-efetividade do omalizumabe para urticária crônica espontânea em pacientes maiores de 12 anos refratários aos anti-histamínicos: revisão rápida de evidências. *Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás*. 2019;5(2):64-82.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo [internet]. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/arquivos/lista\\_conformidade\\_2021\\_03\\_v2.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_03_v2.pdf). Acessado em: 17/03/2021.
9. Ozlem S, Bahali AG, Onsun N. The effect of at least 1-year use of omalizumab without interruption on relapse in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatologic therapy*. 2020;33(6):1-5.
10. Souza DL, Muniz JP, Sakae TM, Menezes MM. Efetividade da administração de omalizumabe para tratamento de pacientes com urticária crônica espontânea. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2019;51(6):81-6.
11. Valente C, Rosmaninho I. Prurido crônico - da etiologia ao tratamento. *Rev Port Imunoalergologia*. 2019;27(3):219-32.
12. Ferraro MF, Arruda LK, Maia LSM, Moreno AS. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2014;1(1):6-20.
13. Duarte PP. Urticária crônica: experiência de consulta nos CHUC [dissertação]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2014.
14. Vieira HAS. Avaliação da relação entre a gravidade da urticária crônica e o impacto na qualidade de vida (tese). Florianópolis: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina; 2021.
15. Farril-Romanillos PMO, Álvarez-Chávez FE, Xichihua-García JJ. Thyroid disorders in spontaneous chronic urticaria. *Rev Alerg Méx*. 2019;66(4):403-8.
16. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev*. 2003;2(2):69-72.
17. Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(4):1-6.
18. Arruda LKP, Juliana AS, Mendonça TN, Melo JML, Ferriani MPL. Mecanismo de ação da terapia com omalizumabe na urticária crônica espontânea: há um papel para autoimunidade? *Arq Asma Alerg Imunol*. 2016;1(4):1-8.
19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2022. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
20. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bratra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opinion Biol Ther*. 2013;13(9):1225-8.
21. Buyukozturk S, Gelincik A, Demirturk M, Kocaturk E, Colakoglu B, Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: A real life survey. *Dermatol J*. 2012;39(5):439-42.
22. Ensina LF, Valle SOR, Juliani AP, Galeane M, Santos RV, Arruda LK, et al. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: a Brazilian Real-Life Experience. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(1):121-4.
23. Su O, Bahali AG, Onsun N. O efeito de pelo menos 1 ano de uso de omalizumabe sem interrupção na recidiva em pacientes com urticária crônica espontânea. *Dermatologic therapy*. 2020;33(6).
24. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Diário oficial da república federativa do Brasil [internet]. Brasília (DF):MS; 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Diário oficial da república federativa do Brasil [internet]. Brasília (DF): MS; 2016. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>.

---

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

Correspondência:  
Laura Maria Girardello  
E-mail: [lauramgirardello@gmail.com](mailto:lauramgirardello@gmail.com)



# Doença granulomatosa crônica: características clínicas, seguimento e terapêutica de cinco pacientes pediátricos

*Chronic granulomatous disease: clinical characteristics, follow-up, and therapy of 5 pediatric patients*

Karina Mescouto de Melo<sup>1</sup>, Ludmila Gonçalves Ribeiro<sup>1</sup>, Claudia França Cavalcante Valente<sup>1</sup>, Carmem Maria Sales Bonfim<sup>2</sup>, Antonio Condino-Neto<sup>3</sup>, Shirley Claudino Pereira Couto<sup>4</sup>, Maria Imaculada Muniz-Junqueira<sup>4</sup>, Simone Castro Resende Franco<sup>5</sup>, Thalita Dias<sup>6</sup>, Fabíola Scancetti Tavares<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A doença granulomatosa crônica (DGC) é caracterizada por um defeito na capacidade microbicida das células fagocíticas (monócitos e neutrófilos), com alta mortalidade se não diagnosticada precocemente. Os pacientes apresentam infecções recorrentes ou graves, suscetibilidade a granulomas em órgãos profundos, doenças autoimunes e doença inflamatória intestinal. **Objetivo e Método:** Relato de aspectos clínicos e do tratamento de cinco pacientes com doença granulomatosa crônica. **Resultados:** Cinco pacientes, três meninos, medianas de idade no início dos sintomas e diagnóstico de 8 meses e 48 meses, respectivamente, foram estudados por um período de 10 anos. Pneumonia (5/5) e doença micobacteriana (3/5) foram as manifestações iniciais mais comuns. Alterações pulmonares foram observadas em todos os casos. Mutações nos genes *CYBB* e *NCF1* foram identificadas em três casos. Antibioticoprofilaxia foi instituída em todos os pacientes e três foram submetidos ao transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCH), aos 7, 18 e 19 anos e com sobrevida atual entre 4 a 5 anos. **Conclusão:** O monitoramento cuidadoso de infecções graves com tratamento imediato foi crucial para a sobrevivência. O TCH, mesmo ao final da adolescência, promoveu a cura da DGC em três pacientes.

**Descritores:** Doença granulomatosa crônica, fagócitos, NADPH oxidases, transplante de medula óssea

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic granulomatous disease (CGD) is characterized by a defective microbicidal capacity of phagocytic cells (monocytes and neutrophils) with high mortality if not early diagnosed. Patients have recurrent or severe infections and are susceptible to granulomas in visceral organs, autoimmune diseases, and inflammatory bowel diseases. **Objective and Method:** To report the clinical features and treatment of 5 patients with CGD. **Results:** Five patients, 3 boys, with median ages at symptom onset and diagnosis of 8 months and 48 months, respectively, were followed for 10 years. Pneumonia (5/5) and mycobacterial disease (3/5) were the most common initial manifestations. Pulmonary changes were observed in all cases. Mutations in the *CYBB* and *NCF1* genes were identified in 3 cases. All patients received antibiotic prophylaxis. Three patients underwent a hematopoietic stem cell transplant (HSCT) at 7, 18, and 19 years, with current survival of 4 to 5 years. **Conclusion:** Careful monitoring for severe infection with prompt treatment was crucial for survival. Even though HSCT was performed in late adolescence, it promoted the cure of CGD in 3 patients.

**Keywords:** Chronic granulomatous disease, phagocyte, NADPH oxidases, bone marrow transplantation.

1. Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
2. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Serviço de transplante de Medula Óssea - Curitiba, PR, Brasil.
3. Universidade de São Paulo, Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas - São Paulo, SP, Brasil.
4. Universidade de Brasília, Laboratório de Imunologia Celular, Faculdade de Medicina - Brasília, DF, Brasil.
5. Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Serviço de Onco-hematologia - Brasília, DF, Brasil.
6. Hospital de Base do Distrito Federal Brasília, Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.

Submetido em: 02/08/2023, aceito em: 24/08/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):267-72.

## Introdução

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma imunodeficiência primária (IDP) ou erro inato da imunidade (EII) grave, caracterizada por defeito na função microbicida das células fagocíticas (neutrófilos e monócitos)<sup>1,2</sup>. A DGC tem incidência estimada em 1:200.000 nascidos vivos<sup>2</sup>. O início dos sintomas ocorre nos primeiros anos de vida, com infecções graves em pele, trato respiratório, linfonodo, fígado e ossos, além de suscetibilidade a granulomas em órgãos profundos e doenças autoimunes<sup>2-4</sup>.

A DGC é causada por mutações em um dos genes que codificam as proteínas do complexo enzimático nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH) oxidase nas células fagocíticas. O gene *CYBB*, que codifica a proteína gp91phox, causa a DGC ligada ao cromossomo X e representa aproximadamente 70% dos casos<sup>1,2</sup>. Há ainda as formas autossômicas recessivas, decorrentes de mutações nos genes *NCF1*, *NCF2*, *CYBA*, *NCF4* e *CYBC1*<sup>1,3</sup>.

Os critérios diagnósticos incluem: (I) critérios clínicos: infecção grave por bactérias e/ou fungos (abscessos, osteomielite, linfadenite), pneumonia recorrente, linfadenopatia e/ou hepatomegalia e/ou esplenomegalia, granulomas obstrutivos/difusos (trato gastrointestinal ou urogenital), e manifestações inflamatórias crônicas (colite, abscesso hepático e formação de fístula)<sup>4</sup>; (II) critérios laboratoriais: (a) alteração em dois testes de oxidação de células fagocíticas, pelo nitroblue-tetrazolium (NBT) por microscopia ótica ou di-hidrorodamina (DHR) por citometria de fluxo<sup>2,4</sup>, ou (b) identificação de mutação em um dos genes associados à DGC<sup>1-3</sup>. Para o diagnóstico definitivo é necessário pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial<sup>4</sup>.

A profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim (5 mg/kg/dia de trimetoprim) e itraconazol 100 mg ao dia para pacientes < 13 anos ou < 50 kg; 200 mg diariamente para aqueles ≥ 13 anos ou ≥ 50 kg, é o tratamento convencional para DGC<sup>2,3</sup>. No entanto, o transplante de células hematopoiéticas (TCH) é o único tratamento curativo<sup>2,3</sup>. Há poucos dados disponíveis sobre TCH na DGC em nosso país<sup>5,6</sup>. Neste estudo descrevemos o seguimento clínico de dez anos de cinco casos pediátricos, destacando o TCH como terapêutica bem-sucedida em três casos.

## Descrição

Cinco pacientes com DGC acompanhados em serviço de imunologia de hospital pediátrico terciário

do Distrito Federal foram estudados. Os dados foram coletados de prontuários dos pacientes e compreende o período de 2011 a 2021. Os exames confirmatórios foram realizados em cooperação com os laboratórios de Imunologia Celular da Universidade Brasília (UNB), no caso do teste NBT; e laboratório de Imunologia Humana da Universidade de São Paulo, para os testes de DHR e análise genética. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa /Plataforma Brasil.

## Características clínicas

Três pacientes são meninos (60%), com medianas de idade no início dos sintomas e diagnóstico de 8 e 48 meses, respectivamente. Pneumonia grave foi a principal manifestação clínica inicial da doença, observada em todos os casos. Uma criança (P-1) tinha histórico de óbitos precoces na família, dois tios maternos, cinco primos maternos e um irmão por pneumonia (Tabela 1). Uma paciente (P-3) foi encaminhada do serviço de onco-hematologia devido a quadro de anemia hemolítica autoimune associada a pneumonia grave.

Todos os pacientes necessitaram de internação hospitalar devido a quadro de infecção antes do diagnóstico. Todos os pacientes estão vivos.

## Exames complementares laboratoriais

Na avaliação inicial do sistema imune, foi observada hipergamaglobulinemia<sup>7</sup> em 4/5 pacientes. Houve aumento no número de linfócitos T CD3+ em dois pacientes (P-1 e P-3) e todos apresentaram diminuição do número absoluto de células *natural killer* (NK)<sup>8</sup> (Tabela 1). Os testes para avaliação da capacidade microbicida dos neutrófilos (NBT ou DHR) e/ou sequenciamento genético foram feitos para a confirmação da doença em todos os pacientes (Tabela 1). Dois pacientes apresentaram as seguintes mutações no gene *CYBB*: c.951T>A, no éxon 8 em P-1 e, c271c>T no éxon 3 em P-4, configurando a DGC ligada ao X. Uma paciente (P-3) apresentou a forma autossômica recessiva, com a mutação c.75\_76delGT no éxon 2 do gene *NCF1*.

## Exames radiológicos complementares

Avaliação de seqüela pulmonar com tomografia computadorizada (TC) de tórax foi realizada em todos os pacientes ao diagnóstico, e posteriormente a cada dois anos. Todos os pacientes apresentavam alterações no exame, destes, 3/5 desde o diagnóstico:

**Tabela 1**

Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com doença granulomatosa crônica atendidos em hospital pediátrico do Distrito Federal, Brasil

Paciente	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
Gênero	M	F	F	M	M
Idade atual (anos)	22	21	11	23	21
Consanguinidade	Não	Não	Sim	Não	Não
Histórico familiar	Sim	Não	Não	Não	Não
ID início (dias/meses)	18 meses	8 meses	23 dias	4 dias	12 meses
Idade DX (meses)	48 meses	96 meses	36 meses	9 meses	228 meses
Quadro clínico inicial	PNM	PNM, TB, sepsse, meningite fúngica	ITU, PNM+DP AHAI	BCGíte, ITU, PNM	PNM, TB inestinal
Quadro clínico seguimento	TB, Abscesso Granuloma esofágico, PNM fúngica	Osteomielite	PNM +DP Abscesso cutâneo PNM fúngica	Abscesso cutâneo PNM Granuloma pulmonar	Aftas orais BOOP
Microrganismo	Gram positivo <i>Neisseria spp.</i>	<i>C. albicans</i> Zigomiceto <i>Aspergillus sp.</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>B. cepacea</i>	<i>Enterobacter</i> <i>S. aureus</i> <i>E.coli</i> <i>C. albicans</i>	NI
Leucócito / $\mu$ L	18200	5500	10400	6300	9500
Linfócito / $\mu$ L	6734	1300 ↓	6400	2268	2565
Neutrófilo/ $\mu$ L	10010	3600	2500	3213	5510
IgG (mg/dL)	1020	2290 ↑	1510 ↑	1043 ↑	1640 ↑
IgM (mg/dL)	161 ↑	286 ↑	286 ↑	82	146
IgA (mg/dL)	332 ↑	357 ↑	277 ↑	226	641 ↑
IgE (mg/dL)	3.7	2240 ↑	26.3	410	274
CD3+/ $\mu$ L	2217 ↑	1009 ↓	2849	1083 ↓	ND
CD4+/ $\mu$ L	966	512 ↓	1406	560 ↓	494
CD8+/ $\mu$ L	1209 ↑	560	1226	464	227 ↓
CD19+/ $\mu$ L	179	16 ↓	188 ↓	260 ↓	121 ↓
CD56+/ $\mu$ L	131 ↓	48 ↓	14 ↓	125 ↓	28 ↓
Teste funcional	NBT + DHR	NBT + DHR	NBT + DHR	NBT	DHR
Gene alterado	<i>CYBB</i>	–	<i>NCF1</i>	<i>CYBB</i>	–

TB = tuberculose, PNM = pneumonia, NBT = nitroblue tetratozolium, DHR = teste de oxidação da di-hidrorrodamina, DX = diagnóstico, DP = derrame pleural, NI = não isolado, ITU = Infecção de trato urinário, BOOP = bronquiolite obliterante com pneumonia organizante, ↑ e ↓ = valores acima ou abaixo do padrão de referência para a população brasileira<sup>7,8</sup>.

atelectasia (P-1) e pneumonia (P-2 e P-3). Nas imagens radiológicas mais recentes foram observadas: bronquiolite obliterante (P-1 e P-5), bronquiectasias (P-2 e P-3), imagem em vidro fosco (P-1, P-3 e P-4) e nódulos pulmonares (P-1 e P-4).

### Seguimento e terapêutica

A profilaxia com SMZ-TMP e antifúngico como preconizado<sup>2</sup> foi estabelecida em todos os pacientes. O itraconazol foi o antifúngico de escolha. Cetoconazol e fluconazol foram utilizados inicialmente em dois pacientes (P-1 e P-2) e substituídos posteriormente pelo itraconazol. Anfotericina B lipossomal e voriconazol foram prescritos para tratamentos específicos de fungemia disseminada e pneumonia fúngica em dois pacientes (P-1 e P-2) (Tabela 1). O Interferon-gama foi utilizado em dois pacientes (P-1 e P-4). Todos os pacientes apresentaram algum quadro infeccioso no seguimento, com necessidade de intervenção terapêutica precoce.

Três pacientes, com defeito genético confirmado e quadro clínico mais grave (P-1, P-3 e P-4) foram submetidos ao TCH no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com idades entre 7 a 19 anos (Tabela 2). A sobrevida atual pós-TCH é de: 4 anos e 4 meses (P-1), 4 anos e 11 meses

**Tabela 2**

Pacientes com doença granulomatosa crônica (DGC) submetidos a transplante de células hematopoiéticas (TCH)

Paciente	P-1	P-3	P-4
Gênero	M	F	M
Idade TCH (anos)	19	7	18
Tipo de doador e compatibilidade	Haploidêmico, Compatível 5/10	Não aparentado, Compatível 10/10	Não aparentado, Compatível 10/10
Fonte de células	CTSP	MO	MO
Condicionamento	BU+FLU+ATG+ICT 200 rads	BU+FLU+ATG	BU+FLU+ATG
Profilaxia DECH	CY-pós+SIR+MMF	CSA +MTX	CSA+MTX
Complicações pós-TCH	DECH aguda em pele e fígado grau II	DECH aguda em pele, reativação do CMV e HAS	Falha do enxerto/retransplante
Tempo pós-TCH	4a4m	4a11m	5a
Situação atual	Vivo, 100% de células do doador, clinicamente estável. Sem imunossupressor. Asma	Vivo, 100% de células do doador. Sem imunossupressor. Bronquiolite obliterante. AHAI pré-TMO assintomática	Vivo, 100% de células do doador, clinicamente assintomático. Sem imunossupressor

CTSP = célula tronco de sangue periférico, MO = medula óssea, BU = bussulfan, FLU = fludarabina, ATG = globulina antitímocita, CY = ciclofosfamida, ICT = irradiação corporal total (ICT), SIR = sirolimus, MMF = micofenolato mofetila, CMV = citomegalovírus, HAS = hipertensão arterial sistêmica, CSA = ciclosporina, MTX = metotrexato, AHAI = anemia hemolítica autoimune.

(P-3) e 5 anos (P-4), com pega completa do enxerto e sem medicações imunossupressoras. Um dos pacientes apresentou uma rejeição tardia e foi submetido a um segundo transplante com sucesso. Todos os pacientes têm teste DHR normal pós-TCH.

## Discussão

A prevalência da DGC é estimada em 1:200.000<sup>2,3</sup>, porém em nosso país ainda é desconhecida. Oliveira-Junior e cols. descrevem uma casuística de 71 casos de DGC na América Latina, com 39% de pacientes brasileiros<sup>9</sup>, um reduzido número de diagnósticos ao se considerar o tamanho da população brasileira e a estatística internacional. No presente estudo foram incluídos cinco pacientes com DGC, a maior parte do sexo masculino e com início dos sintomas no primeiro ano de vida, porém com diagnóstico por volta dos 4 anos de idade. Este dado é relevante, uma vez que a DGC cursa com infecções graves e muitas vezes fatais, ou sequelas que podem comprometer diversos órgãos, em especial o pulmão, em uma fase precoce da vida. Acredita-se que o atraso no diagnóstico possa estar relacionado à dificuldade de acesso dos pacientes a profissionais com conhecimento sobre as manifestações clínicas de EII, tal como observado por Dantas e cols. ao avaliar o conhecimento de médicos sobre os sinais de alerta de imunodeficiência congênita<sup>12</sup>.

Todos os pacientes apresentaram infecções do trato respiratório, alguns com manifestações graves, como presença de derrame pleural e pneumonia fúngica. A disseminação da infecção fúngica para outros órgãos, principalmente por fungos da espécie *Aspergillus sp.*, tem alta taxa de mortalidade e é frequente nos pacientes com DGC<sup>2,10</sup>. Neste estudo, entretanto, a espécie *C. albicans* foi a mais comum, o que pode estar relacionado às características dos pacientes, ou dificuldades técnicas para isolamento de outros fungos. Não houve nenhum caso de abscesso hepático, comumente descrito em pacientes com DGC<sup>2,3</sup>. Por outro lado, houve isolamento de *E. coli* e *Enterobacter sp.*, pouco comuns na DGC.

A infecção por micobactérias, seja *M. tuberculosis* causando a tuberculose (TB) ou *M. bovis* inoculado pela vacina BGC, fazem parte do espectro clínico da DGC nos países onde a tuberculose é endêmica, como observado neste estudo<sup>9,11</sup>. A reação adversa grave à BCG é uma manifestação clínica precoce também de outros EII, como a imunodeficiência combinada grave (SCID)<sup>9,13</sup>, e em países onde a vacina

é obrigatória, como o Brasil, tem grande impacto na sobrevida dos pacientes. Desta forma, tem sido proposto postergar a vacina até que defeitos graves do sistema imune possam ser excluídos<sup>9,11,13</sup>. As alterações pulmonares observadas na TC de tórax geralmente decorrem das diversas pneumonias pré-diagnóstico, bem como de processo inflamatório crônico e podem ter influência na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes<sup>2,3</sup>. Manifestações gastrintestinais observadas em alguns pacientes, tais como granuloma esofágico, são comuns, entretanto não houve casos de colite, divergindo de outros estudos, onde o cólon é frequentemente comprometido<sup>2,3,10</sup>.

Todos os pacientes receberam profilaxia com SMZ-TMP associado a antifúngico, sem efeitos adversos relevantes. A profilaxia com SMZ-TMP é bem estabelecida há mais de 40 anos, com boa efetividade na redução das infecções<sup>2,3</sup>. A partir da década de 1990, os antifúngicos, em especial o itraconazol, passaram a fazer parte do arsenal terapêutico da DGC, reduzindo consideravelmente óbitos por pneumonia fúngica<sup>2,14</sup>.

Três pacientes foram submetidos ao TCH. Estudos sobre TCH para DGC ainda são escassos em nosso país<sup>5,6</sup>. Há estudos que relatam a indicação de TCH para todos os pacientes com DGC mal controlada e para aqueles com morbidade significativa, como infecções recorrentes com risco de vida e doença pulmonar progressiva<sup>14</sup>. A sobrevida pós-TCH na DGC tem aumentado devido a vários fatores, como condicionamento com toxicidade reduzida, melhor seleção da fonte de células e doadores, além de avanços na terapia antimicrobiana e menor idade no momento do TCH<sup>6,14,15</sup>. No entanto, ainda é considerado um procedimento de alto risco associado a morbidade significativa e desfecho fatal, especialmente para pacientes com menos de 14 anos de idade<sup>14,15</sup>. Entre os pacientes transplantados, dois deles eram adolescentes, com várias comorbidades e alto risco de complicações precoces e de longo prazo. Eles receberam um regime de condicionamento de toxicidade reduzida, com pega do enxerto bem-sucedida. Dois tiveram DECH leve, controlados com uso de corticosteroides e estão sem imunossupressão. O outro paciente desenvolveu uma falha secundária do enxerto que foi resolvida com sucesso após um segundo transplante. Este paciente também está vivo e clinicamente estável após mais de 4 anos do transplante.

## Conclusão

A DGC é uma doença grave com início dos sintomas na infância, desta forma, a suspeita diagnóstica e a intervenção terapêutica precoce aumentam a sobrevida dos pacientes. O monitoramento cuidadoso de infecções graves e tratamento imediato são cruciais para a sobrevivência dos pacientes com DGC em longo prazo. Além disso, sugere-se avaliação de alteração pulmonar periódica em todos os casos da doença. Finalmente, O TCH é um tratamento viável para pacientes com DGC no Brasil, mesmo no final da adolescência.

## Referências

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Clin Immunol*. 2020;40:24-64.
2. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther*. 2017;34(12):2543-57.
3. Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Feb;27(1):89-99, viii.
4. ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID [internet]. Disponível em: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>.
5. Fernandes JF, Kerbauy FR, Ribeiro AAF, Kutner JM, Camargo LFA, A Stape, et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em crianças com imunodeficiências primárias: a experiência do Hospital Israelita Albert Einstein. *Einstein*. 2011 Apr 1;9(2 Pt 1):140-4.
6. Fernandes JF, Nichele S, Arcuri LJ, Ribeiro L, Zamperlini-Netto G, Loth G, et al. Outcomes after Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Oct;26(10):1923-9.
7. Fujimura MD. Níveis séricos das subclasses de IgG em crianças normais e nefróticas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1991.
8. Moraes-Pinto MI, Ono E, Santos-Valente EC, Almeida LC, Andrade PR, Dinelli MI, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(8):989-98.
9. Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PV, Schimke L, et al. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Dec;62(12):2101-7.
10. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic Granulomatous Disease: the European experience. *PLoS One*. 2009;4(4):e5234.
11. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira Jr E, et al. Mycobacterial disease in patients with Chronic Granulomatous Disease: a retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):241-248.e3.
12. Dantas EO, Aranda CS, Nobre FA, Fahl K, Mazzucchelli JTL, Felix E, Friedlander-Del Nero DL, et al. Conhecimento médico sobre as imunodeficiências primárias na cidade de São Paulo, Brasil. *Einstein*. 2013;11(4):479-85.
13. Mazzucchelli JTL, Bonfim C, Castro G, Condino-Neto A, Costa NMX, Cunha L. Severe Combined Immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-Associated complications. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):184-91.
14. Segal BH, Veys P, Malech H, Cowan MJ. Chronic granulomatous disease: lessons from a rare disorder. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Jan;17(1 Suppl):S123-31.
15. Connelly JA, Marsh R, Parikh S, Talano JA. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Chronic Granulomatous Disease: controversies and state of the art. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 May 9;7 (Suppl 1):S31-S39.

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

Correspondência:  
Karina Mescouto de Melo  
E-mai: karinamescouto@gmail.com

# Efeitos do isolamento social pela pandemia por COVID-19 na rinite infantil

*Effects of social distancing during the COVID-19 pandemic on childhood rhinitis*

Giovanna Zatelli Schreiner<sup>1</sup>, Julie Sarandy Nascimento<sup>1</sup>, Laura Maria Lacerda Araujo<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução e objetivo:** Devido à pandemia do novo coronavírus, as crianças passaram a ficar mais tempo em casa, e essa mudança implicou diretamente nas manifestações de diversas doenças, inclusive da rinite. A rinite é a inflamação da mucosa causada, principalmente, por alérgenos, ocasionando sintomas como rinorreia, espirros, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, prurido nasal e ocular. O objetivo deste estudo é avaliar as consequências do isolamento social nas crianças com rinite, a fim de compreender a modificação da doença nesse período. **Métodos:** O estudo é observacional transversal, com dados obtidos através de um questionário eletrônico, para pais e/ou responsáveis de crianças entre 5 e 12 anos. **Resultados:** No total de 116 respostas, 51,7% das crianças eram do sexo masculino, e a mediana de idade foi de 8,5 anos. Em relação à rinite, em 81% dos casos foi relatado melhora ou manutenção do quadro durante o período de isolamento social. Em um quarto da amostra houve piora na qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas com maior piora foram espirros e prurido nasal, e o sintoma com maior melhora foi a rinorreia. Os desencadeantes de sintomas mais frequentes foram animais domésticos, tapetes e perfumes. O uso de medicamentos foi relatado em 59,4% dos casos, sendo que em 32,7% não houve prescrição médica. **Conclusão:** Os resultados encontrados evidenciaram que o isolamento social teve um impacto positivo em relação às manifestações clínicas da rinite na população estudada.

**Descritores:** Rinite alérgica, isolamento social, qualidade de vida, pediatria, criança.

## Introdução

A pandemia do novo coronavírus, iniciada em março de 2020, provocou um período de isolamento social que gerou uma série de mudanças na rotina

## ABSTRACT

**Introduction and objective:** The COVID-19 pandemic required children to spend more time at home, and this change had a direct impact on the manifestations of various diseases, including rhinitis. Rhinitis is inflammation of the nasal mucosa caused mainly by exposure to allergens, resulting in symptoms such as rhinorrhea, sneezing, nasal obstruction, conjunctival hyperemia, and itchy eyes and nose. This study aimed to evaluate the consequences of social distancing in children with rhinitis in order to understand the changes in the disease pattern during the pandemic. **Methods:** We conducted a cross-sectional observational study with data obtained through an electronic questionnaire answered by parents and/or guardians of children aged 5 to 12 years. **Results:** From a total of 116 responses, 51.7% of children were male with a median age of 8.5 years. In 81% of cases, rhinitis symptoms improved or remained unchanged during the period of social distancing. In a quarter of the sample, there was a worsening of patients' quality of life. The symptoms with the greatest worsening were sneezing and nasal itching, and the symptom with the greatest improvement was rhinorrhea. The most frequent symptom triggers were pets, carpets, and perfumes. Medication use was reported in 59.4% of cases, with the use of over-the-counter medications in 32.7% of them. **Conclusion:** The results showed that social distancing had a positive impact on the clinical manifestations of rhinitis in the study population.

**Keywords:** Allergic rhinitis, social distancing, quality of life, pediatrics, child.

das crianças, as quais passaram a ficar muito mais tempo em casa. Essas modificações implicaram diretamente na manifestação de diversas doenças crônicas, como a rinite<sup>1,2</sup>.

1. Universidade Positivo - Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 15/02/2022, aceito em: 26/08/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):273-83.

Sabe-se que existem diversos subtipos de rinite. Entretanto, no geral, a rinite é caracterizada pela inflamação da mucosa nasal provocada, principalmente, pelo contato com alérgenos. Entretanto, suas crises podem ser desencadeadas por outros fatores, como mudanças climáticas, contato com vírus respiratórios, agentes irritantes (odores fortes e fumaça de cigarro) e estresse<sup>1</sup>. Entre seus principais sintomas estão rinorreia, espirros, obstrução nasal, prurido nasal e ocular e hiperemia conjuntival<sup>1,2</sup>.

Com a propagação do novo coronavírus no Brasil, tornou-se necessária a adoção de medidas a fim de evitar o aumento no número de casos. Diante disso, o isolamento social passou a fazer parte da vida das crianças. Dessa forma, essas que antes passavam até 2/3 do dia na escola e em outras atividades, passaram a ficar apenas em casa<sup>3</sup>.

As mudanças trazidas por esse novo cenário, seja em relação ao estresse econômico, acesso aos serviços de saúde ou fechamento das escolas, impactaram diretamente na qualidade de vida da população pediátrica. E aquelas que apresentam doenças crônicas, foram ainda mais prejudicadas<sup>4</sup>.

À luz do exposto, as crianças que estão mais tempo em casa podem ter mais contato com alérgenos domiciliares como ácaros da poeira, epitélios de animais domésticos e mofo, favorecendo crises de rinite nos indivíduos sensibilizados. Além disso, o estresse, que esteve diretamente relacionado à mudança na rotina, uma vez que as crianças foram privadas de encontrar colegas, irem à escola ou parquinhos, é um fator de piora da doença<sup>1</sup>. Além disso, muitas crianças com transtornos mentais tiveram seus tratamentos interrompidos devido ao *lockdown*, como visto no Reino Unido, onde cerca de 26% das crianças com doenças mentais prévias tiveram o acesso a suporte psicológico interrompido durante este período. Em estudo brasileiro, a taxa de ansiedade nas crianças variou de 19,4% a 21,8%<sup>5</sup>. Tais fatos sugerem um mau controle de estresse nas crianças, ao redor do mundo e no Brasil, o que pode impactar negativamente em outras doenças preexistentes<sup>4</sup>.

Em meio a um cenário tão atípico, foram observados diferentes comportamentos de pais e responsáveis frente à condução de doenças crônicas, como a rinite nos seus filhos. Sabe-se que essa doença, quando tratada erroneamente ou não tratada, acarreta em diminuição da qualidade de vida, com repercussões no sono, desempenho acadêmico e aprendizado das crianças, causando irritabilidade e frustração<sup>6</sup>. Existem famílias que estão sendo mais rigorosas em

relação ao tratamento, seja medicamentoso ou controle ambiental, visto que passando maior tempo em casa, atentaram-se mais às questões domésticas. Por outro lado, existem aqueles que, por medo do coronavírus, não procuram atendimento médico pediátrico para avaliar a situação atual da criança, prejudicando, assim, o controle adequado da doença<sup>4</sup>.

Segundo a OMS, “a saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não consiste apenas na ausência de doença ou de enfermidade”<sup>7</sup>. Dessa forma, entender a influência que o cenário pandêmico e consequente isolamento social implicaram na vida das crianças com doenças crônicas é de suma importância. Assim, o objetivo do trabalho foi avaliar as consequências e comparar os sintomas do isolamento social nas crianças com qualquer tipo de rinite, que, durante a pandemia, passaram a permanecer tempo maior em casa expostos à alérgenos domésticos e, conseqüentemente, com menos infecções de vias aéreas superiores (IVAS)<sup>4</sup>.

## Métodos

O presente estudo é do tipo observacional e transversal, realizado a partir de dados obtidos mediante aplicação de questionário eletrônico na plataforma Google Formulários. O mesmo continha perguntas elaboradas pelas pesquisadoras, baseadas em questionários validados para estudo da rinite e qualidade de vida na população pediátrica. Foi divulgado em plataformas virtuais e grupos sociais obtendo um total de 194 respostas.

Este trabalho foi aprovado no respectivo Comitê de Ética (CAAE 44788921.4.0000.0093. Número de Parecer 4.642.694).

Participaram da pesquisa 116 pais ou responsáveis por crianças de 5 a 12 anos, que passaram por período de isolamento social devido à pandemia por COVID-19 e que assinalaram no questionário a resposta “Sim” para a questão “Seu filho já possuiu diagnóstico de rinite feito por um profissional da saúde?”, apontando aos pesquisadores um forte indicativo da presença de rinite. Foram excluídos da pesquisa 78 questionários cuja pergunta foi preenchida com “não”, enquadrando o participante em menor probabilidade de real diagnóstico de rinite.

## O questionário

A sequência de perguntas do estudo (Figura 1) foi elaborada com base nos questionários valida-

dos para avaliar a qualidade de vida das crianças – KIDSCREEN<sup>8</sup>, e também a avaliação da doença: RCAT<sup>9</sup>, CARATkids<sup>10</sup> e ISAAC Questionnaire com módulo de rinite<sup>11</sup>. Apesar de não existir um questionário que contemplasse especificamente a faixa etária entre 5-12 anos, os autores realizaram adaptações para formular perguntas que pudessem ser respondidas pelos pais, objetivando um claro entendimento e a maior inclusão de idades.

O formulário inicia com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, em seguida, há duas seções: a primeira busca saber se a criança já teve diagnóstico médico de rinite. Em caso de concordância, o responsável é encaminhado para a seção 2, com perguntas avaliando a condição da doença e a qualidade de vida da criança. O objetivo das questões foi compreender o perfil das crianças de acordo com sexo e idade. Também, estabelecer uma relação da rinite associada à asma e dermatite atópica através de questionamento direto sobre presença de diagnóstico prévio destas, visto que a tríade atópica pode influenciar negativamente no controle da doença<sup>12</sup>. Procurou-se saber sobre a realização de testes alérgicos e seu resultado. A seguir, uma série de questões comparando os sintomas antes e durante o isolamento social, com as seguintes opções de marcação: melhora, piora ou manutenção do padrão. Foram questionados sobre 7 sintomas referentes à rinoconjuntivite alérgica<sup>1</sup>: obstrução nasal, secreção nasal, prurido nasal, espirros, prurido ocular, lacrimejamento e hiperemia conjuntival. Adicionalmente, a respeito da procura por atendimento médico devido aos sintomas da rinite e em qual modalidade foi realizada (emergência, teleconsulta, rotina), além do uso de medicações (tipo e quantidade em relação ao período anterior ao isolamento social). Sobre qualidade de vida, havia questões que englobavam 5 aspectos de mudança em relação ao período pré-isolamento social: sono, alimentação, envolvimento com tarefas escolares, atividades físicas/brincadeiras e padrão de estresse (irritabilidade, ansiedade, tristeza e alteração do humor). Questionou-se sobre exposição aos principais alérgenos e irritantes domésticos que são possíveis desencadeantes de sintomas na rinite alérgica nesta amostra: poeiras; fumaça de cigarro; tapetes, cortinas, cobertores e roupas de inverno (lã); animais domésticos (cachorro, gato e roedores); ar-condicionado; mofo; polens (jardins e plantas); perfumes, materiais de limpeza e aromatizadores de roupas e de ambiente.

Para análise final, utilizou-se como critério de “piora do padrão geral da doença” a piora em pelo menos 3 dos 7 sintomas ou 2 dos 7 sintomas em adição à necessidade de atendimento médico por esse motivo. Caso apresentasse melhora em pelo menos 3 dos 7 sintomas considerou-se como “melhora do padrão geral da doença”. Nos casos de empate: 3 sintomas com piora, 3 com melhora e 1 neutro, considerou-se a necessidade de atendimento médico por conta dos sintomas da rinite: crianças que precisaram de atendimento foram consideradas como “piora no padrão da doença”, as que não precisaram foram consideradas “melhora no padrão da doença”. Caso não houvesse nenhum desses critérios, considerou-se como “manutenção do padrão da doença”.

Além disso, considerou-se como “piora geral da qualidade de vida” se a criança apresentasse piora em pelo menos duas das cinco variáveis citadas. Caso apresentasse melhora em pelo menos duas das cinco variáveis, considerou-se como “melhora do padrão geral da qualidade de vida”. Nos casos de empate, melhora em duas variáveis, piora em duas variáveis e neutro em uma variável, foi considerado “piora no padrão de qualidade de vida”. Caso não houvesse nenhum desses critérios, considerou-se como “manutenção do padrão da qualidade de vida”.

Os dados foram coletados e armazenados em uma planilha do Microsoft Excel. Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram aplicados para avaliação da normalidade dos dados quantitativos através do *software* GraphPad Prism 3.0. As variáveis quantitativas foram expressas como medianas (intervalo interquartil). O teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparar os dados qualitativos através do *software* SPSS 17.0. As variáveis contínuas foram comparadas com teste não paramétrico Mann-Whitney. Os valores de “p” menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

De um total de 194 questionários, 116 foram classificados como válidos para análise, após exclusão dos que responderam negativamente à questão inicial sobre o diagnóstico da rinite. Os dados sociodemográficos indicaram uma discreta prevalência de pacientes do sexo masculino, representando 51,7% (n = 60) da amostra. A mediana das idades foi de 8,5 anos, com um intervalo interquartil de 6-10. Em

relação ao padrão geral da rinite, quando comparados o padrão da doença nas crianças no período pré-pandemia e durante o *lockdown*, evidenciou-se que houve melhora em 50% das crianças ( $p = 0,002$ ), em cerca de 20% houve piora, e em, aproximadamente, um terço, não houve alteração ( $p = 0,005$ ). No que diz respeito à qualidade de vida, optou-se por uma análise agrupada, sem evidenciar especificamente sono, alimentação, participação em atividades e lazer. Dessa forma, mais da metade dos casos não apresentou alterações, sendo que em um quarto foi descrito piora e em cerca de 20%, melhora.

Conforme as respostas obtidas a partir do questionário aplicado, verificou-se que, de forma geral, houve melhora em 57,14% ( $n = 4$ ) dos sete sintomas avaliados, sendo o restante classificado como sem alterações (42,86%;  $n = 3$ ) quando comparado ao período pré-pandemia. De forma individualizada, dentre os sintomas oculares, o de maior piora foi o prurido, presente em 16 casos (13,8%). O sintoma com a melhora mais importante foi o lacrimejamento, totalizando 45 casos (38,8%), seguido do prurido ocular, que apresentou melhora em 42 crianças (36,2%). Já no que diz respeito aos sintomas nasais, obteve-se melhora, principalmente, na obstrução nasal e rinorreia, relatadas em 60 e 68 pacientes, respectivamente (51,7% e 58,6%). Espirros e prurido nasal foram os sintomas com o maior número de piora nas crianças, cada um com 21 relatos (18,1%) (Tabela 1). O único questionamento que diz respeito à qualidade de vida foi o estresse, sendo analisado separadamente. Este apresentou melhora em apenas 10% dos casos (12 crianças), havendo piora em 51 crianças (44%) e sem alteração em 53 (46%).

Em relação à exposição de agentes desencadeantes de sintomas durante o período de isolamento social – como poeira, animais domésticos (gato, cachorro, coelho e outros roedores), pólen, mofo, perfumes, ar-condicionado, fumaça de cigarro e tapetes – observou-se que os mais frequentemente descritos foram animais domésticos (45%), seguidos de tapetes (42%) e perfumes (35%). O irritante descrito com menor exposição foi a fumaça de cigarro, presente em apenas 1,7% dos casos.

Ao comparar a mudança no padrão da rinite com os alérgenos expostos, foi visto que, dentre as crianças que pioraram da rinite, os fatores desencadeantes apontados com maior exposição foram tapetes e poeiras, ambos em mais de metade da amostra (63,6% e 54,5%, respectivamente). Já em relação às crianças sem alteração no padrão da doença, notou-

se maior exposição a perfumes (54,3%), seguido de tapetes (48,6%). Diante dos pacientes que relataram melhora da rinite, os agentes expostos mais reportados foram animais domésticos (50,8%) e poeira (33,9%) (Tabela 2).

**Tabela 1**

Descrição dos principais sintomas nos pacientes pediátricos com rinite alérgica

	N	%
Espirro		
Piorou	21	18,1
Sem alteração	47	40,5
Melhorou	48	41,4
Prurido nasal		
Piorou	21	18,1
Sem alteração	43	37,1
Melhorou	52	44,8
Prurido ocular		
Piorou	16	13,8
Sem alteração	58	50
Melhorou	42	36,2
Obstrução nasal		
Piorou	15	12,9
Sem alteração	41	35,3
Melhorou	60	51,7
Hiperemia conjuntival		
Piorou	13	11,2
Sem alteração	65	56
Melhorou	38	32,8
Rinorreia		
Piorou	9	7,8
Sem alteração	39	33,6
Melhorou	68	58,6
Lacrimejamento		
Piorou	4	3,4
Sem alteração	67	57,8
Melhorou	45	38,8

Quando comparados os dados de alteração no padrão geral da doença (piorou, sem alteração e melhorou) com os de alteração na qualidade de vida (piorou, sem alteração, melhorou) foi evidenciado que, dentre os que obtiveram piora da doença, mais

da metade apresentou piora da qualidade de vida associada (59,9%). Ao passo que, entre os que melhoraram da doença, a piora da qualidade de vida foi minimamente descrita, apenas 5,1%. Tendo em vista que a rinite é um dos pilares de composição da tríade

**Tabela 2**

Dados de exposição a alérgenos e irritantes nos pacientes pediátricos com rinite alérgica

	Rinite alérgica					
	Piorou (n = 22)		Sem alteração (n = 35)		Melhorou (n = 59)	
	N	%	N	%	N	%
<b>Fatores desencadeantes</b>						
<b>Poeira</b>						
Sem alteração	10	45,5	28	80	39	66,1
Teve mais contato	12	54,5	7	20	20	33,9
<b>Animais</b>						
Sem alteração	14	63,6	20	57,1	29	49,2
Teve mais contato	8	36,4	15	42,9	30	50,8
<b>Pólen</b>						
Sem alteração	17	77,3	26	74,3	43	72,9
Teve mais contato	5	22,7	9	25,7	16	27,1
<b>Mofo</b>						
Sem alteração	19	86,4	31	88,6	58	98,3
Teve mais contato	3	13,6	4	11,4	1	1,7
<b>Perfumes</b>						
Sem alteração	16	72,7	16	45,7	42	72,4
Teve mais contato	6	27,3	19	54,3	16	27,6
<b>Ar-condicionado</b>						
Sem alteração	19	86,4	28	80	47	81
Teve mais contato	3	13,6	7	20	11	19
<b>Fumaça de cigarro</b>						
Sem alteração	21	95,5	35	100	58	98,3
Teve mais contato	1	4,5	0	0	1	1,7
<b>Tapetes</b>						
Sem alteração	8	36,4	18	51,4	41	69,5
Teve mais contato	14	63,6	17	48,6	18	30,5

atópica – caracterizada pela presença de rinite, asma e dermatite, comparou-se, também, a alteração no padrão geral da doença com a presença ou não da tríade, observando-se que, dentre os pacientes que pioraram da rinite, 18 (81,8%) relataram ausência da tríade atópica. Dos que melhoraram o padrão da doença, obteve-se que 43 (72,9%) não possuíam a tríade e 85,7% dos pacientes que não obtiveram alteração no padrão da rinite também não apresentavam a tríade atópica (Tabela 3).

Diante da amostra estudada, houve 69 relatos de crianças que utilizaram medicamentos para controle dos sintomas da rinite durante a pandemia, e, destas, 36 estavam em acompanhamento médico com orientação medicamentosa prévia a este período. Assim, observou-se que 35 fizeram uso de mais de uma classe, sendo a mais utilizada a dos corticoides nasais, totalizando 71% da amostra, seguidos dos anti-histamínicos (55%). Além destas, foi relatado o uso de corticoides sistêmicos, descongestionantes, broncodilatadores, antileucotrienos, colírios, solução fisiológica nasal e medicamentos homeopáticos ou fitoterápicos, sendo a classe menos utilizada a dos corticoides sistêmicos (Tabela 4).

Trinta e duas crianças (27,5%) necessitaram de atendimento médico durante o período da pandemia devido à percepção da exacerbação de sintomas típicos da rinite, sendo dois destes casos por meio de teleatendimento, três consultas em unidades de emergência pediátrica e o restante por meio de consulta presencial em consultório pediátrico. A respeito das crianças que não precisaram de atendimento médico por sintomas de rinite (72,4%), cerca da metade utilizou medicamentos em domicílio.

## Discussão

No estudo, observou-se que a maioria das crianças obteve melhora dos sintomas da rinite no período de isolamento social consequente à pandemia por COVID-19. Embora a doença e seus gatilhos sejam multifatoriais, com características que se inter-relacionam, há inúmeras condições que justificam suas manifestações e controle ao longo do tempo. Assim como observado em alguns estudos com doenças alérgicas crônicas, a melhora dessas crianças pode ter sido decorrente de um maior controle parental sobre o ambiente e uso adequado das medicações<sup>13</sup>.

**Tabela 3**

Dados sobre qualidade de vida e presença da tríade atópica em relação ao padrão da rinite nos pacientes pediátricos com rinite alérgica

	Rinite alérgica						Valor de p
	Piorou		Sem alteração		Melhorou		
	N	%	N	%	N	%	
Qualidade de vida							
Piorou	13	59,1	13	37,1	3	5,1	< 0,0001
Sem alteração	9	40,9	21	60	34	57,6	
Melhorou	0	–	1	2,9	22	37,3	
Tríade atópica							
Não	18	81,8	30	85,7	43	72,9	0,34
Sim	4	18,2	5	14,3	16	27,1	

**Tabela 4**

Dados sobre as classes de medicamentos utilizados em pacientes pediátricos com rinite alérgica

Medicamentos Classe	N	%
Anti-histamínico	38	55
Corticoide nasal	49	71
Associação de corticoide e anti-histamínico nasal	0	0
Corticoide sistêmico	2	2,8
Descongestionante	3	4,3
Broncodilatador	3	4,3
Soro fisiológico	10	14,4
Colírio	4	5,7
Homeopatia e fitoterapia	5	7,2
Leucotrienos	3	4,3
Outros	3	4,3

Outra hipótese, apontada por Gelardi em estudo com pacientes adultos com rinite alérgica, sugere que a menor exposição a determinados gatilhos da doença, como o pólen, podem ter contribuído para esse resultado<sup>14</sup>, embora, ressaltasse que a população pediátrica da nossa cidade estudada seja mais sensível ao ácaro em comparação com gramíneas e outros polens<sup>15</sup>.

É descrito na literatura que a ocorrência de doenças respiratórias, excluindo-se COVID-19, teve um declínio importante no período de isolamento social. Tal fato pode ser explicado por uma menor procura aos serviços de saúde, justificando-se um menor número de diagnósticos, mas também a uma redução pela quebra do principal mecanismo de disseminação viral e bacteriano, menor circulação de pessoas, distanciamento em locais fechados, ausência de convívio em creches e escolas, maior cuidado com higiene das mãos, uso de máscaras de proteção, entre outros<sup>4</sup>. Desse modo, como a infecção de vias aéreas é gatilho para manifestação da rinite<sup>1</sup>, acredita-se que o fato de haver menor infecção impacta positivamente em um maior

controle da rinite e, com isso, explicar os achados deste estudo.

A associação entre asma e rinite alérgica é amplamente estudada, sendo que muitos autores consideram como um espectro da mesma doença, que se inter-relacionam tanto em manifestações clínicas, quanto em abordagem terapêutica<sup>16</sup>. O próprio Consenso Brasileiro de Rinite<sup>1</sup>, que inclui as diretrizes do estudo ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), reforça a importância do impacto que o controle ambiental exerce em ambas as doenças, e do mesmo modo, o tratamento dessas condições para ampliar a qualidade de vida dos pacientes. Estudo de Ferraro e cols.<sup>13</sup> demonstrou que crianças com asma e rinite alérgica concomitantes não tiveram alteração no controle dos sintomas durante o isolamento social, permanecendo estável. Em nosso estudo essa amostra apresentou melhora no padrão dos sintomas.

Por outro lado, estudos com amostras de pacientes pediátricos e adultos sensibilizados a agentes alérgicos como os ácaros, documentaram piora no padrão da doença durante o período de isolamento social. Isso porque, em pacientes com testes alérgicos positivos

para este alérgeno, a permanência em casa se tornou um fator de risco para a manifestação da rinite<sup>17,18</sup>. Fato difícil de comparar com os dados do estudo, pois não foi documentada a sensibilização alérgica dos pacientes, mas sim relatos dos seus responsáveis a esse respeito. Em relação aos diferentes alérgenos, cabe-se ressaltar, que embora a exposição aos ácaros seja dentro do domicílio e a exposição ao pólen seja fora do domicílio, as mudanças impostas com o isolamento social modificaram de forma desigual as famílias, inclusive, neste estudo não foi abordado qual o tipo de residência dos participantes.

Pôde-se observar que a maioria das crianças fazia uso de alguma terapia, com destaque para o uso de corticoides nasais e antialérgicos sistêmicos. No entanto, apenas cerca de um terço delas realizou consulta específica para acompanhamento da doença. A hipótese para tal achado é a dificuldade e o medo que existiu em procurar um serviço de saúde por conta do risco de contaminação por COVID-19<sup>1</sup>. Outrossim, Ferraro atenta ao fato do medo da contaminação por SARS-CoV-2 ter induzido à manutenção das terapias medicamentosas<sup>13</sup>. Há alta prevalência de crianças com rinite alérgica que procuram atendimento emergencial durante exacerbação da asma, porém, houve necessidade dessa modalidade em apenas 2% da amostra, indicando para um melhor controle de ambas as doenças, visto que a crise de asma grave é uma imposição de procura ao serviço médico<sup>20</sup>.

Nesse sentido, também aponta-se a baixíssima adesão da amostra à realização de teleconsultas, o que deixou uma parte dos pacientes sem acompanhamento médico e favoreceu a automedicação nesse período, visto que esta já é uma prática prevalente em nosso meio e pode gerar malefícios para as crianças<sup>21</sup>.

Outra questão que vem sendo amplamente abordada em tempos de pandemia é a saúde mental. A esse respeito, foi avaliado o estresse das crianças, exemplificado por irritabilidade, ansiedade, tristeza e alterações do humor nesse período e percebeu-se que foi significativamente afetado: apenas 10% das crianças obtiveram melhora no estresse, o que vai de acordo com outros estudos<sup>13,22,23</sup>.

Além destas, questões relacionadas à mudança no padrão de alimentação, do sono, do lazer e das atividades escolares por conta dos sintomas de rinite foram agrupadas neste estudo e não revelaram alteração em relação ao período pré-isolamento social. De forma geral, o estudo de Chmielik e cols.<sup>24</sup> feito com crianças portadoras de rinite antes da pandemia por

COVID-19 demonstrou que as mesmas já possuem uma pior qualidade de vida quando comparadas a crianças híginas. Como em nosso estudo não houve grupo controle, não há meios de realizar essa comparação.

No quesito sono, a literatura aponta moderada evidência de mudança durante o período de isolamento social, com aumento na quantidade de horas, mas não necessariamente piora da qualidade do sono<sup>25-27</sup>. Um estudo italiano com crianças obesas apontou para uma redução média de 2,5 horas na semana de atividades físicas durante a pandemia, indicando em longo prazo complicações metabólicas e uma possível queda na qualidade de vida<sup>28</sup>. No entanto, em nosso estudo não houve mensuração de horas destinadas a essa atividade, apenas constatou-se que, na visão dos pais, durante o período de isolamento, a criança não modificou seus hábitos devido aos sintomas da rinite. Quanto à alimentação, a modificação de hábitos devido aos sintomas de rinite não afetou o dia a dia das crianças em nosso estudo e a literatura não é coesa, uma vez que a tomada de decisão do cardápio majoritariamente é feita pelos responsáveis, que ora podem limitar o acesso a alimentos industrializados e *fast-food* por estarem em casa, ora podem aumentar seu consumo domiciliar devido ao estresse<sup>26</sup>.

O principal fator limitante da pesquisa foi a falta de contato direto com os participantes, impossibilitando o diagnóstico de rinite por meio de critérios e achados do exame físico em consulta médica. Além disso, por se tratar de um estudo transversal não foi possível acompanhar se, após o período de retomada das interações sociais, o padrão da doença se modificou ou voltou a piorar para a maioria dos pacientes, indicando uma relação causa-efeito mais clara entre os períodos. Portanto, sugere-se que mais estudos sejam feitos na população pediátrica, de maneira prospectiva, a fim de melhor esclarecer tais apontamentos.

## Conclusão

O presente estudo revelou melhora no padrão geral da rinite de crianças entre 5 e 12 anos, através da percepção de seus responsáveis. Acredita-se que houve menor exposição aos agentes infecciosos (como vírus respiratórios e bactérias) e não infecciosos que atuam como gatilhos para a manifestação dos sintomas da rinite. Conclui-se que o período de isolamento social refletiu de forma positiva na doença, bem como na qualidade de vida destas crianças.

**PARTE 1 - Perguntas para a seleção dos pacientes.**

“A criança já teve diagnóstico de rinite dado por um médico ou profissional da saúde?”

- Sim
- Não

**PARTE 2 - Apenas se o participante respondeu “Sim” para a pergunta feita na PARTE 1.**

“Qual idade da criança? (somente o número)” (Discursiva)

“Qual o sexo da criança?” (Marcar 1 opção)

- Feminino
- Masculino
- Outro

“Qual seu vínculo com a criança?” (Marcar 1 opção)

- Mãe
- Pai
- Irmão / irmã
- Parente ou responsável legal

“A criança já teve algum dos seguintes diagnósticos? (permitido marcar mais de 1 item)”

- Asma
- Dermatite atópica (pele)
- Não sei informar
- Nunca teve esses diagnósticos

“A criança já realizou teste alérgico, seja de sangue ou seja na pele?” (Marcar 1 opção)

- Sim, e teve resultado positivo
- Sim, e teve resultado negativo
- Nunca realizou teste alérgico
- Não sei informar

A partir daqui, todas as perguntas irão COMPARAR como a criança se sentiu ANTES da pandemia/isolamento social com DURANTE a pandemia/isolamento social, de acordo com a sua percepção como responsável.

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o sintoma "nariz entupido:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o sintoma "nariz escorrendo:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o sintoma "coceira no nariz:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o sintoma "espirro:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o sintoma "coceira nos olhos:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o sintoma "lacrimejamento/olhos escorrendo:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

**Figura 1**

Questionário utilizado na pesquisa

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o sintoma "olhos vermelhos":” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, a alimentação, por conta dos sintomas da rinite:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o sono, por conta dos sintomas da rinite:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o envolvimento com as tarefas escolares/ aulas, por conta dos sintomas da rinite:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, o envolvimento com brincar e fazer atividade física, por conta dos sintomas da rinite:” (Marcar 1 opção)

- Melhorou em relação ao período antes da pandemia
- Piorou em relação ao período antes da pandemia
- Manteve igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, sentiu que houve mudança no padrão de estresse (irritabilidade, ansiedade, tristeza, alterações do humor) por conta dos sintomas da rinite?” (Marcar 1 opção)

- Percebi que o estresse aumentou
- Percebi que o estresse diminuiu
- O nível de estresse da criança permaneceu igual

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, houve maior contato com os seguintes itens, em relação ao período anterior ao isolamento? (permitido marcar mais de 1 item)”

- Poeira
- Fumaça de cigarro
- Tapetes, cortinas, cobertores, roupas de inverno (lã)
- Animais como gato, cachorro, coelho e outros roedores
- Ar-condicionado
- Mofo
- Pólen de grama e de plantas
- Perfumes, materiais de limpeza, aromatizadores de ambiente e de roupas

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, ela precisou ir ao médico por conta da rinite?” (Marcar 1 opção)

- Sim, foi ao hospital de emergência (pronto-socorro, pronto atendimento) por causa da rinite
- Sim, foi só para consultar sem ser emergência por causa da rinite
- Sim, fez teleconsulta por causa da rinite
- Não precisou ir ao médico por causa da rinite

“Durante o período em que a criança esteve em casa pela pandemia, ela precisou usar remédios por conta da rinite?” (Marcar 1 opção)

- Sim, usou a mesma quantidade de remédios para rinite do que antes da pandemia
- Sim, mas, usou mais remédios para rinite do que antes da pandemia
- Sim, mas, usou menos remédios para rinite do que antes da pandemia
- Não, tomava remédio antes para rinite e não precisou mais
- Não, não tomava remédio antes e não precisou tomar

“Caso a criança tenha usado remédios, escreva quais utilizou antes e quais utilizou durante o período da pandemia para tratar da rinite.” (Discursiva) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Figura 1** (continuação)

Questionário utilizado na pesquisa

## Referências

- Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(1):3-14.
- Ibiapina CDC, Sarinho ESC, Camargos PAM, De Andrade CR, Da Cruz Filho AAS. Rinite alérgica: Aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008;34:230-40.
- Roberto R, Almeida S, Rocha Brito A, Sílvia A, Alves M, Dunshee De Abranches C, et al. Pandemia de COVID-19: guia prático para promoção da saúde mental de crianças e adolescentes. *Residência Pediátrica*. 2020;10(2):1-4.
- Hatoun J, Correa ET, Donahue SMA, Vernacchio L. Social Distancing for COVID-19 and Diagnoses of Other Infectious Diseases in Children. *Pediatrics*. 2020 Oct;146(4):e2020006460.
- De Avila MAG, Filho PTH, da Silva Jacob FL, Alcantara LRS, Berghammer M, Nolbris MJ, et al. Children's Anxiety and Factors Related to the COVID-19 Pandemic: An Exploratory Study Using the Children's Anxiety Questionnaire and the Numerical Rating Scale. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):1-13.
- Camelo-Nunes IC, Solé D. Allergic rhinitis: Indicators of quality of life. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36:124-33.
- Constituição da Organização Mundial de Saúde. OMS. Nova Iorque. 1946.
- de Matos MG, Gaspar T, Simões C. Health-related quality of life in portuguese children and adolescents. *Psicol Reflex e Crit*. 2012;25(2):230-7.
- 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.
- Borrego LM, Fonseca J, Pereira A, Pinto VR, Linhares D, Morais-Almeida M. Desenvolvimento do questionário CARATkids. *Rev Port Imunoalergologia*. 2014;22(3):183-93.
- Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8:161-76.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr*. 2006;82:341-6.
- Ferraro VA, Zamunaro A, Spaggiari S, Di Riso D, Zanconato S, Carraro S. Pediatric asthma control during the COVID-19 pandemic. *Immunity, Inflamm Dis*. 2021;9(2):561-8.
- Gelardi M, Trecca EMC, Fortunato F, Iannuzzi L, Ronca G, Quaranta NAA, et al. COVID-19 lockdown and seasonal allergic rhinitis: our experience in 40 patients. *Acta Biomed*. 2021;92:e2021215.
- Esteves PC, Filho NAR, Trippia SG, Caleffe LG. Sensibilização atópica em escolares e adultos de Curitiba, Paraná. *Rev bras alerg e imunopatol*. 2014;22(5):156-60.
- Camargos PAM, Rodrigues MESM, Solé D, Scheinmann P. Asma e rinite alérgica como expressão de uma única doença: um paradigma em construção. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(Supl.2):S123-S128.
- Yucel E, Suleyman A, Hizli Demirkale Z, Guler N, Tamay ZU, Ozdemir C. 'Stay at home': Is it good or not for house dust mite sensitized children with respiratory allergies? *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):963-70.
- Gallo O, Bruno C, Orlando P, Locatello LG. The impact of lockdown on allergic rhinitis: What is good and what is bad? *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2020;5(5):807.
- Patella V, Delfino G, Florio G, Spadaro G, Chieco Bianchi F, Senna G, et al. Management of the patient with allergic and immunological disorders in the pandemic COVID-19 era. *Clin Mol Allergy*. 2020 Oct 1;18:18.
- Lasmar LM, Camargos PA, Ordonez AB, Gaspar GR, Campos EG, Ribeiro GA. Prevalence of allergic rhinitis and its impact on the use of emergency care services in a group of children and adolescents with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Nov-Dec;83(6):555-61.
- Pereira FSVT, Bucarechi F, Stephan C, Cordeiro R. Automedicação em crianças e adolescentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):453-8.
- Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, Kumar R, Meena AK, Madaan P, et al. Psychological and Behavioral Impact of Lockdown and Quarantine Measures for COVID-19 Pandemic on Children, Adolescents and Caregivers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr*. 2021;67(1).
- Viner R, Russell S, Saule R, Croker H, Stansfield C, Packer J, et al. School Closures During Social Lockdown and Mental Health, Health Behaviors, and Well-being Among Children and Adolescents During the First COVID-19 Wave: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2022 Apr 1;176(4):400-9.
- Chmielik LP, Mielnik-Niedzielska G, Kasprzyk A, Stankiewicz T, Niedzielski A. Health-Related Quality of Life Assessed in Children with Chronic Rhinitis and Sinusitis. *Children (Basel)*. 2021 Dec 4;8(12):1133.
- Cellini N, Giorgio E Di, Mioni G, Riso D Di. Sleep and Psychological Difficulties in Italian School-Age Children During COVID-19 Lockdown. *J Pediatr Psychol*. 2021;46(2):153-67.
- López-Bueno R, López-Sánchez GF, Casajús JA, Calatayud J, Tully MA, Smith L. Potential health-related behaviors for pre-school and school-aged children during COVID-19 lockdown: A narrative review. *Prev Med*. 2021;143:106349.
- Kharel M, Sakamoto JL, Carandang RR, Ulambayar S, Shibamura A, Yarotskaya E, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on movement behaviours of children and adolescents: a systematic review. *BMJ Glob Heal*. 2022;7:7190.
- Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study Brief Cutting Edge Report Study Importance. *Obesity*. 2020;28:1382-5.

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

Correspondência:  
Giovanna Zatelli Schreiner  
E-mail: gzs21@yahoo.com.br



# Hipogamaglobulinemia e rituximabe: relato de casos

*Hypogammaglobulinemia and rituximab: case reports*

Márcio Niemeyer Souza<sup>1</sup>, Luciana Costa Ribeiro<sup>2</sup>, Raisa Gusso Ulaf<sup>2</sup>,  
Thyago Alves Nunes<sup>2</sup>, Eli Mansour<sup>2</sup>

## RESUMO

As imunodeficiências secundárias podem ser uma consequência de neoplasias, infecções ou tratamentos imunossupressores. O rituximabe (RTX) é um anticorpo anti-CD20 que depleta os linfócitos B e pode induzir uma hipogamaglobulinemia sintomática. Aqui, relatamos três casos de hipogamaglobulinemia sintomática associada ao uso de RTX. Na primeira paciente com artrite reumatoide, o RTX induziu a baixos níveis de imunoglobulinas associadas a infecções de vias aéreas de repetição. Após a suspensão do RTX, houve normalização da resposta imune humoral. Os outros dois casos, com o uso de RTX para tratamento de linfoma não-Hodgkin e lúpus eritematoso sistêmico, respectivamente, as pacientes evoluíram com hipogamaglobulinemia secundária persistente, com necessidade de reposição de imunoglobulina por vários anos. Pacientes tratados com RTX podem apresentar, após a sua suspensão, uma recuperação rápida da função humoral ou permanecerem com baixos níveis séricos de imunoglobulinas por longos períodos. Com o crescente uso dos tratamentos direcionados para componentes do sistema imunológico, um alto grau de suspeição clínica para o aparecimento de imunodeficiências secundárias pode minimizar a morbimortalidade associada a estes tratamentos.

**Descritores:** Rituximab, artrite reumatoide, antibioticoprofilaxia.

## ABSTRACT

Secondary immunodeficiency can result from neoplasms, infections, or immunosuppressive therapy. Rituximab (RTX) is an anti-CD20 antibody that depletes B lymphocytes and can induce symptomatic hypogammaglobulinemia. We report 3 cases of symptomatic hypogammaglobulinemia associated with the use of RTX. In patient 1 with rheumatoid arthritis, RTX induced low levels of immunoglobulins and recurrent airway infections. RTX discontinuation led to a normalization of the humoral immune response. Patients 2 and 3, treated with RTX for non-Hodgkin lymphoma and systemic lupus erythematosus, respectively, developed persistent secondary hypogammaglobulinemia requiring immunoglobulin replacement therapy for years. After RTX discontinuation, patients may experience rapid recovery of humoral function or remain with low serum immunoglobulin levels for extended periods. With the increasing use of therapies targeting components of the immune system, a high degree of clinical suspicion for the development of secondary immunodeficiency may minimize the morbidity and mortality associated with these therapies.

**Keywords:** Rituximab, rheumatoid arthritis, antibiotic prophylaxis.

## Introdução

As Imunodeficiências, condições que afetam o funcionamento correto do sistema imunológico, podem ser classificadas em primárias (IDP), recentemente renomeadas em erros inatos da imunidade, ou secundárias. As imunodeficiências secundárias (IDS)

podem ocorrer como consequência de doença subjacente, como neoplasia ou infecção, ou tratamento imunossupressor. As IDS são mais prevalentes que as IDP e frequentemente não são reconhecidas pelos clínicos<sup>1</sup>.

1. Goiânia, GO, Brasil.

2. UNICAMP, Serviço de Imunologia e Alergia - Campinas, SP, Brasil.

Submetido em: 07/08/2023, aceito em: 27/08/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):284-91.

As desordens de linfócitos B são os subtipos de imunodeficiências mais comuns, responsáveis por aproximadamente 50% dos diagnósticos de IDP. Caracterizam-se por um aumento da suscetibilidade a infecções do trato respiratório por bactérias, particularmente pelo *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Os sintomas apresentam-se com infecções sino-pulmonares recorrentes como otite média, sinusite e pneumonia. Diarreia, fadiga, manifestações autoimunes, particularmente citopenias, e perda auditiva também são comuns. Pacientes com imunodeficiência humoral têm níveis séricos de imunoglobulinas diminuídos ou ausentes, mas podem apresentar níveis normais ou aumentados, porém com função anormal<sup>2-4</sup>.

O rituximabe (RTX), um anticorpo monoclonal anti-CD20, foi o primeiro anticorpo aprovado inicialmente para o tratamento de linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B CD20+ folicular ou de baixo grau recidivante ou refratário, em 1997. Seu uso foi então estendido para o tratamento de outras doenças malignas de células B e para doenças não-malignas, como artrite reumatoide (AR). A depleção dos linfócitos B em pacientes com artrite reumatoide pelo RTX, tanto como monoterapia como associado à ciclofosfamida e/ou corticosteroides, é um arsenal terapêutico desde 1998<sup>3</sup>.

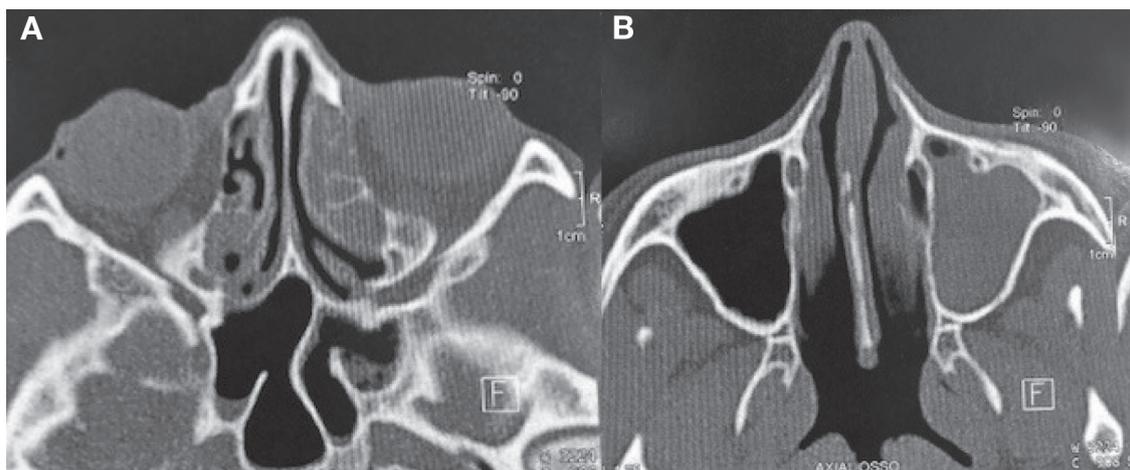
A ligação do RTX ao CD20 pode resultar na apoptose dos linfócitos B por mecanismos ainda não completamente esclarecidos. A ligação do RTX pode, também, ativar a via clássica do complemento, resultando na formação do complexo de ataque à membrana (MAC) e lise celular. Adicionalmente, re-

cruta as células *natural killer* através de sua ligação ao FcγRII levando à citotoxicidade celular mediada por anticorpo (ADCC) e por último, os macrófagos fagocitam a célula-alvo através do reconhecimento do CD20 ligado ao RTX<sup>3</sup>. Após o tratamento com RTX, em torno de 38,5% dos pacientes têm baixos níveis de IgG, e infecções sino-pulmonares foram vistas, em média, em 6,6%. A reposição de imunoglobulinas parece reduzir a frequência das infecções<sup>4</sup>. A depleção de imunoglobulina M (IgM) após o uso de RTX é mais frequente e prolongada que a de IgG, mas clinicamente menos significativa<sup>5</sup>. Aqui apresentamos e discutimos 3 casos de hipogamaglobulinemia associada ao uso de RTX, no contexto de linfoma ou autoimunidade.

## Apresentação dos casos

### Caso 1

V.F.P.D., feminina, 47 anos de idade e 11 anos de diagnóstico de AR. Após vários esquemas terapêuticos sem boa resposta, o RTX foi iniciado com controle sintomático da doença. Seis meses após a introdução do RTX, a paciente iniciou um quadro de sinusites agudas recorrentes, num total de 5 episódios no último ano, com posterior cronificação e pneumonias de repetição com 5 episódios de pneumonia no mesmo período (Tabela 1). No último mês relata dois episódios de internação hospitalar com o uso de antibióticos de largo espectro por via intravenosa (meropenem) para tratamento de pneumonia. As tomografias computadorizadas dos seios paranasais (Figura 1A e 1B) e de tórax (Figura 2A e 2B), feitas fora da crise infecciosa, mostram acometimento pansinusal



**Figura 1**

TC de seios paranasais. Corte axial com velamento difuso de células etmoidais, do seio maxilar direito e presença de secreção em seios esfenoidais

e bronquiectasias, respectivamente. Não apresentava sintomas respiratórios baixos, com ausculta pulmonar sem alterações ao exame físico, mas com moderada quantidade de rinorreia mucopurulenta bilateral na consulta de avaliação inicial.

A história familiar é de uma tia materna com diagnóstico de AR. Os exames laboratoriais mostram (valores de referência do laboratório para a idade): IgM: 25 mg/dL (VR: 33-293); IgG: 593 mg/dL (VR: 739-1390); IgA: 129 mg/dL (VR: 65-421); IgE: 46,2 kU/L ( $\leq 140$  kU/L); a eletroforese de proteínas

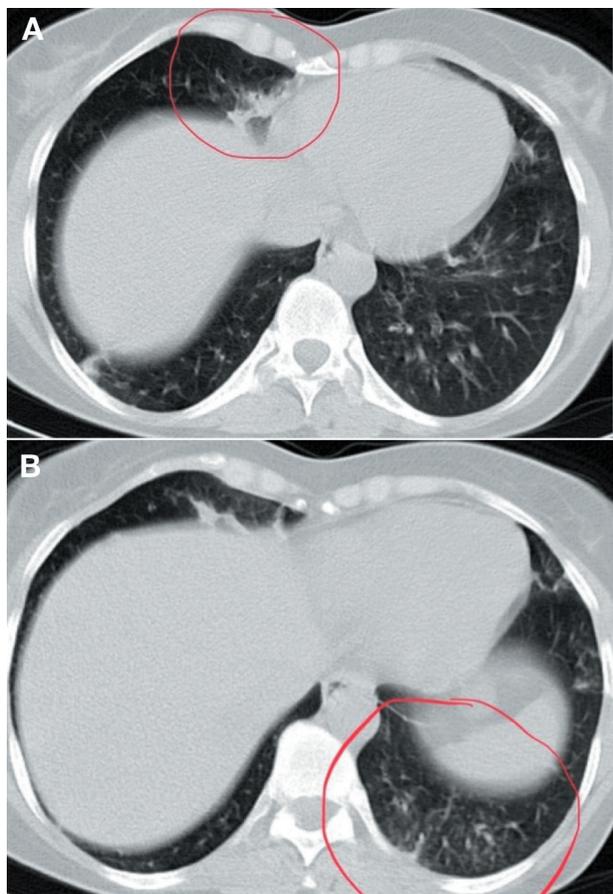
séricas: Gamaglobulina: 8,8%-0,55 g/dL (10,3 a 18,2% de 0,74 a 1,75 g/dL) (Tabela 2) e demais exames de rotina estavam normais. A imunofenotipagem de subpopulações de linfócitos com ausência de linfócitos B (CD19), < 1% dos linfócitos do sangue periférico, e demais células normais (vide Tabela 3). Feito o diagnóstico de hipogamaglobulinemia secundária ao uso de RTX, foi iniciada antibioticoterapia profilática com sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) na dose terapêutica de 800/160 mg duas vezes ao dia e indicada reposição com imunoglobulina humana

**Tabela 1**

Evolução clínica dos casos

	Sexo/ Idade	Dx prévio	Quimio- imuno- terapia	Tempo uso de RTX até ID	Sintomas	Nível sérico de IgG no Dx de ID	Tratamento e outros	Nível sérico de IgG atual
Paciente 1	♀, 47 anos	Artrite reumatoide	RTX	6 meses	Sinusites agudas e PNM recorrentes	593 mg/dL (VR 739- 1.390 mg/dL)	Suspensão RTX. Prescrição de tofacitinibe. IGIV: 2 g/kg cd 28 dias, sendo suspenso 10 meses após. ATB: SMX/TMP	1.025 mg/dL (VR 739- 1.390 mg/dL) 3 meses após início
Paciente 2	♀, 32 anos	Lupus eritematoso sistêmico	RTX	3 anos	Sinusites, otites agudas e PNM recorrentes	698 mg/dL (VR 739- 1.390 mg/dL)	Suspensão RTX. Prescrição de HQC + MTX IGIV: 400 mg/kg cd 28 dias ATB: SMX/TMP	855 mg/dL (VR 739- 1.390 mg/dL)
Paciente 3	♀, 48 anos	Linfoma não Hodgkin	RTX	1 ano	Sinusites, otites agudas e PNM recorrentes	623 mg/dL (VR 952- 1.538 mg/dL)	Suspensão RTX. IGIV: 416 mg/kg cd 28 dias	1.112 mg/dL (VR 739- 1.390 mg/dL) 5 meses após início

RTX = rituximabe, ID = imunodeficiência, Dx = diagnóstico, PNM = pneumonia, VR = valor de referência, Mg/dL = miligrama/decilitro, g/kg = grama/quilograma, ATB = antibiótico, IgG = Imunoglobulina G, IGIV = imunoglobulina intravenosa, HQC = hidroxicloroquina, SMX = sulfametoxazol, TMT = trimetoprima.



**Figura 2**

TC de tórax mostrando bronquiectasia de língula e estase de secreção mucoide em bronquíolos periféricos

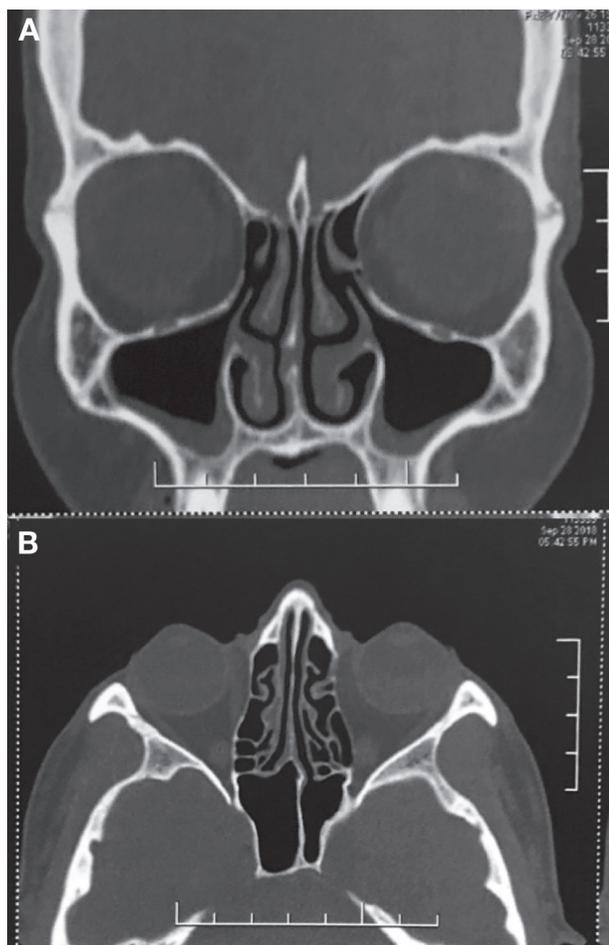
intravenosa (IVIG). A IVIG foi prescrita na dose imunomoduladora, pelo reumatologista assistente, de 2 g/kg de peso para a primeira aplicação. O reumatologista preferiu suspender o RTX e prescrever tofacitinibe. Após a terapia com IVIG iniciada 1 mês após a consulta inicial e troca do RTX houve normalização da IgG sérica total (1.025 mg/dL) cerca de 3 meses depois da primeira consulta. Desde então a paciente não apresentou mais quadros infecciosos em seguimento há mais de 10 meses. Mantém-se controlada da AR, a antibioticoprofilaxia com SMX/TMP foi suspensa após a normalização dos níveis séricos de IgG (Tabela 2). Também houve a normalização do quadro radiológico sinusal e melhora do pulmonar (Figura 3A e 3B).

### Caso 2

J.T.V., feminina e 48 anos de idade, com quadro de LNH tratada em 2012 com quimioterapia e RTX. Cerca de um ano após uso do RTX, iniciou as infecções de

repetição com diversas pneumonias, otites e sinusites, e necessidade de antibioticoterapia (Tabela 1). A tomografia de seios da face mostrava espessamento pansinusal (Figura 4A e 4B). Em dezembro de 2018 foi encaminhada ao serviço de imunologia, quando recebeu o diagnóstico de hipogamaglobulinemia (Tabela 2).

Os exames laboratoriais de dezembro de 2018 mostravam IgA: < 6,4 mg/dL (VR 153-359 mg/dL); IgE: < 4,3 mg/dL (VR < 100 mg/dL); IgG: 623 mg/dL (VR 952-1538 mg/dL); IgM: 17,5 mg/dL (VR 73-171 mg/dL). A imunofenotipagem de subpopulações de linfócitos mostrava ausência de linfócitos B (Tabela 3). A sorologia para pneumococos de janeiro de 2019: sorotipo 4: inferior 0,5; sorotipo 6b: inferior a 0,5; sorotipo 9v: inferior a 0,5; sorotipo 14: 3,4; sorotipo 18c: inferior a 0,5; sorotipo 19f: 1,2; sorotipo 23f: inferior a 0,5.



**Figura 3**

TC de seios paranasais - realizada 6 meses após o primeiro exame (Figura 1) mostrando normalização da doença sinusal. Permanece com leve espessamento mucoso inespecífico em assoalho de seios maxilares

**Tabela 2**

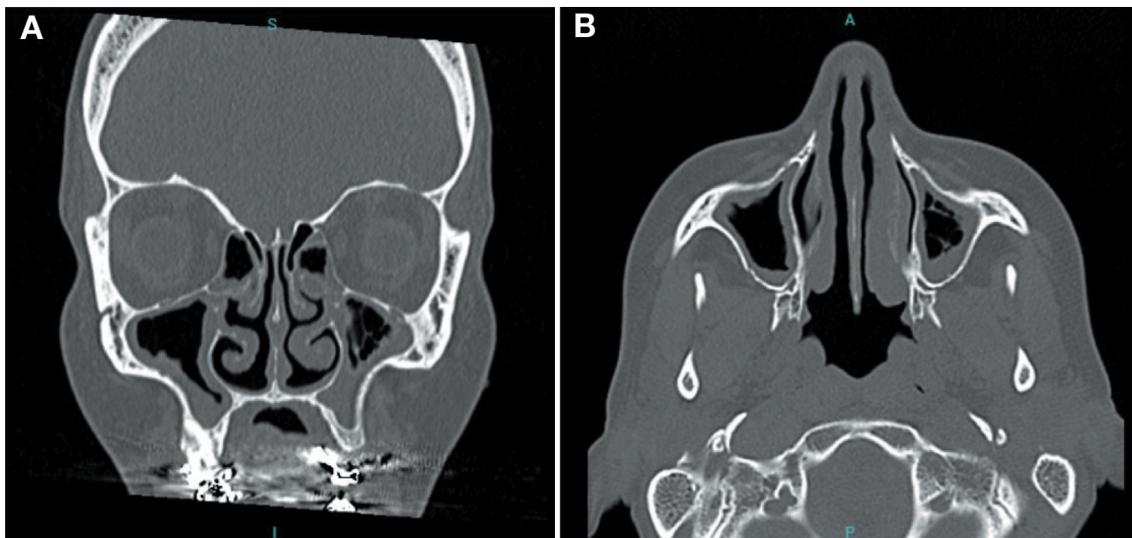
Dosagens seriadas das imunoglobulinas

	Nível sérico de IgG no diagnóstico de ID	Nível sérico de IgG no seguimento	Nível sérico de IgG atual
Paciente 1	593 mg/dL (VR 739-1.390 mg/dL)	–	1.025 mg/dL (VR 739-1.390 mg/dL)
Paciente 2	698 mg/dL (VR 739-1.390 mg/dL)	798 mg/dL (VR 739-1.390 mg/dL)	855 mg/dL (VR 739-1.390 mg/dL)
Paciente 3	623 mg/dL (VR 952-1538 mg/dL)	564 mg/dL (VR 952-1538 mg/dL)	1.112 mg/dL (VR 739-1.390 mg/dL)

ID = imunodeficiência, IgG = Imunoglobulina G, VR = valor de referência, Mg/dL = miligrama/decilitro.

As dosagens de imunoglobulinas foram repetidas em fevereiro de 2019 com IgG: 623 mg/dL; IgE: < 4,3 mg/dL; IgM: < 17,5 mg/dL; IgA: < 6,4 mg/dL e a imunofenotipagem confirmando ausência de células B (Tabela 3). Devido à hipogamaglobulinemia sintomática e à ausência das células B, a imunoglobulina hu-

mana intravenosa (IVIG) foi iniciada na dose de 25 g (416 mg/kg) a cada 28 dias em maio de 2019. Após introdução da IVIG, a paciente não apresentou mais quadros infecciosos nem necessidade de antibioticoterapia. Uma nova dosagem de imunoglobulinas realizada em julho de 2019 e, portanto, dois meses após

**Figura 4**

TC de seios da face de setembro de 2014 (cortes coronal e axial) demonstrando espessamento mucoso dos seios maxilares bilateralmente, de algumas células etmoidais

início de uso da IVIG: IgE: < 2 mg/dL; IgA: < 10 mg/dL; IgG: 1112 mg/dL; IgM: < 20 mg/dL. A deficiência dos linfócitos B no sangue periférico continua evidente numa nova imunofenotipagem (Tabela 3) de janeiro de 2020, e por isso a reposição de imunoglobulinas com IVIG foi mantida na mesma dose, na dependência de futuras reavaliações.

### Caso 3

P.R.V.F., 32 anos de idade, feminina, e diagnóstico inicial de policondrite recidivante há cerca de 10 anos tratada inicialmente com metotrexato e prednisona. Três anos após, por apresentar úlceras orais e esofágicas, policondrite de pequenas e grandes articulações e eritema malar associados a

**Tabela 3**

Imunofenotipagem seriada dos linfócitos do sangue periférico

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Imunofenotipagem no diagnóstico	CD3: 1.959 células/mm <sup>3</sup> (VR 100-3900 células/mm <sup>3</sup> )	CD3: 2.393 céls/mm <sup>3</sup> (VR 849,1-1.963,3 céls/mm <sup>3</sup> )	CD3: 1.238 céls/mm <sup>3</sup> (VR 849,1-1.963,3 céls/mm <sup>3</sup> )
	CD19: 2 mm <sup>3</sup> células/mm <sup>3</sup> (VR 90-680 células/mm <sup>3</sup> )	CD19: 54 céls/mm <sup>3</sup> (VR 124,2-415,9 céls/mm <sup>3</sup> )	CD19: 0 céls/mm <sup>3</sup> (VR 124,2-415,9 céls/mm <sup>3</sup> )
	CD4: 1126 células/mm <sup>3</sup> (VR 560-2700 células/mm <sup>3</sup> )	CD3/CD4: 1.479 céls/mm <sup>3</sup> (VR 477,5-1.140,8 céls/mm <sup>3</sup> )	CD3/CD4: 411 céls/mm <sup>3</sup> (477,5-1140,8 céls/mm <sup>3</sup> )
	CD8: 1047 células/mm <sup>3</sup> (VR 211-724 células/mm <sup>3</sup> )	CD3/CD8: 860 céls/mm <sup>3</sup> (VR 211,7-724,6 céls/mm <sup>3</sup> )	CD3/CD8: 602 céls/mm <sup>3</sup> (VR 211,7-724,6 céls/mm <sup>3</sup> )
	CD56: 320 células/mm <sup>3</sup> (VR 87-760 células/mm <sup>3</sup> )	CD56: 134 céls/mm <sup>3</sup> (VR 137-567,8 céls/mm <sup>3</sup> )	CD56: 29 céls/mm <sup>3</sup> (VR 137-567,8 céls/mm <sup>3</sup> )
	CD4/CD8: 1,26 céls/mm <sup>3</sup> (VR 1,2-4,5 céls/mm <sup>3</sup> )	CD4/CD8: 1,71 céls/mm <sup>3</sup> (VR 1,2-4,5 céls/mm <sup>3</sup> )	CD4/CD8: 0,68 céls/mm <sup>3</sup> (VR 1,2-4,5 céls/mm <sup>3</sup> )
Imunofenotipagem após suspensão do rituximabe	–	CD3: 1.458 céls/mm <sup>3</sup> (VR 849,1-1.963,3 céls/mm <sup>3</sup> )	CD3: 1.192 céls/mm <sup>3</sup> (VR 849,1-1.963,3 céls/mm <sup>3</sup> )
		CD19: 281 céls/mm <sup>3</sup> (VR 124,2-415,9 céls/mm <sup>3</sup> )	CD19: 54 céls/mm <sup>3</sup> (VR 124,2-415,9 céls/mm <sup>3</sup> )
		CD3/CD4: 689,1 céls/mm <sup>3</sup> (VR 477,5-1.140,8 céls/mm <sup>3</sup> )	CD3/CD4: 331 céls/mm <sup>3</sup> (VR 477,5-1140,8 céls/mm <sup>3</sup> )
		CD3/CD8: 726 céls/mm <sup>3</sup> (VR 211,7-724,6 céls/mm <sup>3</sup> )	CD3/CD8: 783 céls/mm <sup>3</sup> (VR 211,7-724,6 céls/mm <sup>3</sup> )
		CD56: 86 céls/mm <sup>3</sup> (VR 137-567,8 céls/mm <sup>3</sup> )	CD56: 55 céls/mm <sup>3</sup> (VR 137-567,8 céls/mm <sup>3</sup> )
		CD4/CD8: 0,94 céls/mm <sup>3</sup> (VR 1,2-4,5 céls/mm <sup>3</sup> )	CD4/CD8: 0,42 céls/mm <sup>3</sup> (VR 1,2-4,5 céls/mm <sup>3</sup> )

VR = valor de referência, céls/mm<sup>3</sup> = células/milímetro cúbico.

alterações laboratoriais como aumento de proteína C-reativa, positividade do fator antinuclear (FAN) e anticorpos anti-DNA, foi então diagnosticada com lúpus eritematoso sistêmico. Após falha terapêutica com tocilizumabe, o RTX foi introduzido com melhora sintomática significativa três meses após.

A paciente então passou a apresentar infecções respiratórias graves recorrentes, cerca de 3 anos após o início do RTX, em uma delas internada em unidade de terapia intensiva com quadro de sepse secundária à sinusite. Nos 4 anos subsequentes, apresentou um total de 25 episódios de sinusite e 2 pneumonias (Tabela 1). Os exames laboratoriais realizados cerca de 3 anos após o início do RTX mostram depleção de linfócitos B, bem como hipogamaglobulinemia (Tabelas 2 e 3): IgG: 698 mg/dL (VR: 739-1390), IgA: 57 mg/dL (VR: 65-421); IgM: 22 mg/dL (VR: 33-293; linfócitos B CD20: 54 cél/mm<sup>3</sup> (90-680 mm<sup>3</sup>). Optou-se então pela suspensão do RTX e troca pela hidroxiquina associada ao metotrexato. Após 2 anos de infecções sustentadas foi iniciada antibioticoprofilaxia com SMX/TMP, o que não impediu novas infecções. Sem resposta à antibioticoprofilaxia, tratamento escolhido foi reposição de IGIV na dose de 400 mg/kg a cada 28 dias. Seis meses após a primeira aplicação de IGIV foi tentada uma suspensão, mas os níveis de imunoglobulinas continuaram em queda progressiva, apesar da normalização dos linfócitos B. A reposição de IGIV na mesma dose foi reiniciada e o diagnóstico de imunodeficiência comum variável foi suspeito.

## Discussão

Neste relato de casos avaliamos três pacientes do sexo feminino na faixa etária da quarta e quinta décadas de vida, das quais duas apresentavam doenças autoimunes, AR (caso 1) e lúpus eritematoso sistêmico (caso 3), e o caso 2, uma neoplasia (LNH).

A três pacientes utilizaram em algum momento de seu esquema terapêutico, o RTX, um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20. Este medicamento depleta os linfócitos B, mas somente 38,5% dos pacientes apresentam hipogamaglobulinemia e apenas cerca de 6,6% hipogamaglobulinemia sintomática<sup>5</sup>, que se expressa clinicamente como infecções sino-pulmonares de repetição. Como se tratam de infecções corriqueiras, embora se apresentem de forma recorrente, causadas por germes típicos, estes pacientes podem ter o diagnóstico de hipogamaglobulinemia sintomática secundária feito de forma tardia, ou seja, quando já apresentam se-

quelas, como bronquiectasias, tal como ocorreu no caso 1. De tal forma a se evitar tais complicações, é necessário um alto grau de suspeição clínica. A hipogamaglobulinemia sintomática foi apresentada pelas três pacientes descritas neste relato. Optou-se após o diagnóstico, em fazer a reposição de IGIV, no primeiro caso, inicialmente em dose imunomoduladora, e nas demais, repositória.

No primeiro caso, para evitar o tratamento com dois medicamentos de alto custo, o reumatologista optou pela troca do RTX por outro esquema terapêutico com vistas ao controle da doença de base (AR). Ainda neste primeiro caso, os níveis de IgG normalizaram-se após a suspensão do RTX e troca do esquema terapêutico. A paciente não retornou a apresentar novas infecções até o término do acompanhamento. Esta paciente era acompanhada em consultório particular e morava em cidade distante. Além disto, em dado momento perdeu seu seguro saúde, o que tornou impossível realizar exames laboratoriais tal como ocorreu nos outros dois casos, que eram acompanhadas em unidade pública de saúde.

No terceiro caso, após a suspensão do RTX, como não houve normalização das taxas das imunoglobulinas e a paciente apresentava doença autoimune e por isso, o diagnóstico de imunodeficiência comum variável foi aventado. A imunodeficiência comum variável é a imunodeficiência primária mais comum que se expressa nos adultos. A disfunção dos linfócitos B leva a baixos níveis séricos de IgG e usualmente de IgA e/ou de IgM. Como consequência, os pacientes podem desenvolver, frequentemente numa etapa mais tardia da vida, e infecções bacterianas recorrentes das vias aéreas. Outras desordens clínicas foram largamente descritas como enteropatia crônica, doenças linfoproliferativas malignas e benignas, doenças granulomatosas e desordens autoimunes<sup>6-8</sup>. Assim, as infecções respiratórias recorrentes podem ser devido à imunodeficiência comum variável e não ao uso do RTX, mas a paciente persiste em reposição de IGIV e não mais apresentou infecções respiratórias recorrentes. Embora as infecções recorrentes sejam a principal forma de apresentação das imunodeficiências primárias, a autoimunidade está presente em um grande número de IDPs devido à perda da autotolerância<sup>9</sup>.

No segundo caso, a paciente continua a reposição com IGIV, vários anos após a suspensão do RTX para o tratamento de linfoma não-Hodgkin, por manter a hipogamaglobulinemia. Barmettler e cols. dividem os pacientes com hipogamaglobulinemia após tratamen-

to com RTX em dois subgrupos: um com recuperação normal de imunoglobulinas e linfócitos B, e um outro com hipogamaglobulinemia sintomática de longa duração. Em pacientes com hipogamaglobulinemia persistente há um risco aumentado de infecções devido à disfunção/deficiência humoral, e estes pacientes podem se beneficiar da reposição de IGIV<sup>6</sup>. Provavelmente esta paciente pertence ao segundo grupo, o da hipogamaglobulinemia sustentada.

O caso 1 pertence provavelmente ao primeiro subgrupo supracitado, com recuperação rápida dos níveis de imunoglobulinas e linfócitos B; e o caso 2, possivelmente pertencente ao segundo subgrupo, o dos pacientes que persistem com hipogamaglobulinemia por períodos longos. Este último subgrupo tem uma média de duração de terapia de reposição com IGIV de 83 meses, após a suspensão do RTX, comparados com média de 24 meses do primeiro subgrupo<sup>6</sup>, por isso que no caso 3, mesmo com diminuição de outras classes de imunoglobulinas, o diagnóstico de IDCV ainda não pôde ser concluído. Em pacientes com hipogamaglobulinemia sustentada pode ser desafiador distingui-los das imunodeficiências primárias, especialmente da imunodeficiência comum variável<sup>10</sup>.

## Conclusões

Nos três casos expostos, as pacientes desenvolveram um quadro de imunodeficiência humoral que, se não diagnosticado a tempo, poderia levar a repercussões clínicas drásticas. Em dois dos casos, o caso 1 e o caso 3, houve um atraso significativo entre o início do quadro sintomático de imunodeficiência humoral e o seu diagnóstico. No caso 1, as sequelas pulmonares se mostraram irreversíveis mesmo após o tratamento adequado. Com o desenvolvimento de novos anticorpos monoclonais para o tratamento das mais variadas doenças e principalmente em pacientes em uso de anticorpos antilinfócitos B, é necessário um alto grau de suspeição clínica para o aparecimento de hipogamaglobulinemia secundária sintomática e início de antibioticoprofilaxia e, caso necessário, de reposição de imunoglobulinas.

## Referências

1. Kaplan B, Bonagura VR. Secondary hypogammaglobulinemia: an increasingly recognized complication of treatment with immunomodulators and after solid organ transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):31-47.
2. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59.
3. Tangye SG, Waleed Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on classification from International Union of Immunological Societies expert committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24-64.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81.
5. Pierpont TM, Limper CB, Richards K. Past, present and future of rituximab – the world's first monoclonal antibody therapy. *Front Oncol.* 2018;8:163.
6. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, Infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184169.
7. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: Correlation with lymphocyte phenotype in French DEFI study. *J Autoimmun.* 2011;36(1):25-32.
8. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(5):454-60.
9. Hoyos-Bachiglu R, Chou Janet. Autoimmunity and Immunodeficiency. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32:168-74.
10. Barmettler S, Price C. Continuing IgG replacement therapy for hypogammaglobulinemia after rituximab—for how long? *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1407-9.

---

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

Correspondência:  
Márcio Niemeyer Souza  
E-mail: marcioniemeyer@gamil.com



# Oral mite anaphylaxis (pancake syndrome) in Peru: an underestimated problem?

*Anafilaxia por ingestão de ácaros (Síndrome da panqueca) no Peru: um problema subestimado?*

Erika de Arruda-Chaves<sup>1,2</sup>, Yolanda Scavino Levy<sup>3</sup>, Enrique Fernandez-Caldas<sup>4,5</sup>, Mario Sánchez Borges (†)<sup>6</sup>

## ABSTRACT

Urticaria and angioedema are known to have different etiologies, as they can be allergic, infectious, autoimmune, or spontaneous in nature. In single or recurrent episodes, a hidden triggering allergen should be considered, such as house dust mites (HDMs). Several reports have demonstrated that flours contaminated with HDMs can cause urticaria and angioedema, including severe life-threatening allergic reactions when ingested in large quantities from stored wheat flour. In this study, we report the clinical findings in 31 patients, including cases of anaphylaxis after the ingestion of mite-contaminated flour. We also found a relationship between a clinical history of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral mite anaphylaxis syndrome in atopic patients, consistent with the theory of a “new aspirin triad,” as previously published, and now being described for the first time in Peru.

**Keywords:** Urticaria, angioedema, mites, anaphylaxis, flour.

## RESUMO

Sabe-se que a urticária e o angioedema apresentam diferentes etiologias, pois podem ser de natureza alérgica, infecciosa, autoimune ou espontânea. Em episódios únicos ou recorrentes, deve-se considerar um alérgeno desencadeante oculto, como os ácaros de poeira doméstica (APDs). Vários relatos demonstraram que farinhas contaminadas com APDs podem causar urticária e angioedema, incluindo reações alérgicas graves com risco de vida quando ingeridos em grandes quantidades provenientes de farinha de trigo armazenada. Neste estudo, relatamos os achados clínicos de 31 pacientes, incluindo casos de anafilaxia após ingestão de farinha contaminada com ácaros. Também encontramos uma relação entre uma história clínica de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides e síndrome de anafilaxia por ingestão de ácaros em pacientes atópicos, consistente com a teoria de uma “nova tríade do ácido acetilsalicílico”, conforme publicado anteriormente, e agora sendo descrito pela primeira vez no Peru.

**Descritores:** Urticária, angioedema, ácaros, anafilaxia, farinha.

## Introduction

Urticaria, angioedema, and anaphylaxis can have different etiologies. These may include an allergic reaction, infections, and auto-immunity. If the trigger cannot be identified, these conditions are commonly

designated as idiopathic or spontaneous. In certain cases, a specific cause can be identified, including foods, venoms, or medications. However, in other cases the trigger is not easily recognized.

1. British American Hospital, Allergy and Clinical Immunology Service, Lima, Peru
2. PERUCARE (Centro de Referencia y Excelencia en Urticaria, UCARE), Lima, Peru.
3. British American Hospital, Pathology Department, Anglolib, Lima, Peru.
4. Inmunotek S.L., Madrid, Spain.
5. University of South Florida College Of Medicine, Tampa, Florida, USA.
6. Centro Medico Docente La Trinidad, Allergy and Clinical Immunology Department, Caracas, Venezuela.

Submitted: 06/12/2023, accepted: 07/20/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):292-7.

When these diseases occur sporadically or as recurrent episodes, a hidden allergenic trigger such as mites should be considered in the investigation process.

A number of reports in the literature have shown that flours contaminated with mites can cause severe life-threatening allergic reactions and anaphylaxis if a patient ingests huge numbers of mites in these stored wheat flours.<sup>1-4</sup> The first report of systemic anaphylaxis after ingestion of food contaminated by storage mites was published in 1996 by Matsumoto et al.<sup>5</sup>

## Methods

In the present study, we report clinical findings from 31 patients, including cases of urticaria, angioedema, and anaphylaxis occurring after ingestion of mite-infested flour. To the best of our knowledge, this is the first time that anaphylaxis caused by ingestion of mite-contaminated flour has been reported in Peru.

## Results

The first patient was a 31-year-old man who had recurrent episodes of urticaria. He had a clinical history of rhinitis and hypersensitivity reactions to NSAIDs. He mentioned experiencing two episodes of anaphylaxis 10 years earlier after eating a pancake at home, for which he received treatment at the emergency department of a different medical service. On that occasion, he was treated at the emergency department of another hospital and we do not have access to any more information. While he was being treated for allergic rhinitis at our service (with intranasal corticosteroids), he presented two additional episodes of urticaria within two months; this time the diagnosis of anaphylaxis was not considered. On both occasions he had eaten spaghetti prepared with a white sauce containing mite-contaminated wheat flour.

Based on these findings, we started investigations to clarify the etiology of this recurrent urticaria, working from the hypothesis that the patient might have suffered from the Pancake Syndrome. The Pancake Syndrome, also known as “oral mite anaphylaxis”, is a new syndrome characterized by severe allergic manifestations occurring in atopic patients shortly after intake of foods made with mite-contaminated wheat flour.<sup>6,7</sup>

The flour used to prepare the white sauce was examined by light microscopy and live mites were

detected (Figure 1). The wheat flour sample was sent to Inmunotek, Spain, to quantify and identify the mite species present in the flour. More than 300 *Tyrophagus putrescentiae* (Acaridae family) mites were present per gram of flour sample.

The patient was skin prick tested (SPT) with standardized allergenic extracts (Hollister Stier, Spokane WA, USA) from the house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, and *Blomia tropicalis* and whole wheat flour (IPI-ASAC, Sao Paulo, Brazil). The tests were read at 15 minutes and wheals with a diameter >3 mm greater than negative control were considered positive. Negative (50% glycerinated HSA–saline) and positive (histamine 10 mg/mL) controls were also tested. The SPT was positive for all 3 mite species and negative for the whole wheat flour extract. This patient tolerated all foods, including those made with uncontaminated wheat flour, without experiencing any reactions.

We concluded that the patient had a systemic reaction caused by ingestion of flour contaminated with *T. putrescentiae* mites. Since flour packages must be stored in a refrigerator to prevent mite



**Figure 1**  
Mites in the wheat flour from the first case (*Tyrophagus putrescentiae*)

contamination and proliferation, we advised our mite-sensitive patient to store wheat flour products in his refrigerator. Since then, no more episodes of recurrent urticaria have occurred.

After this first case was diagnosed, we started a program to investigate patients evaluated at our clinic due to allergic symptoms after eating foods prepared with wheat flour. The objective of this study was to

investigate whether these patients might meet the criteria for diagnosis of Pancake Syndrome. From January 2016 to January 2017, we identified 30 cases with a high degree of suspicion (Table 1). This number represents about 2.2% of the total number of patients evaluated at the emergency room of our institution over this period. In 16 cases we could not obtain the offending flour samples, and, therefore, the diagnosis could not be fully ascertained.

**Table 1**  
Patients in whom pancake syndrome was suspected

Patient	Age (years)	Mites in the flour	HDM SPT	Confirmed diagnosis
I	32	Positive	Positive	Positive
II	13	Positive	Positive	Positive
III	42	Positive	Positive	Positive
IV	16	NA	Positive	NC
V	22	NA	Positive	NC
VI	24	NA	Positive	NC
VII	30	Positive	Positive	Positive
VIII	41	Positive	Positive	Positive
IX	5	Positive	Positive	Positive
X	14	Positive	Positive	Positive
XI	9	NA	Positive	NC
XII	33	NA	Positive	NC
XIII	5	Positive	Positive	Positive
XIV	19	NA	Positive	NC
XV	12	NA	Positive	NC
XVI	11	NA	Positive	NC
XVII	23	Negative	Positive	Negative
XVIII	47	NA	Positive	NC
XIX	23	NA	ND	NC
XX	37	Positive	Positive	Positive
XXI	19	Negative	ND	Negative
XXII	13	NA	Positive	NC
XXIII	33	Positive	Positive	Positive
XXIV	44	NA	Positive	NC
XXV	27	Positive	Positive	Positive
XXVI	41	NA	Positive	NC
XXVII	12	NA	Positive	NC
XXVIII	19	NA	Positive	NC
XXIX	25	Positive	Positive	Positive
XXX	10	NA	Negative	Negative

HDM = house dust mites, SPT= skin prick test, NA = not available, NC = not confirmed.

Studies of the 14 flour samples that were obtained revealed that 12 (85.7%) flour samples contained mites. Microscopic examination using stereoscopes revealed presence of live mites in all the positive samples. In two cases we could not find any mites in the samples examined. However, the absence of live mites cannot rule out the presence of mite allergens. Since mite allergens were not quantified, the absence of these data could represent a weakness of the present study.

Skin prick tests were performed on these patients for house dust mites (Der p and Der f) and whole wheat flour using the same method as described above. The results showed sensitization to both mites in all the patients, suggesting a high degree of mite sensitivity. The tests for whole wheat flour sensitivity were negative and all the patients continued eating foods prepared with uncontaminated wheat flour without experiencing any reactions. These patients and/or their parents were also advised to keep flour in the refrigerator after opening the package.

## Discussion

Some reports have demonstrated presence of house dust and storage mites in high altitude areas of South America, including Peru and Ecuador.<sup>8-13</sup> These findings differ significantly from studies conducted in Europe, in which very low levels of mites and mite allergens are detected.

The best conditions to allow mite proliferation are relative humidity higher than 70%, mean temperature >25°C, and darkness. In our cases, we observed that flour packages had been stored for a few weeks and some of them for more than 3 months, including beyond expiry dates, in conditions that were optimal for mite proliferation. This fact is important, since it has been shown that there is a direct correlation between the duration of storage of the flour package and the number of mites.<sup>14</sup>

*In vitro* cross-reactivity among house dust and/or storage mites could also explain the sensitization of these patients from Lima to house dust and storage mites and their clinical symptoms.

Some mite proteins are thermostable and may induce symptoms after ingestion, even after cooking, as in cakes, pancakes, or white sauces. Der p2, a major mite allergen, is a thermostable protein, which can resist high temperatures and continue to provoke symptoms after exposure to high temperatures.<sup>15</sup>

Therefore, as previously suggested, this allergen may be the culprit responsible for these reactions.

Another relevant finding of this study is confirmation of the relationship between a clinical history of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the OMA syndrome. There are several reports in the literature of sensitivity to aspirin and other NSAIDs, manifested as urticaria or angioedema, in patients with OMA. In 1997, Blanco et al. showed that up to 87% of patients affected with the Pancake Syndrome were sensitive to Aspirin.<sup>6</sup>

Our first patient has the same co-morbidity; allergy to NSAIDs and oral mite anaphylaxis (OMA). There were seven patients allergic to NSAIDs (54%) among the 13 positive Pancake Syndrome cases, one of whom was allergic to acetaminophen. The results shown in Table 2 do not include the first case described above because he was not part of the group of patients evaluated during the period from 2016 to 2017.

Considering that sensitivity to NSAIDs is responsible for 21-25% of reported adverse drug events in the general population<sup>16</sup> and 37% of patients with chronic spontaneous urticaria,<sup>17</sup> the results observed in this and other studies suggest that patients allergic to NSAIDs are at a higher risk of suffering OMA than non-allergic patients. Sensitization to mites and NSAIDs seems to be a significant risk factor. Patients living in tropical and subtropical areas and suffering from these conditions should be advised to keep flour packages in their refrigerators.

Although the mechanism underlying this relationship between atopic patients who had oral mite allergic reactions and hypersensitivity to NSAIDs is unknown, some pathogenic pathways have been suggested and a “new aspirin triad” of allergic rhinoconjunctivitis, aspirin/NSAID hypersensitivity, and severe systemic reactions to mite-contaminated foods has been proposed.<sup>18</sup>

In conclusion, this is the first description of the Pancake Syndrome in Peru. Mite sensitized patients suffering from urticaria, angioedema, and anaphylaxis may experience these conditions after ingestion of foods contaminated with mites. Patients allergic to NSAIDs seem to be at a greater risk.

With this study, we hope to raise physicians' awareness about this condition, in order to prevent further life-threatening reactions. We acknowledge that this study has limitations, such as the absence of some flour samples for investigation. Some of the

**Table 2**

Relationship between pancake syndrome and hypersensitivity to nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Patient	Age (years)	NSAID hypersensitivity	Mites in the flour	SPT with house dust mite extracts	Confirmed diagnosis
I	32	+	+	+	+
II	13	Negative	+	+	+
III	42	+	+	+	+
VII	30	+	+	+	+
VIII	41	Negative	+	+	+
IX	5	Negative	+	+	+
X	14	Negative	+	+	+
XIII	5	Negative	+	+	+
XX	37	+	+	+	+
XXIII	33	+	+	+	+
XXV	27	+	+	+	+
XXIX	25	Negative	+	+	+

+ = positive, NSAID= nonsteroidal anti-inflammatory drug, SPT= skin prick test.

samples used in the cooking process were finished or had been discarded and thus no more samples were available. Based on this preliminary information, greater effort should be made in Peru, and Latin America in general, to disseminate the information available and avoid more severe life-threatening reactions due to ingestion of mite-contaminated flours. The worldwide information currently available about the OMA syndrome should be disseminated to reduce the number of patients affected by this syndrome.

### Acknowledgment

We would like to thank Dr. Luciano Poletti and Dr. Eduardo Luna for their input in the Anglolaab. Special thanks are due to our late friend Mario Sanchez-Borges, who made great contributions to this paper. He participated in the field research, in the processing, and in revision, until he went to a better place. We hope he is looking down on us.

### References

1. Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, Ownby DR. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol*. 1993 Dec;92(6):846-9.
2. Sánchez-Borges M, Fernandez-Caldas E. Hidden allergens and oral mite anaphylaxis: the pancake syndrome revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;15(4):337-43.
3. Spieksma FT, Dieges PH. The history of the finding of the house dust mite. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;113(3):573-6.
4. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. An update on oral anaphylaxis from mite ingestion. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Feb;94(2):216-20.
5. Matsumoto T, Hisano T, Hamaguchi M, Miike T. Systemic anaphylaxis after eating storage-mite-contaminated food. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996 Feb;109(2):197-200.
6. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Delgado J, Arteaga C, Barber D, Carrillo T. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Mar;99(3):308-13.
7. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Iraola V, Fernández-Caldas E. Pancake Syndrome (Oral Mite Anaphylaxis). *World Allergy Organ J*. 2009 May;2(5):91-6.
8. Kasti GL, Codina R, Ledford DR, Lockey RF. Mite contamination of food stuffs. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:24-5.

9. Moreira MR, Mendonça MR, Gomes-Junior EA, Souza GG, Gervásio AM, Sopelete MC, et al. Sensibilização a alérgenos inaláveis domiciliares em pacientes asmáticos em Uberlândia, MG. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2001;24:11-21.
  10. Arruda-Chaves E. Nuevos aspectos en el tratamiento de la rinitis alérgica. *Rev Peruana de Pediatría.* 2002;55:100-4.
  11. Spiekma FThM, Zuidema P, Leupen MJ. High Altitude and House-dust Mites. *Br Med J.* 1971 Jan 9;1(5740):82-4.
  12. Valdivieso R, Iraola V, Estupiñán M, Fernández-Caldas E. Sensitization and exposure to house dust and storage mites in high-altitude areas of Ecuador. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Oct;97(4):532-8.
  13. Sanchez Medina M, Zarante I. Dust mites at high altitude in a tropical climate. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:1t67-8.
  14. Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Mitsui C, et al. Oral mite anaphylaxis caused by mite-contaminated okonomiyaki/ pancake-mix in Japan: 8 case reports and a review of 28 reported cases. *Allergol Int.* 2014 Mar;63(1):51-6.
  15. Cain G, Elderfield AJ, Green R, Smillie FI, Chapman MD, Custovic A, et al. The effect of dry heat on mite, cat, and dog allergens. *Allergy.* 1998 Dec;53(12):1213-5.
  16. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy.* 2011 Jul;66(7):818-29.
  17. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1095-8.
  18. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Mite-induced inflammation: More than allergy. *Allergy Rhinol (Providence).* 2012;3(1):e25-9.
- 
- No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.
- Corresponding author:  
Erika de Arruda-Chaves  
E-mail: dearrudachaves@gmail.com



# Dermatite de contato pigmentada por cosmético

## *Pigmented cosmetic contact dermatitis*

Fernanda Magalhães de Moraes Lopes<sup>1</sup>, Luciana Shiota Cunha<sup>1</sup>,  
Sabrina Bortoletto Gomes de Aquino<sup>1</sup>, Marcia Lanzoni de Alvarenga Lira<sup>1,2</sup>, Flávia Regina Ferreira<sup>1,2</sup>

### RESUMO

A dermatite de contato pigmentada se destaca por sua raridade, sendo associada a inúmeros alérgenos cosméticos e têxteis. Acomete predominantemente mulheres de meia idade e fototipos altos. O teste de contato é imprescindível para a identificação do agente causal. O tratamento indicado consiste no afastamento do agente causal, no uso de fotoprotetores, clareadores tópicos e, por vezes, procedimentos dermatológicos abrasivos. Relatamos um caso de dermatite de contato pigmentada por cosmético motivado pela exuberância clínica e desfecho satisfatório, ressaltando a importância da suspeição diagnóstica e do manejo adequado impactando neste desfecho.

**Descritores:** Dermatite de contato, pigmentação, cosméticos.

### ABSTRACT

Pigmented contact dermatitis is a rare condition associated with numerous cosmetic and textile allergens. It predominantly affects middle-aged women with high phototypes. The patch test is essential to identify the causative agent. Treatment includes removal of the causative agent, sunscreen use, administration of topical bleaching agents, and occasionally abrasive dermatologic procedures. We report a case of pigmented cosmetic contact dermatitis motivated by its clinical exuberance and satisfactory outcome, emphasizing the importance of diagnostic suspicion and adequate management impacting this outcome.

**Keywords:** Contact dermatitis, pigmentation, cosmetics.

### Introdução

A dermatite de contato pigmentada (DCP) é uma condição rara, caracterizada por pigmentação castanho-acinzentada da pele devida a depósitos de melanina dérmica que acometem predominantemente a face e mais intensamente fronte e têmporas<sup>1</sup>. O termo DCP foi proposto na década de 1970 por Osmundsen e Pinôl Aguadé e cols., porém em 1917, Riehl descreveu casos de hiperpigmentação facial durante a Primeira Guerra Mundial<sup>2</sup>. Relatamos um caso de DCP por cosmético motivados pela exuberância clínica e desfecho satisfatório do mesmo, ressaltando a importância da suspeição diagnóstica e do manejo adequado impactando no desfecho.

### Relato do caso

Paciente feminina, 56 anos, fototipo IV apresentando queixa de “manchas no rosto há 2 anos”. Ao exame, presença de máculas castanho-acinzentadas de aspecto reticulado, distribuídas por toda a face (Figura 1). Assintomáticas. Início abrupto, após uso de um creme clareador (Renovare Accolade®). No histórico pessoal quatro gestações, menopausa aos 40 anos (negava terapia de reposição hormonal) e história prévia de melasma facial após a última gestação. Sorologias para hepatite B e C e FAN negativos e perfil de ferro dentro da normalidade. Dosagem do ácido homogentísico na urina também negativa. Realizada biópsia incisional no malar direito cujo histopatológico

1. Hospital Municipal Universitário de Taubaté - Universidade de Taubaté (H.MUT/UNITAU) - Serviço de Dermatologia - Taubaté, SP, Brasil.

2. Universidade de Taubaté, Departamento de Medicina - Taubaté, SP, Brasil.

evidenciou epiderme com atrofia e focos de vacuolização da camada basal com exocitose de linfócitos e queratinócitos apoptóticos e derme com elastose solar, discreto infiltrado linfomononuclear perivascular superficial com numerosos melanófagos de permeio, sem sinais de ocronose e folículos pilosos livres de inflamação, concluindo dermatite perivascular superficial com exuberante derrame pigmentar (Figura 2). Realizado teste de contato, apresentando 2+ para o creme clareador em uso e 1+ para PPD mix e metildibromo glutaronitrilo 0,5%. Frente à clínica e ao histopatológico concluiu-se pelo diagnóstico de DCP causada por cosmético. Iniciado tratamento com clobetazol 0,05% em creme na face à noite de segunda a sexta-feira, precedido em 30 minutos por formulação contendo ácido glicólico 6% e hidroquinona 2% em creme, além de filtro solar (FPS 70) dia. Evoluiu com melhora progressiva das lesões, mantendo discretas máculas de aspecto reticulado na face após 3 meses e apresentando resolução completa do quadro após 1 ano (Figura 3).

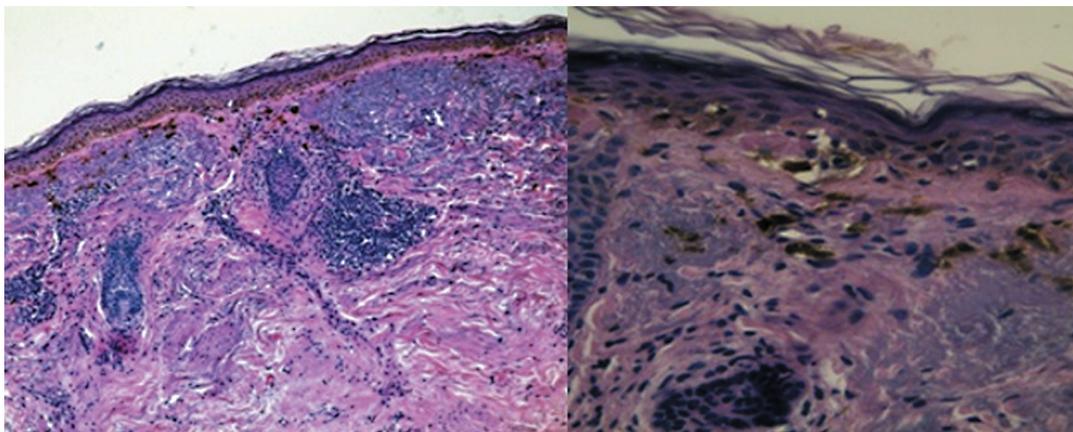
### Discussão

A DCP é uma manifestação cutânea causada por alérgenos presentes em cosméticos e têxteis, que predomina em mulheres jovens de meia-idade



**Figura 1**

Máculas castanho-acinzentadas de aspecto reticulado, distribuídas por toda a face



**Figura 2**

Epiderme: achatada. Derme: infiltrado inflamatório linfomononuclear perivascular superficial, melanófagos e elastose solar (HE 40X). No detalhe: focos de alteração vacuolar da camada basal e queratinócitos apoptóticos (HE 400X)

**Figura 3**

(A) Resultado após 3 meses, (B) Resultado após 1 ano

e com fototipos altos<sup>2</sup>, conforme observado em nossa paciente. Os alérgenos cosméticos incluem: pigmentos vermelhos e amarelos, anilina, hidróxido de cromo, agentes bactericidas (carbanilidas, ácidos rinoleicos) e corantes capilares; enquanto que os alérgenos têxteis são: clareadores ópticos, corantes, acabamentos têxteis, compostos de mercúrio, formaldeído e componentes de borracha<sup>3</sup>. A incidência da DCP não é conhecida, sendo uma grande proporção de relatos encontrada no Japão<sup>4</sup>. Acredita-se que a hiperpigmentação na DCP seja causada pelo contato frequente e repetido com pequenas quantidades de alérgenos sensibilizantes<sup>5</sup>. De acordo com Nakayama e cols., os alérgenos presentes nos produtos comerciais estariam em concentração muito pequena para produzir um quadro de dermatite eczematosa típica, mas o acúmulo dessas substâncias geraria uma reação citolítica tipo IV caracterizada por uma degeneração vacuolar da camada basal e incontinência pigmentar, no histopatológico<sup>4</sup>. Como a maioria dos casos ocorre em pacientes com fototipos altos, possivelmente interações pigmento-genéticas estariam implicadas no desenvolvimento desta condição. Clinicamente caracteriza-se por pigmentação castanho-acinzentada difusa e irregular na face, às vezes precedida por um eritema leve (muitas vezes imperceptível na pele escura) e prurido. Apresenta como diagnósticos diferenciais clínicos: o melasma, a ocronose exógena e o líquen plano pigmentoso<sup>6,7</sup>.

O teste de contato é imprescindível para conclusão diagnóstica e identificação do agente causal e deve ser realizado com a bateria padrão e a bateria estendida para cosméticos, incluindo também, sempre que possível, produtos de uso pessoal do paciente, conforme realizado neste caso. O tratamento consiste no afastamento do agente causal e no uso de fotoprotetores, agentes clareadores (hidroquinona, ácidos azeláico, kójico e glicólico), retinoides, corticoides tópicos, e procedimentos como *peelings* químicos, dermoabrasão, microagulhamento entre outros<sup>7</sup>, nem sempre com resultados satisfatórios.

Concluindo, a DCP é uma condição de difícil diagnóstico, tornando-se um desafio quando a correlação temporal com a exposição ao alérgeno não é estabelecida. Nos casos suspeitos, o teste de contato constitui ferramenta fundamental permitindo a conclusão diagnóstica e a identificação do agente causal, justificando sua suspensão, pedra angular do tratamento da DCP.

#### Referências

1. Serrano G, Pujol C, Cuadra J, Gallo S, Aliaga A. Riehl's melanosis: pigmented contact dermatitis caused by fragrances. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Nov;21(5 Pt 2):1057-60.
2. Nicolau E, Antoniou C, Katsambas AD. Origin, Clinical Presentation, and Diagnosis of Facial Hypermelanoses. *Dermatol Clin.* 2007;25(3):321-6.

3. Shenoi SD, Rao R. Pigmented contact dermatites. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007;73:285-7.
4. Nakayama H, Matsuo S, Hayakawa K, Takhashi K, Shigematsu T, Ota S. Pigmented cosmetic dermatitis. Int J Dermatol. 1984 Jun;23(5):299-305.
5. Khanna N, Rasool S. Facial melanoses: Indian perspective. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77:552-63.
6. Khanna U, Khanndpur S. Pigmented Contact Dermatitis. Journal of Pigmentary Disorders. 2015;2:214.
7. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. Br J Dermatol. 2013;169:41-56.

---

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

Correspondência:  
Fernanda Magalhães de Moraes Lopes  
E-mail: nanda\_mml@hotmail.com



# Sensitization to poultry meat, fish, and coconut in a multiple food allergic young boy

*Sensibilização a carne de aves, peixe e coco em um jovem com alergia alimentar múltipla*

Rita Brás<sup>1</sup>, Célia Costa<sup>1,2</sup>, Bartolome Borja<sup>3</sup>, Elisa Pedro<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Poultry meat allergy is rare and may present as primary or secondary, in the context of bird-egg syndrome. Chicken meat is responsible for most of the reactions. Cross-reactive allergens (parvalbumins, enolases, aldolases) between fish and chicken meat have been described. Coconut allergy is also rare. Coc n2 (7S globulin) and Coc n4 (11S globulin) have been implicated. We present a complex multiple food allergy case report where investigation into fish and chicken meat allergies as well as coconut allergy is carried out.

**Keywords:** Food hypersensitivity, foods containing coconut, fish proteins, immunoblotting, poultry proteins.

## RESUMO

A alergia à carne de aves é rara e pode apresentar-se como primária ou secundária, no contexto da síndrome ovo-ave. A carne de frango é responsável pela maioria das reações. Foram descritos alérgenos com reação cruzada (parvalbuminas, enolases, aldolases) entre peixe e carne de frango. A alergia ao coco também é rara. Coc n2 (globulina 7S) e Coc n4 (globulina 11S) foram implicados. Apresentamos um relato de caso complexo de alergia alimentar múltipla, onde é realizada investigação sobre alergia a peixe e carne de frango, bem como alergia ao coco.

**Descritores:** Hipersensibilidade alimentar, alimentos de coco, proteína de peixe, immunoblotting, proteína de aves domésticas.

## Introduction

Poultry meat allergy is rare and may present as primary or secondary, in the context of bird-egg syndrome. Chicken meat is responsible for most reactions.<sup>1,2</sup> A new clinical syndrome has recently been described involving cross-reacting allergens between fish and chicken meat (fish-chicken syndrome), mainly parvalbumin.<sup>2-4</sup> Coconut allergy is also rare, although it has been increasing in the last few years due to the widespread use of coconut oil and milk in cooking and skin care products. Coc n 1 (7S globulin) and Coc n 4 (11S globulin) have been described as its main allergens.<sup>5,6</sup>

## Case report

We report the case of a 16-year-old boy, referred to us for consultation because of multiple food allergy. Symptoms started when the boy was 8-10 years old after fish ingestion (abdominal pain, vomiting, oropharyngeal pruritus, facial erythema, and lip angioedema), first with salmon and then with codfish, horse mackerel, sea bass, and canned tuna.

At the age of 15, the patient started to present multiple other food reactions. He experienced several anaphylactic reactions to poultry meat, first with chicken meat and then with turkey and duck meat, characterized by facial pruritus, lip angioedema,

1. Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Serviço de Imunoalergologia - Lisbon, Portugal.

2. Centro Académico de Medicina de Lisboa, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Clínica Universitária de Imunoalergologia - Lisbon, Portugal.

3. Roxall, R&D Department - Bilbao, Spain.

Submitted: 03/06/2023, accepted: 08/27/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):302-6.

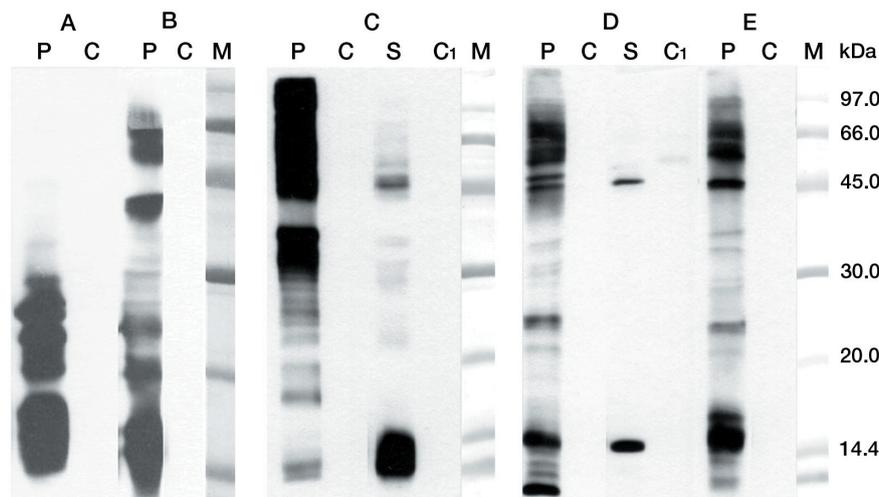
laryngeal tightness, abdominal pain, and diarrhea. He had always tolerated hen's eggs. However, he had been exposed to domestic birds from 2-3 and from 11-12 years of age and there were pigeon lofts at the back of his house. Furthermore, he developed tongue angioedema and oropharyngeal pruritus after cashew, pistachio, and hazelnut ingestion, although he tolerated almonds and peanuts. He also complained of oral allergy syndrome after ingestion of unpeeled peach. The most recent reaction happened after ingestion of a coconut cake, when he experienced lip angioedema and facial pruritus. Interestingly, the patient had used body cream and shampoo containing coconut oil for the previous 4-5 years. He had a personal history of mild persistent rhinitis, but no history of atopic eczema.

Skin-prick tests (SPT) and prick-prick tests (PPT) were positive for all fishes tested, except for tuna and monkfish (fresh and cooked), with a specific IgE value (sIgE) (ImmunoCAP, Phadia) for parvalbumin (rGad c 1) of 0.64 kU/L (Table 1). Poultry meat (chicken, turkey, and duck meat) allergy was also confirmed with SPT and PPT, with sIgE for chicken meat of 4.28 kU/L. Curiously, he had positive PPT for fresh and cooked egg yolk/white. SPT and sIgE were positive for cashew, pistachio, and hazelnut. PPT was positive for peach skin (negative for pulp) with sIgE for peach 0.39kU/L and sIgE for rPru p 3

and rPru p 7 < 0.35 kU/L. Coconut sensitization was also confirmed with PPT and sIgE (3.5 kU/L). Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC) results showed very high levels of serum specific IgE to rDer p 2 and rDer f 2, moderate/high levels to rDer p 1, rDer f 1, rDer p 10, nPen m 1, rAni s 3 and nBla g 7, and low levels to rGad c 1, rCor a 8 and Fel d 1, with negative values for nGal d 5 and rPru p 3 (Table 1). Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) IgE immunoblotting assays were performed to better understand coconut sensitization and whether poultry meat allergy could have emerged in the context of fish-chicken syndrome.

Protein extracts from fresh coconut and coconut water were prepared by homogenization in phosphate buffered saline (20% W/V) (50 mM phosphate buffer, 100 mM NaCl, pH 7.5) with magnetic stirring, centrifugation to remove the non-soluble materials, dialysis of the supernatants against distilled water, and lyophilization.

SDS-PAGE IgE-immunoblotting revealed intense IgE binding bands at 24 kDa, 22 kDa, and 16.5/15.5 kDa in both coconut extracts, and a pair of bands at 55 kDa and 40 kDa were only detected in the fresh coconut extract (Figure 1). Comparing the molecular mass of these bands with those described for the coconut allergens,<sup>7</sup> we assume that the patient is probably sensitized to coconut 7S globulin (Coc n 1),



**Figure 1**

SDS-PAGE IgE-Immunoblotting. (A) Coconut water extract, (B) Fresh coconut extract, (C) Cod extract, (D) Chicken thigh extract, (E) Chicken breast extract. Lane P: Patient serum, Lane C: Control serum (pool of sera from non-atopic subjects), Lane S: Rabbit serum against sardine parvalbumin, Lane C1: Unimmunized rabbit serum, Lane M: Molecular mass standard.

**Table 1**

Skin-prick tests with aeroallergens, food extracts and food allergens, culprit food prick-prick tests, and specific IgE levels evaluated by ImmunoCAP and ISAC

	SPT <sup>a</sup> (mm)	PPT <sup>a</sup> (mm)	slgE (kU/L) <sup>b</sup>	ISAC (ISU-E)
<b>Aeroallergens</b>				
<i>D. pteronyssinus</i>	13	–	54.2	rDer p 1: 11 rDer p 2: 26 rDer p 10: 11
<i>D. farinae</i>	10	–	39.8	nDer f 1: 1.3 nDer f 2: 19
<i>Blomia tropicalis</i>	4	–	–	–
<i>Euroglyphus maynei</i>	14	–	–	–
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	6	–	3.45	–
<i>Cat epithelium</i>	5	–	3.22	rFel d 1: 0.3
<b>Foods and food allergens</b>				
Peach	–	Peel: 8 Pulp: 0	0.39	–
Nectarine	–	Peel: 8 Pulp: 0	–	–
rPru p 3	11	–	<0.35	–
rPru p 4	–	–	<0.35	–
rPru p 7	–	–	<0.35	–
Almond	0	0	<0.35	–
Hazelnut	6	–	1.3	rCor a 8: 1.1
Pistachio	26	–	1.5	–
Cashew	19	–	0.69	–
Walnut	0	5	0.97	–
Peanut	0	5	<0.35	–
Coconut	–	8	3.5	–
Chicken meat	8	–	4.27	–
Turkey meat	10	–	0.71	–
Duck meat	–	Fresh: 12 Baked: 11	–	–
Egg yolk	0	Fresh: 5 Baked: 6	–	–
Egg white	0	Fresh: 10 Baked: 5	–	–
Ovomucoid	0	–	–	–
Ovalbumin	0	–	–	–
Parvalbumin	–	–	0.64	rGad c 1: 0.4
Codfish	12	–	–	–
Salmon	6	–	1.26	–
Sole	5	–	0.73	–
Sardine	7	–	0.65	–
Tuna <sup>c</sup>	0	Canned tuna: 4	–	–
<i>Anisakis</i>	–	–	0.61	rAni s 3: 3.7
Other tropomyosins:				nBla g 7: 7.8 nPen m 1: 6.4

<sup>a</sup> Mean papule diameter (mm). Histamine: 6mm.

<sup>b</sup> Total IgE: 563 kU/L.

<sup>c</sup> Other fishes tested: Hake (fresh: 6mm, baked: 11mm), Catfish (fresh: 22mm, baked: 16mm), Grouper (fresh: 10mm, baked: 10mm), Swordfish (fresh: 15mm, baked: 15mm), Plaice (fresh: 10mm, baked: 7mm), Horse mackerel (fresh: 7mm, baked: 22mm), Flat fish (fresh: 10mm, baked: 5mm), Corvina (fresh: 7mm, baked: 9mm), Gilt-head sea bream (fresh: 13mm, baked: 9mm), Baila (fresh: 5mm, baked: 7mm), Sea bass (fresh: 5mm, baked: 9mm), Trout (fresh: 14mm, baked: 15mm), Salmon trout (fresh: 18mm, baked 10mm), Beetle (fresh: 10mm, baked: 16mm).

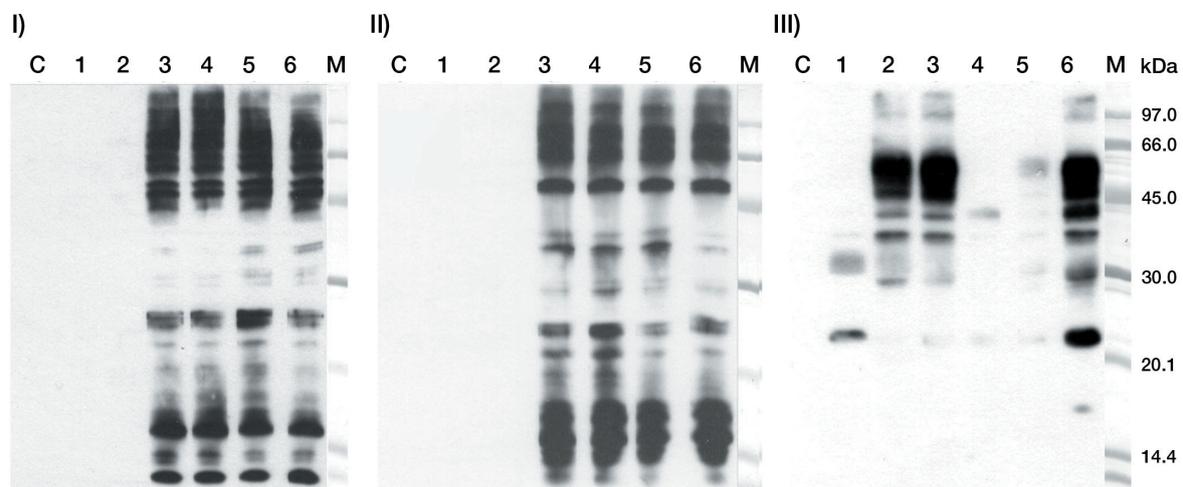
ISAC = Immuno Solid-phase Allergen Chip; SPT = Skin-prick test; PPT = Prick-prick test; slgE = Specific IgE antibody levels.

while the bands at approximately 55 kDa lead us to suppose that light sensitization to 11S globulin (Coc n 4) could be involved in this case.

Protein extracts from raw cod and chicken (thigh and breast) were prepared as mentioned above. SDS-PAGE immunoblotting revealed IgE reactivity at 60, 52, 45, 39, 31, 20, 18, and <14 kDa in cod extract and several IgE-bands between 85-45 kDa, and bands at 25, 16, and <14 kDa in chicken extracts (Figure 1). A rabbit serum against sardine parvalbumin detected bands with the same molecular weight to some of the bands detected in chicken (16 kDa) and cod extracts (< 14 kDa). This result suggests the patient could be sensitized to fish beta-parvalbumin and chicken alpha-parvalbumin. SDS-PAGE IgE immunoblotting-inhibition using raw chicken and cod extracts in the solid phase did not show any significant cross-reactivity between chicken and cod proteins (Figure 2).

## Conclusion

Primary sensitization to poultry meat is even less common than bird-egg syndrome.<sup>1,8</sup> Alpha-parvalbumin and myosin light chain 1, enolase and aldolase are relevant allergens that have been implicated in primary poultry meat sensitization and also in cross-reactivity with fish.<sup>1,2,9</sup> Negative nGal d 5 values allow exclusion of bird-egg syndrome. The low specific IgE detected against fish parvalbumin and the IgE-reactive bands appearing at around 60 – 40 kDa in cod extract blots let us to suppose fish enolase or aldolase could be implicated in this case. Interestingly, our patient presented an asymptomatic co-sensitization to egg white/yolk. Hemmer et al. also found positive sIgE values (>0.35 kU/L) for egg yolk and/or white in 66% of poultry meat allergic patients, although these values were much lower than those for chicken meat.<sup>1</sup> However, the causal link remains unclear.



**Figure 2**

SDS-PAGE IgE-Immunoblotting-inhibition. I) Solid phase: Chicken thigh extract; II) Solid phase: Chicken breast extract. Lane C: Control serum (pool of sera from non-atopic subjects) Lanes 1 – 6: Patient serum pre-incubated with chicken thigh extract (lane 1), with chicken breast extract (lane 2), with hake extract (lane 3), with cod extract (lane 4), with salmon extract (lane 5), with sunflower pollen extract (lane 6), Lane M. Molecular mass standard. III) Solid phase: Salmon extract. Lane C: Control serum (pool of sera from non-atopic subjects) Lanes 1 – 6: Patient serum pre-incubated with cod extract (lane 1), with chicken thigh extract (lane 2), with chicken breast extract (lane 3), with hake extract (lane 4), with salmon extract (lane 5), with sunflower pollen extract (lane 6), Lane M. Molecular mass standard.

Coconut sensitization does not seem to be more likely in peanut or tree nut sensitized patients.<sup>10</sup> However, cross reactivity with walnuts and hazelnuts has been reported.<sup>10</sup> Our patient presents co-sensitization to coconut and peanut/tree nuts but different protein families seem to be involved.

We report an interesting case of multiple food allergy with primary sensitization to poultry meat, fish, and coconut. The patient currently tolerates several fishes (sole, plaice, corvina, golden, baila, tuna, and monkfish) and has been doing elimination of poultry meat, coconut, peanut, and tree nuts without any additional food reaction.

### Acknowledgments

The authors are grateful to Roxall for their help with the investigation.

### References

- Hemmer W, Klug C, Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy. *Allergo J Int*. 2016;25:68-75. doi: 10.1007/s40629-016-0108-2.
- Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnerns-Weber C, Doyen V, Gomez-André SA, Bienvenu F, et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat - a new clinical syndrome. *Allergy*. 2016;71(12):1772-81.
- Kuehn A, Lehnerns C, Hilger C, Hentges F. Food allergy to chicken meat with IgE reactivity to muscle alpha-parvalbumin. *Allergy*. 2009;64(10):1557-8.
- González-de-Olano D, Bartolomé B, Maroto AS, Vivanco F, Pastor-Vargas C. Asthma after chicken consumption due to cross-reactivity between fish and chicken parvalbumin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(3):227-8.
- Anagnostou K. Coconut Allergy Revisited. *Children (Basel)*. 2017;4(10).
- Michavila Gomez A, Amat Bou M, Gonzalez Cortés MV, Segura Navas L, Moreno Palanques MA, Bartolomé B. Coconut anaphylaxis: Case report and review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):219-20.
- Garcia RN, Arocena RV, Laurena AC, Tecson-Mendoza EM. 11S and 7S globulins of coconut (*Cocos nucifera* L.): purification and characterization. *J Agric Food Chem*. 2005;53(5):1734-9.
- Sokolova A, Costa AC, Santos MC, Bartolomé B, Barbosa MP. Severe allergy to poultry meat without sensitisation to egg proteins with concomitant Leguminosae allergy. Case report. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(3):168-71.
- Kuehn A, Hilger C, Lehnerns-Weber C, Codreanu-Morel F, Morisset M, Metz-Favre C, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(7):811-22.
- Nguyen SA, More DR, Whisman BA, Hagan LL. Cross-reactivity between coconut and hazelnut proteins in a patient with coconut anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(2):281-4.

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

Corresponding author:  
Rita Brás  
E-mail: ritasabras@gmail.com



# Baker's rhinitis and asthma with concomitant wheat anaphylaxis: a rare overlap of clinical entities

*Rinite e asma do padeiro com anafilaxia após ingestão de trigo: um caso raro de sobreposição de entidades clínicas*

Filipa Rodrigues-dos-Santos<sup>1</sup>, Inês Falcão<sup>1</sup>, Borja Bartolome<sup>2</sup>, Leonor Cunha<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Wheat is one of the fundamental sources of food worldwide. Baker's asthma and occupational rhinitis are both frequent and can be attributable to work exposure in bakers. However, the association between baker's asthma and wheat allergy is very rare. The authors report the case of a bakery worker who developed baker's asthma and occupational rhinitis after years of working in a bakery and later developed anaphylactic reactions after wheat ingestion.

**Keywords:** Occupational asthma, rhinitis, anaphylaxis, food hypersensitivity.

## RESUMO

O trigo é uma das fontes alimentares mais importantes em todo o mundo. A asma do padeiro e a rinite ocupacional são frequentes e podem ser atribuídas à exposição a farinhas em padeiros. No entanto, a associação entre asma do padeiro e alergia alimentar ao trigo é muito rara. Os autores descrevem um caso em que um trabalhador de panificação desenvolveu asma do padeiro e rinite ocupacional após anos trabalhando em uma padaria, e posteriormente desenvolveu reações anafiláticas após a ingestão de trigo.

**Descritores:** Asma ocupacional, rinite, anafilaxia, hipersensibilidade alimentar.

## Introduction

Wheat (*Triticum aestivum*) is one of the fundamental sources of food worldwide.<sup>1</sup> Depending on the route of exposure, wheat is responsible for different clinical manifestations of IgE-mediated allergy.<sup>2</sup> Ingestion of wheat can induce food allergy or wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis; inhalation of wheat and rye flour is the main cause of baker's asthma.

Baker's asthma is a frequent form of occupational asthma, and affects up to 15% of bakers, millers, and pastry workers.<sup>3</sup> Inhalation of cereal flour proteins

triggers an IgE-mediated bronchial reaction and can also result in rhinoconjunctivitis and contact urticaria.<sup>3</sup>

Proteins constitute approximately 10-15% of wheat grain and can be classified into two different fractions: salt-soluble proteins (albumins and globulins) and salt-insoluble proteins (prolamins, namely gliadins and glutenins).<sup>4,5</sup> Salt-soluble proteins, including alpha-amylase inhibitors, peroxidase, thioredoxin, nonspecific lipid transfer proteins (LTPs), serine

1. Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Serviço de Imunoalergologia - Porto, Porto, Portugal.

2. Roxall, Research and Development Department - Bilbao, Bilbao, Spain.

Submitted: 08/17/2023, accepted: 09/19/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):307-10.

protease inhibitor, and thaumatin-like protein (TLP), are known allergens associated with Baker's asthma.<sup>4,5</sup>

Each of these fractions contains allergens that may induce a clinical reaction, although there is no consensus definition on either major or minor allergens, nor on their allergenicity after heating and processing.<sup>1</sup> Wheat flour LTPs (Tri a 14) have recently been identified as important allergens linked to both Baker's asthma and IgE-mediated food allergy.<sup>4,5</sup> Omega-5 gliadin (Tri a 19), associated with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA), has been associated with wheat food allergy.<sup>3</sup>

Recent studies in the United States in children and adults with wheat food allergy show a prevalence of about 0.5% in children and 0.8% in adults, with 50% being of adult-onset.<sup>6</sup> Although the association of Baker's asthma with wheat food allergy is very rare, overlapping between these two clinical entities may be possible through allergens such as alpha-amylase inhibitors, LTPs, and gliadins due to their sensitization potential through inhalation. Rarely, patients may develop symptoms after eating meals contaminated with uncooked wheat flour, but otherwise they do not report problems after ingestion of cooked wheat.<sup>6</sup>

### Clinical case

The patient was a 45-year-old woman, resident in Porto, with a personal history of seronegative generalized myasthenia gravis, without any medication or other significant medical or surgical history. She worked as a counter attendant in a bakery shop for over two decades. Initially, she was asymptomatic, but after approximately 20 years she developed persistent symptoms of watery rhinorrhea, nasal itching, and nasal obstruction. She also experienced occasional wheezing and dyspnea after contact with flour in the workplace. She remained asymptomatic during holiday periods.

Two years after the onset of respiratory symptoms, the patient had 2 episodes of generalized maculopapular rash, with associated symptoms of pruritus, dyspnea, and throat tightness, approximately 15 minutes after ingestion of wheat bread. She had no history of infection, no drug or alcohol intake, or exercise prior to the episode. She presented at the Emergency Department and was treated with IM adrenaline 0.5mg/0.5ml, methylprednisolone 1 mg/kg IV, and clemastine 2g IV. Her serum tryptase level was

10.7 µg/L (reference value <10 µg/L) four hours after onset of symptoms, compared to 3.67 µg/L, obtained after the episode was resolved.

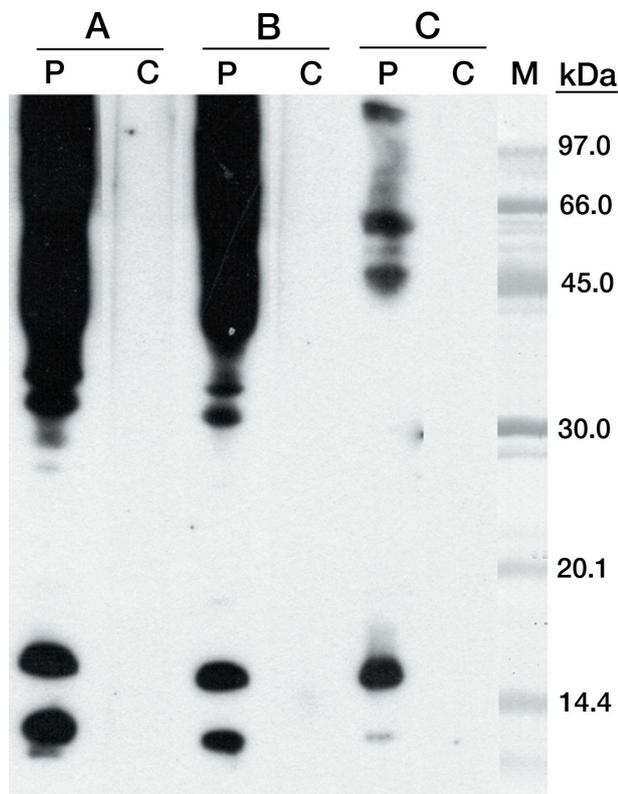
She was referred to the Immunology and Allergy clinic for further study. Skin prick tests were conducted for common inhalants and flours, which were positive (mm) for oat extract 6.5; rye extract 9, wheat extract 9, and histamine 9. The patient had a total IgE level of 100 kU/L. Specific IgE was positive (kUA/L) for wheat extract 11.20, rye extract 9.53, oat extract 0.77, and gluten 11.40, and negative for corn extract 0.21, rTri a 19 0.01 and rTri a 14 0.06. Spirometry findings were within the normal range. The post-bronchodilation test (with salbutamol) was negative. A bronchial provocation test with methacholine was positive. An open oral wheat provocation test was not performed due to the history of anaphylaxis. A bronchial provocation test with wheat flour was not performed due to the history of anaphylaxis. The ImmunoCAP™ ISAC test was negative.

### SDS-PAGE Immunoblotting

#### *Protein and Allergenic Profile*

In order to study the IgE-binding protein profile, SDS-PAGE immunoblotting was performed in non-reducing conditions (without 2-mercaptoethanol). The patient's serum was incubated with gluten and extract from wheat seed and whole wheat flour. The IgE binding detected was much higher for the extracts of wheat seed and whole wheat flour than for the gluten sample. The wheat seeds and whole wheat flour extracts showed similar IgE binding profiles. Among others, two bands at approximately 15.5 kDa and 13 kDa were detected (Figure 1).

Based on her clinical history and the results of additional studies, the patient was diagnosed with occupational rhinitis, baker's asthma, and wheat-induced food allergy with anaphylaxis. An adrenaline autoinjector (Epipen® 0.3mg/0.3ml) was prescribed as well as desloratadine 5mg sos and prednisolone 60mg sos. A Mandatory Occupational Disease Report was submitted to the Portuguese Department of Protection against Occupational Risks, and a 100% work disability was assigned for a bakery work post. The patient underwent job reassignment with avoidance of inhalation of and contact with the cereal involved. Since then, she remains asymptomatic and maintains elimination of wheat ingestion, inhalation, and contact.



**Figure 1**  
SDS-PAGE Immunoblotting

A) Wheat seed extract; B) Whole wheat flour extract; C) Gluten sample; Lane P = patient serum; Lane C = control serum; Lane M = Molecular mass marker.

## Discussion

Food allergy to wheat in adults is a rare IgE-mediated hypersensitivity reaction, unlike baker's asthma, which is considered a significant occupational disease among bakery workers.<sup>1</sup> Most patients with baker's asthma do not show a concomitant food allergy. Bakers with occupational asthma typically consume bread and other foods containing wheat flour without developing adverse reactions. Our case is of particular interest, with an IgE-mediated mechanism being demonstrated both for baker's asthma and food allergy in the same patient.

In this case, sIgE to wheat proteins were detected in the patient's serum, which might be responsible for an allergic reaction upon exposure to, contact with, or ingestion of wheat. The IgE-binding band at approximately 15.5 kDa detected with wheat seed and whole wheat flour extracts has the same molecular

weight as Tri a 30, described in the literature;<sup>7</sup> and the IgE-binding band of approximately 13 kDa detected in these same extracts has the same molecular weight as Tri a 28.<sup>7</sup>

The World Health Organization (WHO) allergen database lists 27 allergens for wheat, but the clinical relevance of many of them remains undetermined.<sup>8</sup> Tri a 28 and Tri a 30 are alpha-amylase/trypsin inhibitors and are members of the prolamin superfamily, one of the most allergenic proteins found in wheat. Wheat prolamins share sequence and structural homology with each other and with other proteins in rye and barley,<sup>9</sup> highlighting the importance of investigating cross-reactivity in this case. Alpha-amylase inhibitors have been associated with both baker's allergy and food allergy,<sup>9-11</sup> which is also described in our case.

Tri a 19 is by far the best characterized wheat allergen and is a major allergen for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. It is also an important allergen in baker's asthma. However our patient seems not to be sensitized to Tri a 19. Other clinically relevant allergens include wheat Tri a 14, which has also been associated with baker's asthma<sup>12</sup> and food allergy.<sup>13</sup> Here we described an IgE-mediated allergy that is probably related to allergens other than Tri a 19 and Tri a 14.

In adults, food allergy to ingested wheat is uncommon and is normally observed as the WDEIA variant, in which symptoms of food allergy appear in response to a combination of wheat ingestion and physical exercise.<sup>14</sup> Moreover, most patients presenting with baker's asthma do not show concomitant wheat food allergy. In this case, we present a rare combination of baker's asthma and wheat-induced anaphylaxis after ingestion of wheat. We emphasize the need for referral of such patients to the Immunology and Allergy clinic, since identification of the causal allergen(s) has potential implications for accurate diagnosis and management of occupational exposition of these patients, with health and legal implications.

Management of IgE-mediated wheat allergy is mainly based on elimination of wheat from the diet and restriction of exposure to wheat flours is recommended in the case of baker's asthma<sup>15</sup> In case of accidental exposure and anaphylactic reaction, an epinephrine auto-injector can be a lifesaving treatment and therefore must be prescribed for all patients with anaphylactic history.

## References

1. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023 Mar;34 Suppl 28:e13854.
2. Salcedo G, Quirce S, Diaz-Perales A. Wheat allergens associated with Baker's asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:81-92.
3. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21;21(23):7110-9.
4. Sander I, Rihs HP, Doekes G, Quirce S, Krop E, Rozynek P, et al. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1529-37.
5. Palacin A, Quirce S, Armentia A, Fernández-Nieto M, Pacios LF, Asensio T, et al. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1132-8.
6. 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.
7. Sotkovský P, Sklenár J, Halada P, Cinová J, Setinová I, Kainarová A, et al. A new approach to the isolation and characterization of wheat flour allergens. *Clin Exp Allergy*. 2011 Jul;41(7):1031-43.
8. Allergen Nomenclature WHO/International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee Allergen Nomenclature [Internet]. Available at: [www.allergen.org](http://www.allergen.org).
9. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(11):1712-26.
10. Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, Kuitunen M, Pelkonen AS. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy*. 2014 Nov;44(11):1420-30.
11. Sander I, Rihs HP, Doekes G, Quirce S, Krop E, Rozynek P, et al. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1529-37.
12. Palacin A, Quirce S, Armentia A, Fernández-Nieto M, Pacios LF, Asensio T, et al. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1132-8.
13. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Iametti S, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):10-22.
14. Sabeñça C, Ribeiro M, Sousa T, Poeta P, Bagulho AS, Igrejas G. Wheat/Gluten-Related Disorders and Gluten-Free Diet Misconceptions: A Review. *Foods*. 2021 Jul 30;10(8):1765.
15. Cianferoni A. Wheat allergy: Diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2016;9:13-25.

---

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

Corresponding author:  
Filipa Rodrigues dos Santos  
E-mail: [filipair.santos@gmail.com](mailto:filipair.santos@gmail.com)

# Regressão da polipose nasal induzida pelo dupilumabe

*Regression of dupilumab-induced nasal polyps*

Raísa Borges de Castro<sup>1</sup>, Diderot Rodrigues Parreira<sup>2</sup>, Pedro Giavina-Bianchi<sup>1</sup>

## RESUMO

Relato de caso de paciente com rinossinusite crônica com polipose nasal em tratamento com dupilumabe. São descritos os aspectos clínicos e o impacto na qualidade de vida do paciente. Imagens tomográficas evidenciam a melhora do processo inflamatório e a regressão dos pólipos nasais.

**Descritores:** Imunobiológico, rinossinusite crônica com polipose nasal, anticorpo monoclonal, interleucina-4, interleucina-13, dupilumabe.

## ABSTRACT

We report the case of a patient with chronic rhinosinusitis with nasal polyps treated with dupilumab. The clinical features and impact on the patient's quality of life are described. Computed tomography shows improvement of the inflammatory process and regression of the nasal polyps.

**Keywords:** Immunobiologic agent, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, monoclonal antibody, interleukin-4, interleukin-13, dupilumab.

## Relato de caso

Paciente masculino, 64 anos, procurou atendimento médico com alergista devido a quadro de anosmia há 10 anos, associado a asma moderada, controlada, e história de hipersensibilidade a AINEs. Refere diversas idas ao pronto-socorro fazendo uso de corticoide sistêmico para alívio de sintomas respiratórios, principalmente da anosmia e secreção nasal. Relatava diversas infecções intestinais prévias por não sentir cheiro de alimentos estragados. Além disso, paciente já realizou duas polipectomias, a primeira a 20 anos e a segunda há um ano. Referia cardiopatia, hipertensão e diabetes. Ao exame físico, a nasoscopia revelou alargamento da pirâmide nasal mostrando pólipos bilateralmente. O restante do exame físico dentro da normalidade. O paciente apresentava IgE total de 37,4, e testes cutâneos e IgE sérica específica para aeroalérgenos negativos. As Figuras 1 e 2 mostram as tomografias computadorizadas de seios da face iniciais.



**Figura 1**

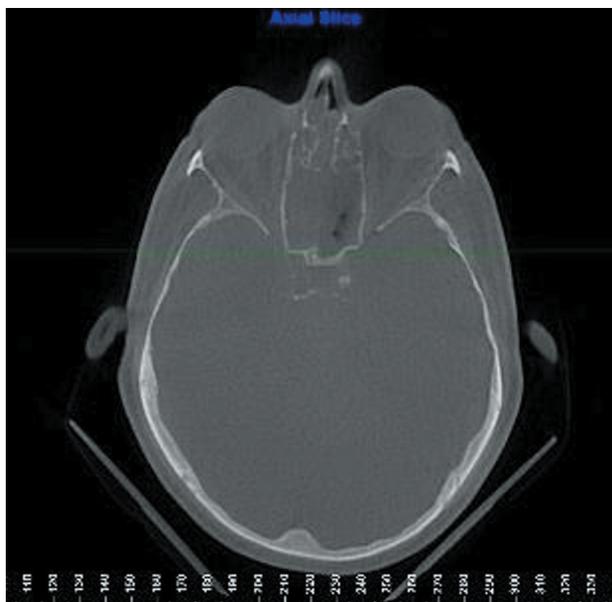
Corte axial com velamento total seios da face etmoide anterior, posterior e esfenoidal

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

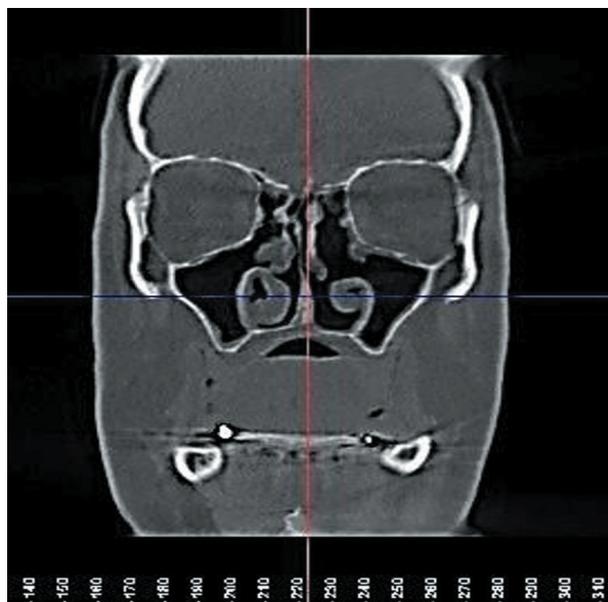
2. Clínica Eleve Brasília – Brasília, DF, Brasil.

Submetido em: 20/07/2023, aceito em: 28/07/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):311-2.

**Figura 2**

Corte coronal mostrando velamento de seios etmoidais e maxilares e status de turbinectomia inferior à esquerda

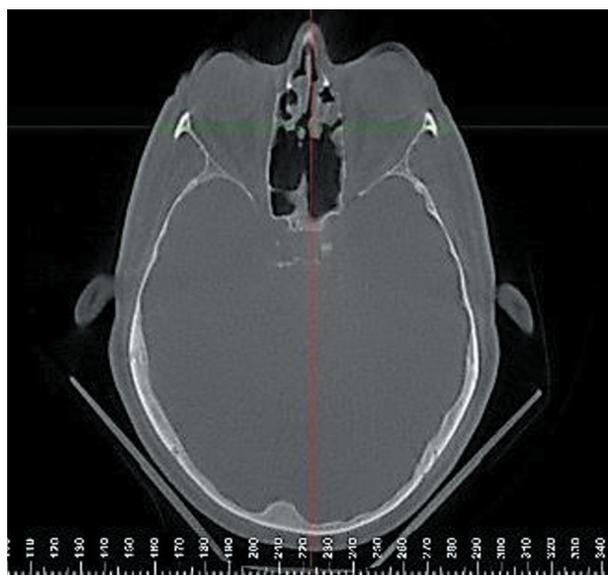
**Figura 3**

Corte axial com regressão do quadro de rinossinusite após oito semanas de tratamento

Após avaliação do paciente, foi sugerido o uso de dupilumabe devido à rápida recidiva dos pólipos, aos efeitos adversos associados aos corticosteroides sistêmicos, e ao risco cirúrgico, visto que o paciente apresenta diversas comorbidades. Iniciado tratamento com dose inicial de dupixent 400 mg e doses seguintes de 200 mg de 14 em 14 dias. Paciente refere que na terceira aplicação retornou com olfato e melhora da respiração. Não teve mais infecções intestinais por não detectar o cheiro de alimentos estragados, teve controle de sua diabetes, e não utilizou mais corticoides sistêmicos.

As Figuras 3 e 4 mostram as tomografias computadorizadas de seios da face após três meses de uso de dupilumabe.

Em conclusão, relatamos o caso de um paciente com rinossinusite crônica com polipose nasal grave, com comorbidades associadas e com recidivas dos pólipos em menos de um ano após procedimento cirúrgico. Iniciado tratamento com dupilumabe e apresentado controle quase que total dos sintomas após a primeira aplicação do medicamento, garantindo assim melhor qualidade de vida ao paciente e menor impacto nas demais comorbidades pelo uso de corticosteroide sistêmico.

**Figura 4**

Corte coronal com regressão do quadro de rinossinusite após oito semanas de tratamento

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

Correspondência:  
Raisa Borges de Castro  
E-mail: raisadcastro@gmail.com



## Guia Brasileiro de Imunoterapia com Alérgenos para Pacientes com Rinite Alérgica: posicionamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):313-5.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230047>

Prezado Editor,

A imunoterapia com alérgenos (ITA) é um dos pilares do tratamento das doenças alérgicas e a única estratégia terapêutica com potencial de cura, promovendo a redução do consumo de medicamentos e controle dos sintomas, mesmo após o término do tratamento<sup>1</sup>. A ITA é um dos procedimentos que identificam a Alergia-Imunologia clínica como especialidade.

Embora venha sendo realizada há mais de 100 anos, ainda permanecem dúvidas quanto à sua efetividade e o real benefício fornecido aos pacientes, sobretudo por não especialistas da área.

Em publicação recente em periódico internacional conceituado de nossa especialidade, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) apresentou as “Recomendações para as Boas Práticas da Imunoterapia com Alérgenos: Posicionamento da ASBAI”<sup>1</sup>. Neste documento foram estabelecidas as principais recomendações definidas pelas mais destacadas organizações mundiais de Alergia e Imunologia, adaptadas às condições do Brasil, sempre fundamentadas na medicina baseada em evidências e na medicina de precisão<sup>1</sup>.

Apesar dessas publicações, ainda se fazia necessária a confirmação, apoiada em evidências, sobre a efetividade e eficácia da ITA subcutânea (ITSC) e sublingual (ITSL), assim como seus eventos adversos, indicações e contraindicações relativas e absolutas em pacientes com rinite alérgica.

Assim, a ASBAI realizou nova revisão sistemática em que se avaliou a eficácia e a segurança da imunoterapia

com alérgenos (sublingual e subcutânea) em pacientes (adultos e crianças) com rinite alérgica (ácaros e/ou polens). Como resultado da primeira busca foram selecionados aproximadamente 1.200 artigos segundo as fontes de busca<sup>2</sup>. Destes, apenas 47 foram elegíveis para comporem a revisão sistemática. Vinte e cinco eram estudos duplo-cegos, randômicos e controlados por placebo, sendo avaliados 4.518 pacientes com rinite alérgica perene, com ou sem asma associada, e 3.887 pacientes tratados com placebo. Os dados obtidos foram avaliados pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e apresentados como nível de evidência (alto, moderado, baixo e muito baixo), assim como a força de recomendação (fraca ou forte)<sup>3</sup>.

Foram avaliadas a efetividade e a segurança das ITA subcutânea e sublingual, em crianças e adultos com rinite alérgica (ácaros e polens) (Tabela 1).

Além disso, foram identificados os critérios para indicação e contraindicações para ITA, sublingual ou subcutânea (Tabela 2).

A Tabela 3 reúne os critérios para monitoramento da efetividade e para a descontinuação da ITA.

Com base nos resultados obtidos pela revisão sistemática podemos afirmar que a ITA, subcutânea ou sublingual, é efetiva e segura no tratamento de pacientes (crianças e adultos) com rinite alérgica (sensibilizados a ácaros ou polens), e sempre que indicada deve compor o esquema de tratamento desses pacientes.

**Tabela 1**Imunoterapia com alérgenos subcutânea (ITSC)\* e sublingual (ITSL): segundo recomendações GRADE<sup>3</sup>

	Nível de evidência	Grau de recomendação
A ITSC é efetiva em crianças e adultos com rinite alérgica?	Ácaros - Alto Polens - Moderado	Forte Forte
A ITSC é segura para crianças e adultos com rinite alérgica?	Ácaros - Alto Polens - Moderado	Forte Forte
A ITSL é efetiva para crianças e adultos com rinite alérgica?	Ácaros - Alto Polens - Moderado	Forte Forte
A ITSL é segura para crianças e adultos com rinite alérgica?	Ácaros - Alto Polens - Moderado	Forte Forte

\* Recomenda-se que a ITSC seja realizada pelo médico prescritor ou em local em que haja supervisão médica.

**Tabela 2**

Critérios para indicação e contraindicações para imunoterapia com alérgenos sublingual (ITSL) ou subcutânea (ITSC) em pacientes com rinite alérgica

Critérios de indicação
1 - Doença moderada/grave não controlada apesar de controle ambiental e tratamento medicamentoso adequados; ou o paciente deseje controle sem medicação
2 - Diagnóstico confirmado de sensibilização IgE mediada por teste cutâneo e/ou dosagem de IgE sérica específica
3 - Correlação entre sensibilização alérgica e desencadeante de sintomas. Na prática essa relação é clínica, e, se possível, teste de provocação nasal e/ou ocular podem ser adicionados, mas geralmente para estudos
4 - Pacientes com idade mínima de 2 a 4 anos (ITSL) e maior de 5 anos (ITSC) e máxima de 65 anos e com condições clínicas compatíveis para ITSL/ITSC
Contraindicações relativas (CIR) e absolutas (CIA)
1 - Asma grave pobremente controlada e doenças graves em atividade (imunológicas, infecciosas ou neoplásicas) - CIA
2 - Esofagite eosinofílica: CIA para ITSL
3 - Doença cardiovascular controlada (uso de inibidores de ECA, betabloqueadores) doenças crônicas controladas e doenças psiquiátricas leves - CIR
4 - Gestação e lactação - CIA para início da ITA, mas não para sua continuidade. Se em fase de indução, o aumento da concentração não deve ocorrer
5 - Falta de adesão - considerar CIA para iniciar ou continuar a ITA

ECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina.

**Tabela 3**

Critérios para monitoramento da efetividade e para descontinuação da imunoterapia com alérgenos (ITA) em pacientes com rinite alérgica

**Critérios para monitoramento da ITA**

- 1 - Habitualmente é clínico, avaliando escores de sintomas e de medicamentos, realizados por escalas referendadas por consensos. Pode ser complementada por questionários de qualidade de vida
- 2 - Avaliação de efeitos adversos deve ocorrer
- 3 - Não há marcadores imunológicos disponíveis para monitorar a ITA.
- 4 - O teste cutâneo não deve ser realizado com o objetivo de monitorar a eficácia ou duração da ITA

**Recomendações para descontinuar a ITA**

- 1 - A duração ótima é de 3 a 5 anos após o início da fase de manutenção. A ITA deve ser mantida por pelo menos 3 anos para que a eficácia seja mantida
- 2 - No caso de polinose, deve ser realizada por alguns meses anteriores e durante a estação polínica
- 3 - O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata não é bom parâmetro para a descontinuação da ITA, e até o momento não há marcador laboratorial capaz de fazê-lo
- 4 - A avaliação clínica é sempre o melhor parâmetro para monitorar a eficácia da ITA. Em não se conseguindo resultados após atingir a dose de manutenção, a ITA deve ser interrompida

**Referências**

1. Aarestrup FM, Taketomi EA, Galvão CES, Gagete E, Arruda ACNM, Alves GB, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology – ASBAI. *World Allergy Organ J.* 2022;15(10):100697. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100697.
2. Aarestrup FM, Lira GVAG, Taketomi EA, Gagete E, Rosário Filho NA, Rizzo MC, et al. Brazilian guidelines for allergen immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2023 Jun 2;69(5):e2023D695. doi: 10.1590/1806-9282.2023D695.
3. GRADE Working Group. The grading of recommendations assessment, development and evaluation [Internet]. Disponível em: <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Acessado em: outubro/2022.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

**Dirceu Solé**  
**Fernando M. Aarestrup**  
**Ekaterini S. Goudouris**  
**Fábio C. Kuschnir**

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI

## Acute management of perioperative anaphylaxis

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):316-8.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230048-en>

Dear Editor,

Although rare (with estimated incidence in the range of 1:353 to 1:18600 procedures), perioperative immediate hypersensitivity reactions are the most challenging clinical problems requiring drug allergy investigation. They are also a challenge for the surgical team, including the anesthesiologist who manages these cases directly. A combination of multiple anesthetic drugs, chemicals, surgical procedures, hidden exposures, and several differential diagnoses contribute to the challenge, making management of perioperative anaphylaxis complex. Collaboration between anesthesiologists, surgeons, and allergists is essential.<sup>1</sup> The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) position paper on this subject was important to guide correct investigation and management of these important events.<sup>2</sup>

Proper management of anaphylaxis during anesthesia requires prompt recognition and treatment, quantification of peak serum tryptase, and determination of the responsible agent. Signs and symptoms should be evaluated as well:

- Cardiovascular collapse or cardiac arrest, hypotension with or without tachycardia. Bradycardia may occur if the patient is highly hypovolemic or treated with beta-blockers.
- Bronchospasm is usually present in patients with underlying airway disease, such as asthma or COPD.
- Cutaneous presentation: urticaria, angioedema, and disseminated rash are frequent signs of anaphylaxis, but their absence does not exclude it.
- Gastrointestinal signs and symptoms may be present during regional anesthesia but are not common with general anesthesia, since fasting is required.

Differential diagnoses related to anesthetic and surgical procedures include systemic mastocytosis, mast cell activation syndromes and hereditary alpha-tryptasemia, uncontrolled surgical bleeding, bronchial hyperreactivity, adverse drug reactions, iatrogenic intubation trauma,

sepsis, thromboembolic event, cold-induced urticaria/anaphylaxis, and hereditary angioedema (HAE).

Systemic mastocytosis is a rare condition. The rate of immediate reactions related to anesthesia and surgery in patients with mastocytosis is only 0.4%. The physiological stress of surgical procedures and use of anesthetic and multiple analgesic agents, such as neuromuscular blockers and opioids, may be triggers of acute hypersensitivity reactions in this condition. Patients with mastocytosis require careful surgical management, especially when general anesthesia is contemplated. It is important to measure serum tryptase before surgery when mastocytosis is suspected (normal value: <11.4 ng/ mL). Elevated serum tryptase levels have been associated with an increased risk of systemic reactions. Several drugs, including neuromuscular blockers, can potentially activate mast cells through non-IgE MRGPRX2 receptors, thereby inducing mast cell-mediator release and consequently anaphylaxis.<sup>3</sup>

### Acute Perioperative Anaphylaxis Management:

- Airway maintenance.
- 100% oxygen administration.
- Intravascular volume expansion.
- Epinephrine administration: preferably intramuscular epinephrine (0.5 mL of a 1 mg/mL solution) at the outer thigh (vastus lateralis muscle). An alternative route is to intravenously administer 1-3 ml of 1:10000 aqueous solution (0.1 mg/mL) over 10 minutes.<sup>4</sup>

Severe reactions may be difficult to treat and epinephrine may be given more than once (sometimes 3 injections), as well as larger doses of catecholamines, volume replacement and close intensive care observation.<sup>5</sup> The American Society of Anesthesiology (ASA) has listed the following risk factors for fatal outcomes related to anaphylaxis: morbid obesity, increased patient age, coronary artery disease, beta-blockers and angiotensin converter antagonists, asthma, and malignancy.<sup>6</sup> It is important to ensure that all possibly implicated factors and allergens are removed, such as chlorhexidine, latex, colloids, and drugs.

### Post-anaphylactic reaction management:

- Evaluation of suspension of surgery depending on different factors: patient's physical condition, anaphylactic event severity, surgery status, and the urgency of the procedure. The risk/benefit ratio should always be considered.

- After anaphylaxis is controlled: administration of antihistamines and steroids, checking serum tryptase level, and patient transfer to an Intensive Care Unit.

There is no demonstrated evidence that supports pre-operative systematic screening in general patients. Allergy assessment must be performed in high-risk patients and in patients who have had an anaphylactic event during the perioperative context.<sup>7</sup>

When a cause is found, an adequate alternative should be recommended for drug groups with potential cross-reactivity.<sup>8</sup> In approximately one-third of patients, no culprit could be identified.<sup>9</sup> Suspected drugs should be investigated and when proven to be involved they should be avoided. Antibiotics, especially cefazolin, are among the major causes of IgE-mediated reactions and an elevated baseline serum tryptase level was associated with increased risk of recurrent perioperative allergic reactions.<sup>10</sup>

Despite intramuscular epinephrine being the first-line drug recommended to treat anaphylaxis, its use remains suboptimal. The dose recommended for use by healthcare professionals is 0.01 mg/kg of body weight, to a maximum total dose of 0.5 mg, given by the intramuscular route. Dosing should be repeated every 5-15 min if symptoms are refractory to treatment. Epinephrine administered by the intramuscular route is generally well tolerated. Regarding the intravenous route, arrhythmias can potentially occur because of bolus administration of epinephrine. For this reason, the intravenous route is not recommended for initial treatment of anaphylaxis and, if used, it should be administered to monitored patients by personnel experienced in diluting and administering the correct doses and should preferably be given as an intravenous infusion via an infusion pump. A number of protocols exist for low-dose epinephrine infusions via a peripherally-sited cannula to treat reactions refractory to intramuscular epinephrine. In Australia, New Zealand, and Spain these protocols are being developed as part of these countries' national anaphylaxis guidelines and have an excellent safety and efficacy profile. In case of upper airway obstruction, consider adding nebulized adrenaline.<sup>11-13</sup>

Second-line medications include beta 2-adrenergic agonists, glucocorticoids, and antihistamines. Local guidelines may indicate different drugs according to availability.<sup>14</sup> The use of H1- antihistamines has a limited role in treatment of anaphylaxis, but they can be helpful in relieving cutaneous symptoms. Second generation antihistamines may overcome unwanted side effects such as sedation, which may be counterproductive in anaphylaxis, but first generation H1-antihistamines are

currently the only class available for parenteral use (e.g., chlorpheniramine, diphenhydramine, promethazine, clemastine). Rapid intravenous administration of first-line antihistamines such as chlorpheniramine could potentially cause hypotension. Antihistamines are now a third-line treatment in some guidelines, due to concern that their administration can delay more urgent measures such as repeated administration of intramuscular epinephrine. Glucocorticosteroids are commonly used in anaphylaxis, with the goal of preventing protracted symptoms, especially in patients with asthmatic symptoms, and also to prevent biphasic reactions (intravenous hydrocortisone or methylprednisolone). However, there is increasing evidence that glucocorticosteroids may be of no benefit in the acute management of anaphylaxis, and may even be harmful, so their routine use is currently controversial.<sup>15,16</sup> Parenteral administration of glucagon may be used in patients with anaphylaxis with no optimal response to epinephrine, in patients taking beta-blockers, despite very limited evidence. Glucagon may have a role in anaphylactic cases associated with severe inotropic cardiac dysfunction.<sup>17</sup>

Around half of biphasic reactions occur within the first 6-12 h following an anaphylactic reaction. Patients with anaphylaxis need to be observed: this is important especially in severe reactions, and in those requiring multiple doses of epinephrine.<sup>18,19</sup>

A follow-up investigation should be conducted after a perioperative immediate hypersensitivity event to establish a diagnosis and to provide advice for subsequent anesthetics. The main risk factor for perioperative IgE-mediated anaphylaxis is a previous uninvestigated perioperative immediate hypersensitivity reaction.

The concept of cross-reactivity between drugs used in the perioperative setting and foods is often quoted, but is usually not supported by evidence. There is no reason to avoid propofol in egg, soy, or peanut allergy. The allergenic determinants have been characterized for fish, shellfish, and povidone iodine, but remain unknown for iodinated contrast agents. Iodinated contrast agents may be used in seafood allergy. Evidence supporting the risk for protamine allergy in fish allergy and in neutral protamine Hagedorn insulin use is lacking. Cross-reactivity to gelatin-based colloids may occur in  $\alpha$ -gal syndrome.

Atopy and allergic asthma and non-allergic conditions, such as NSAID-exacerbated respiratory disease, chronic urticaria, mastocytosis, and hereditary or acquired angioedema are not risk factors for IgE-mediated drug allergy, but there is a perioperative risk associated with the potential for clinical exacerbation of these associated conditions.<sup>20</sup>

Most patients safely undergo subsequent anesthesia after a proper Allergy and Immunology evaluation. Cooperation between anesthesiologists and allergists/immunologists is of extreme importance for a successful approach in the diagnosis, investigation, and management of perioperative anaphylaxis.<sup>21</sup>

## References

- Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2134-42.
- Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019 Oct;74(10):1872-84.
- Geller M. Successful perioperative care in systemic mastocytosis. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(3):323-4.
- Milavec D, Husedzinovic I. Anaphylactic reaction as a side-effect of administration of general anesthetics and neuromuscular blocking agents. *Lijec Vjesn.* 2006;128(9-10):317-21.
- Levy JH. Allergic reactions during anesthesia. *J Clin Anesth.* 1988;1(1):39-46.
- Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Lucas DN, Thomas M, Kemp H, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018;121(1):172-88.
- Mertes PM, Aimone-Gastin I, Guéant-Rodriguez RM, Mouton-Faivre C, Audibert G, O'Brien J, et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des.* 2008;14(27):2809-25.
- Chiriac AM, Tacquard C, Fadhel NB, Pellerin C, Malinovsky JM, Mertes PM, et al. Safety of subsequent general anaesthesia in patients allergic to neuromuscular blocking agents: value of allergy skin testing. *Br J Anaesth.* 2018 Jun;120(6):1437-40.
- Ebo DG, Van Gasse AL, Decuyper II, Uyttebroek A, Sermeus LA, Elst J, et al. Acute Management, Diagnosis, and Follow-Up of Suspected Perioperative Hypersensitivity Reactions in Flanders 2001-2018. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep-Oct;7(7):2194-2204.e7.
- Banerji A, Bhattacharya G, Huebner E, Fu X, Camargo CA Jr, Guyer A, et al. Perioperative Allergic Reactions: Allergy Assessment and Subsequent Anesthesia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 May;9(5):1980-91.
- Brown SGA, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J.* 2004;21:149-54.
- ASCIA. Acute management of anaphylaxis guidelines. *Clin Pract Guidel Portal.* 2019:1-6.92.
- Cardona V, Cabañes N, Chivato T, De la Hoz B, Fernández Rivas M, Gangoiti Goikoetxea I, et al. Guía de actuación en Anafilaxia: Galaxia 2016 [Internet]. Available at: <https://doi.org/10.18176/944681-8-6>.
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020 Oct 30;13(10):100472.
- Liyanage CK, Galappaththy P, Seneviratne SL. Corticosteroids in management of anaphylaxis; a systematic review of evidence. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49:196-207.
- Alqurashi W, Ellis AK. Do corticosteroids prevent biphasic anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1194-205.
- Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J.* 2005;22:272-3.
- Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;3:408-416.e2.
- Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, et al. Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Oct;115(4):312-6.
- Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, Mertes PM, Sabato V, Volcheck GW, et al. Anaesthetic management of patients with pre-existing allergic conditions: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019 Jul;123(1):e65-e81.
- Volcheck GW, Melchioris BB, Farooque S, Gonzalez-Estrada A, Mertes PM, Savic L, et al. Perioperative Hypersensitivity Evaluation and Management: A Practical Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(2):382-92.

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

### Priscila Geller Wolff

Medical Investigator at the Brazilian Institute of Clinical Research-IBPCLIN Brazil.

### Mario Geller

Division of Medicine of the Academy of Medicine of Rio de Janeiro, Brazil.

## Collaboration between Allergy and Anesthesia

Arq Asma Alerg Immunol. 2023;7(3):319-20.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230049-en>

Dear Editor,

Perioperative immediate hypersensitivity reactions are rare (range of 1:353 to 1:18600 procedures). They are a challenge for the surgical team and especially for the anesthesiologist, who bears most of the responsibility for outcomes. Many drugs, chemicals, and associated procedures play a role in their pathogenesis. Collaboration between specialists in the field of anesthesiology and allergy-immunology is essential for successful evaluation and care of these patients. Allergic and non-allergic mechanisms may be present.<sup>1</sup> Situational awareness is always crucial.<sup>2</sup> Therefore, managing the patient experiencing perioperative anaphylaxis requires close collaboration between anesthesiologists, surgeons and allergists.<sup>3</sup> The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) are currently promoting this important interaction.<sup>4</sup>

The fact is that the majority of patients safely receive subsequent anesthesia after proper allergic evaluation for their perioperative hypersensitivity reactions, although an elevated baseline serum tryptase level poses an increased risk of recurrent perioperative allergic events. The main culprits are neuromuscular blocking agents, latex, cefazolin and other antibiotics, and dyes.<sup>5</sup>

Any drug or blood product administered in the perioperative period has the potential to produce anaphylaxis. Rapid and timely cardiovascular and pulmonary intervention is required and includes patent airway maintenance, epinephrine administration, and volume expansion correcting the potentially dangerous associated hypotension.<sup>6</sup> An alternative to intramuscular epinephrine (0.3-0.5 cc of 1mg/mL solution) is to intravenously administer 1-3 cc of 1:10000 aqueous solution (0.1mg/mL) over 10 minutes.<sup>7</sup> In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity during anesthesia has mainly been investigated for neuromuscular blocking agents, beta-lactams, latex, and chlorhexidine.<sup>8</sup>

The important causes of perioperative anaphylaxis are as follows: neuromuscular blocking agents, antibiotics, latex, chlorhexidine, blue dyes, opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anesthetic agents, plasma expanders,

oxytocin, ethylene oxide, excipients, sugammadex, and blood products. Since the protease “tryptase” is released from the cytoplasm of degranulating mast cells during anaphylaxis, systemic mastocytosis, mast cell activation syndromes, and hereditary alpha-tryptasemia should also be ruled out. An increase of serum tryptase is documented by the formula: baseline tryptase x 1.2 + 2ng/mL. Baseline tryptase can be obtained about 24 hours after the anaphylactic episode. In vitro testing can also include: plasma histamine, urinary methylhistamine, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>-alpha, and LTE<sub>4</sub>, and also specific IgE testing (sIgE), basophil activation test (BAT), and histamine release quantified by flow cytometry (HR). However, the gold standard is drug provocation testing (DPT). In vivo skin testing (prick and intradermal tests) is universally used in cases of perioperative anaphylaxis.<sup>1</sup>

When a cause is found, an appropriate alternative should be recommended for drug groups with potential cross-reactivity.<sup>9</sup> Suspected drugs should be investigated and, when proven to be the culprits, they should be avoided and extra monitoring should also be employed for effective management of any potential future anaphylaxis.

Anesthesiologists frequently ask allergists questions like the ones listed below and these should be carefully addressed:

- How can the cause of perioperative anaphylaxis be identified?
- When should surgery be interrupted?
- Which is best, intramuscular or intravenous epinephrine injection?
- How long after an epinephrine injection should another one be considered?
- After the anaphylactic episode, should a post-op intensive care unit be recommended?
- What about future anesthesia?

A close and strong bond should always exist between the surgical and the allergy teams when dealing with perioperative immediate hypersensitivity reactions. One critical factor for successful management of perioperative hypersensitivity is therefore direct and intense collaboration between the anesthetist involved and the allergy teams.<sup>10</sup>

### References

1. Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, et al. Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Oct;115(4):312-6.

2. Schulz CM, Endsley MR, Kochs EF, Gelb AW, Wagner KJ. Situation awareness in anesthesia: concept and research. *Anesthesiology*. 2013;118(3):729-42.
  3. Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2134-42.
  4. Garvey LH, Hopkins PM. Special issue on suspected perioperative allergic reactions. Editorial. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):1-3.
  5. Ebo DG, Van Gasse AL, Decuyper II, Uyttebroek A, Sermeus LA, Elst J, et al. Acute Management, Diagnosis, and Follow-Up of Suspected Perioperative Hypersensitivity Reactions in Flanders 2001-2018. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep-Oct;7(7):2194-2204.e7.
  6. Levy JH. Allergic reactions during anesthesia. *J Clin Anesth*. 1988;1(1):39-46.
  7. Milavec D, Husedzinovic I. Anaphylactic reaction as a side-effect of administration of general anesthetics and neuromuscular blocking agents. *Lijec Vjesn*. 2006;128(9-10):317-21.
  8. Ebo DG, Faber M, Elst J, Van Gasse AL, Bridts CH, Mertens C, et al. In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity During Anesthesia: A Review of the Literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1176-84.
  9. Chiriac AM, Tacquard C, Fadhel NB, Pellerin C, Malinovsky JM, Mertes PM, et al. Safety of subsequent general anaesthesia in patients allergic to neuromuscular blocking agents: value of allergy skin testing. *Br J Anaesth*. 2018;120(6):1437-40.
  10. Volcheck GW, Melchioris BB, Farooque S, Gonzalez-Estrada A, Mertes PM, Savic L, et al. Perioperative Hypersensitivity Evaluation and Management: A Practical Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(2):382-92.
- 
- No conflicts of interest declared concerning the publication of this letter.
- Mario Geller**  
Division of Medicine of the Academy of Medicine of Rio de Janeiro, Brazil.
- Priscila Geller Wolff**  
Medical Investigator at the Brazilian Institute of Clinical Research-IBPCLIN Brazil.

## Proposta de Emenda à Constituição (PEC) nº 10 de 2022: Manifestação do Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(3):321-2.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230050>

**A** ASBAI é uma associação de médicos especialistas em Alergia e Imunologia Clínica responsáveis pelo diagnóstico e cuidado dos pacientes com imunodeficiências primárias (IDPs), mais recentemente denominadas erros inatos da imunidade. Os defeitos imunológicos mais comuns segundo a experiência mundial são aqueles que afetam a produção de anticorpos. Nestes casos, as principais manifestações clínicas são as infecções, que podem ser de menor gravidade; porém, de repetição; ou graves, necessitando de hospitalizações para tratamento endovenoso. Estas ocorrências podem resultar em sequelas pulmonares, auditivas, dentre outras e, em muitas situações, causar a morte.

O principal tratamento desses pacientes é a imunoglobulina, obtida pela coleta de plasma humano de muitos doadores. Há décadas, nossos pacientes assim como nós, médicos especialistas que deles cuidamos, sofremos com a falta periódica de imunoglobulina no Brasil, com todas as terríveis consequências. Embora tenha havido diversas propostas, somos dependentes da importação dos produtos e, ressaltamos, o Brasil não produz nenhuma gota de imunoglobulina.

Nos últimos anos, particularmente durante a pandemia, quando a dificuldade para adquirir esse imunobiológico aumentou, o Ministério da Saúde (MS) passou a adquirir produtos não aprovados pela ANVISA, admitindo que o INCQS da FIOCRUZ seria capaz de realizar o mesmo tipo de análise, de segurança e eficácia, dos produtos. Apesar do controle da pandemia e restabelecimento da coleta e produção de imunoglobulina em outros países, o MS manteve esse entendimento. A ASBAI, assim como as associações de pacientes, se manifestaram contra esta determinação, pois esse fluxo claramente poderia comprometer a qualidade e a segurança do tratamento dos pacientes que fazem uso desse imunobiológico. Infelizmente, os argumentos apresentados pelas partes que são responsáveis pelo uso dos produtos e os próprios pacientes NÃO foram considerados.

É de primordial importância que a Hemobrás, de fato, produza imunoglobulina no Brasil e que se interrompa nossa total dependência de produtos importados. A previsão é que isso ocorra no final de 2025, segundo informações fornecidas pelo Governo Federal. No entanto, estimamos que a produção, ainda que bem-vinda, muito provavelmente não dará conta da demanda por esse imunobiológico, que é crescente no mundo todo.

A plasmáfereze representa um avanço na captação do plasma de onde são retirados muitos produtos necessários para a manutenção do bem-estar de milhares, talvez milhões, de cidadãos brasileiros. Lembramos que nosso foco tem sido as deficiências de anticorpos, porém, pacientes com doenças neurológicas, reumatológicas, hematológicas, entre outras, necessitam e usam a imunoglobulina humana. Ainda, do plasma humano, pode-se obter vários derivados como albumina, fatores de coagulação e proteínas do complemento, fundamentais para o tratamento de diversas doenças.

A comunidade europeia, preocupada em garantir o fornecimento de imunoglobulina para um crescente número de pacientes, está revendo sua legislação. Um país populoso e de dimensões continentais como o Brasil precisa iniciar esse movimento. As preocupações com a comercialização do plasma também são nossas e, justamente por isso, consideramos que a legislação deve ser revista, aprimorada e muito bem elaborada, de maneira que os princípios de nossa Constituição Cidadã de 1988 sejam respeitados, mas que se garanta que nossos pacientes também sejam respeitados e devidamente cuidados. Lembramos a todos que nosso modelo de assistência médica, o SUS, é motivo de orgulho e que, neste momento, devemos mostrar o quanto somos capazes de prover o tratamento adequado de nossos pacientes, cidadãos brasileiros.

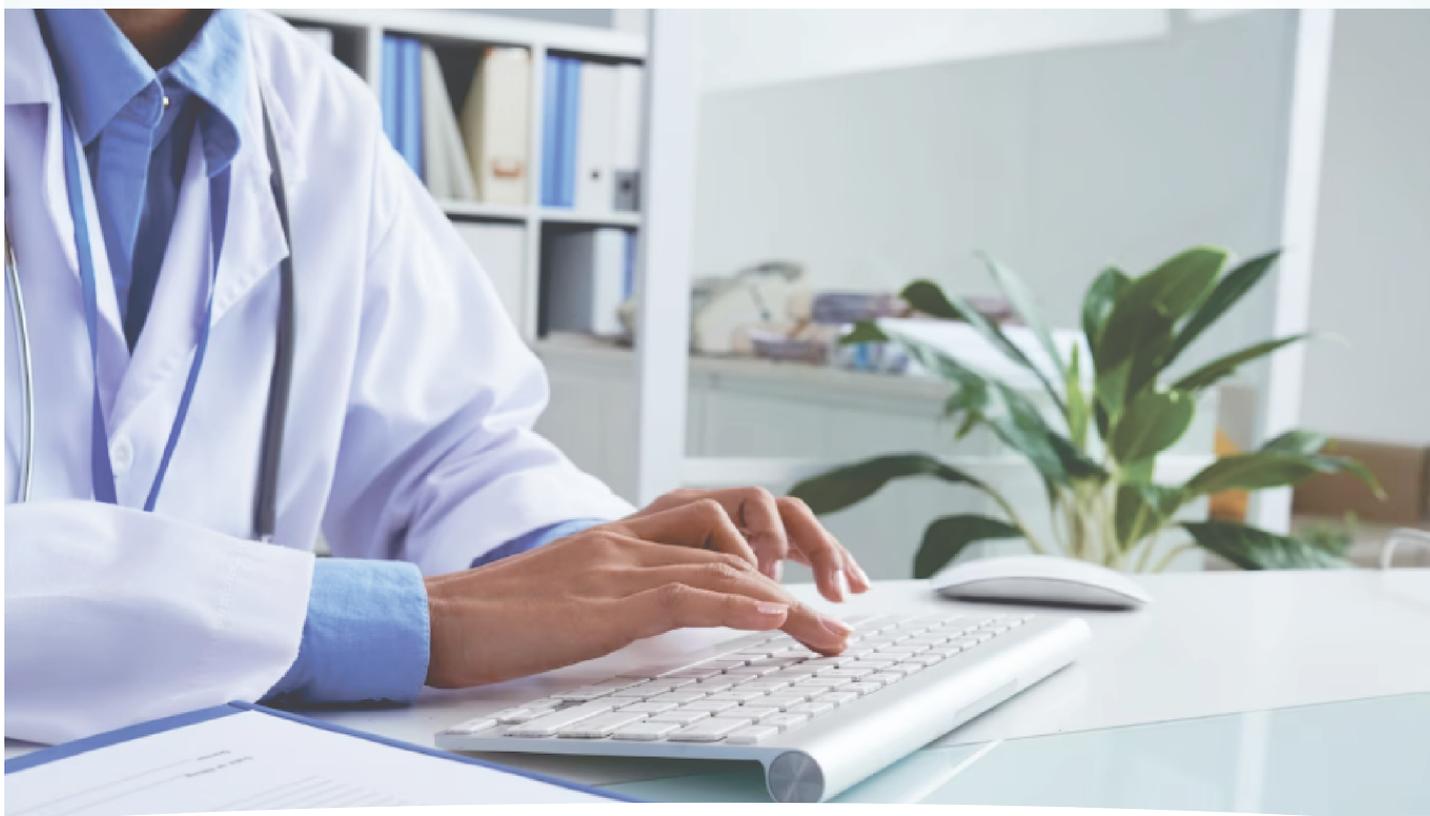
ASBAI – Departamento Científico  
de Erros Inatos da Imunidade

**Anete S. Grumach** – Coordenadora

**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**

# 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)