

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 7 • Número 4 • Outubro-Dezembro 2023

7/4

■ EDITORIAL

O Prêmio Nobel 2023 e a hesitação vacinal

■ ARTIGOS ESPECIAIS

Vacinas passado e futuro – Reflexões para discussão

Construindo o consultório do Alergista e Imunologista: o que é preciso?

Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas – ASBAI

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Determinação da reatividade cutânea às quinolonas e fatores associados

Perfil etiológico, sociodemográfico e desfechos dos pacientes com asma internados por SRAG no Brasil de 2020 a 2022: uma análise de 83.452 internações

Principais agentes sensibilizantes na dermatite de contato alérgica em pacientes de um hospital da região oeste de Santa Catarina

Exposição ambiental e risco à saúde – Brasil

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Relatório Lancet Countdown South America 2023 - saúde e mudanças climáticas: confie na ciência. Agora que sabemos, devemos agir

Angioedema hereditário com deficiência do Inibidor de C1 – Armadilhas no diagnóstico, tratamento e compreensão

Anaphylactic reaction to ondansetron in a pediatric patient: a rare case report

Indução oral rápida de tolerância a alopurinol: um relato de caso

■ CARTAS AO EDITOR

Eficácia e segurança de um algoritmo para tratamento de gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina

Patients with chronic rhinosinusitis and serum IgE greater than 1,000 ng/mL have a higher prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease

Anafilaxia perioperatória: além do centro cirúrgico

Parabenos para os alergistas



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Associe-se à ASBAI

E usufrua das seguintes vantagens:



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

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



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



Afiliação à World Allergy Organization (WAO).



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



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



Receber boletins informativos.



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

Defesa coletiva dos interesses e direitos da especialidade.

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

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Outubro-Dezembro 2023

Volume 7, Número 4

Editorial / Editorial

- O Prêmio Nobel 2023 e a hesitação vacinal 323
The 2023 Nobel Prize and vaccine hesitancy
 FABIO CHIGRES KUSCHNIR

Artigos Especiais/ Special Articles

- Vacinas passado e futuro - Reflexões para discussão 325
The past and future of vaccines – Reflections for discussion
 JORGE KALIL
- Construindo o consultório do Alergista e Imunologista: o que é preciso? 331
Starting a practice in Allergy & Immunology: what do I need?
 EDUARDO MAGALHÃES DE SOUZA LIMA, ADRIANA ARAGÃO CRAVEIRO LEITE,
 CELSO TAQUES SALDANHA, FÁTIMA RODRIGUES FERNANDES,
 GUSTAVO FALBO WANDALSEN, LUÍS FELIPE CHIAVERINI ENSINA,
 FÁBIO CHIGRES KUSCHNIR, DIRCEU SOLÉ
- Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas - ASBAI 339
Practical guide for the use of immunobiologic agents in allergic diseases - ASBAI
 FILIPE WANICK SARINHO, NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI, ALDO JOSÉ FERNANDES COSTA,
 EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA, FABRÍCIO PRADO MONTEIRO, FARADIBA SARQUIS SERPA,
 MARTA DE FÁTIMA RODRIGUES DA CUNHA GUIDACCI, MARTTI ANTON ANTILA,
 NELSON GUILHERME BASTOS CORDEIRO, ROSANA CÂMARA AGONDI,
 SÉRGIO DUARTE DORTAS JÚNIOR, RÉGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS,
 EKATERINI SIMÕES GOUDOURIS, FÁBIO CHIGRES KUSCHNIR,
 JOÃO NEGREIROS TEBYRIÇÁ, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO

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

Artigos Originais / Original Articles

Determinação da reatividade cutânea às quinolonas e fatores associados.....	367
<i>Cutaneous hypersensitivity to quinolones and associated factors</i>	
WANDILSON XAVIER ALVES JUNIOR, MARISA RIBEIRO, MARCELO VIVOLO AUN, PEDRO GIVINA-BIANCHI	
Perfil etiológico, sociodemográfico e desfechos dos pacientes com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil de 2020 a 2022: uma análise de 83.452 internações	376
<i>Etiology, sociodemographic profile, and outcomes of patients with asthma hospitalized for severe acute respiratory illness (SARI) in Brazil from 2020 to 2022: an analysis of 83,452 hospitalizations</i>	
BRAIAN LUCAS AGUIAR SOUSA, ANA PAULA BELTRAN MOSCHIONE CASTRO, ALEXANDRE ACHANJO FERRARO, ROSANA CÂMARA AGONDI, PEDRO GIVINA-BIANCHI, ANTONIO CARLOS PASTORINO	
Principais agentes sensibilizantes na dermatite de contato alérgica em pacientes de um hospital da região oeste de Santa Catarina	385
<i>Main sensitizing agents involved in allergic contact dermatitis in patients of a hospital in western Santa Catarina, Brazil</i>	
LEDA DAS NEVES ALMEIDA SANDRIN, ALANA OLGA DE AVILA, RENATA FERRONATO CONRADO, SAMUEL SPIEGELBERG ZÜGE	
Exposição ambiental e risco à saúde – Brasil	395
<i>Environmental exposure and health risks in Brazil</i>	
MARILYN URRUTIA-PEREIRA, RAQUEL PRUDENTE BALDAÇARA, ADELMIR SOUZA MACHADO, RAPHAEL COELHO FIGUEREDO, LUCAS PITREZ MOCELIN, PAULO OLIVEIRA LIMA, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, DIRCEU SOLÉ	

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

Relatório Lancet Countdown South America 2023 - saúde e mudanças climáticas: confie na ciência. Agora que sabemos, devemos agir	405
<i>The 2023 South America report of The Lancet Countdown on health and climate change: trust the science. Now that we know, we must act</i>	
MARILYN URRUTIA-PEREIRA, HERBERTO JOSÉ CHONG-NETO, DIRCEU SOLÉ	
Angioedema hereditário com deficiência do Inibidor de C1 – Armadilhas no diagnóstico, tratamento e compreensão	410
<i>Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: traps in the diagnosis, treatment, and understanding</i>	
CAMILLA RESENDE DA MATTA AMARAL BRUM, SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, LETICIANE MUNHOZ SOCREPPA, MARIA LUIZA OLIVA ALONSO, ALFEU TAVARES FRANÇA, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE	
Anaphylactic reaction to ondansetron in a pediatric patient: a rare case report	415
<i>Anafilaxia a ondansetron em idade pediátrica: um caso clínico raro</i>	
FILIPA RODRIGUES DOS SANTOS, JOANA GOUVEIA, EVA GOMES	

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Indução oral rápida de tolerância a alopurinol: um relato de caso 419
Rapid induction of oral tolerance to allopurinol: a case report
CAROLINE ROSA EMERGENTE COUTINHO, LARISSA OLIVEIRA F. SILVA-LIMA,
MARIANA S. SOARES PERON, BRUNA C. VALDIVIESO, ERIKA P. SOUZA, ELI MANSOUR

Cartas ao Editor / Letters to the Editor

- Eficácia e segurança de um algoritmo para tratamento de gestantes com sífilis
e história de alergia à penicilina 425
*Effectiveness and safety of an algorithm for the treatment of pregnant women
with syphilis and a history of penicillin allergy*
BRUNA GEHLEN, PEDRO GIAVINA-BIANCHI
- Patients with chronic rhinosinusitis and serum IgE greater than 1,000 ng/mL
have a higher prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)
and nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease 428
*Pacientes com rinossinusite crônica e IgE sérica superior a 1.000 ng/mL têm alta prevalência
de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios*
PRISCILA NOVAES FERRAILOLO, NATHALIA FERNANDA DA SILVA, MARISE DA PENHA COSTA MARQUES,
SERGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, CLÁUDIA MARIA VALETE, FABIANA CHAGAS DA CRUZ
- Anafilaxia perioperatória: além do centro cirúrgico 431
Perioperative anaphylaxis: beyond the operating room
MARIA ANITA COSTA SPÍNDOLA, MARIA ANGELA TARDELLI, JEDSON DOS SANTOS NASCIMENTO,
MARCOS ANTONIO COSTA DE ALBUQUERQUE, LUÍS ANTONIO DOS SANTOS DIEGO, FÁBIO KUSCHNIR,
EKATERINI GOUDOURIS, NORMA RUBINI, ALBERTINA VARANDA CAPELOS, DIRCEU SOLÉ
- Parabenos para os alergistas 433
Parabens for allergists
NELSON ROSÁRIO FILHO





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2023/2024

Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

1ª Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

2ª Vice-Presidente

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

Diretor Secretário

Marcelo Vívolo Aun (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor Financeiro

Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Científica

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretor de Comunicação e Divulgação

Eli Mansur (SP)

Diretora de Educação Médica a Distância

Solange Oliveira Rodrigues Valle (RJ)

Diretor de Integração Nacional

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha (DF)

Diretora de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Coordenadora do Título de Especialista

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

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

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Conselho Fiscal

Raul Emrich Melo (SP)

Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)

Nelson Guilherme Bastos Cordeiro (RJ)

Membros suplentes:

Maria das Graças Franco Daguer (PA)

Sérgio Duarte Dortas Junior (RJ)

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

Ataualpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

Edécio Cunha Neto

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

Eduardo Costa de Freitas Silva

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

Eli Mansour

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

Eliana Cristina Toledo

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

Emília Faria

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

Faradiba Sarquis Serpa

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

Fátima Rodrigues Fernandes

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

Flávio Sano

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

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

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

Javier Mallol

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriçá

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín Sastre Dominguez

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

Jorge Kalil

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

José E. Rosado Pinto

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Luiz de Magalhães Rios

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

Luís Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luís Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goiânia, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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

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

Biênio 2023-2024

Departamentos Científicos

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

Alergia a Medicamentos

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

Alergia Alimentar

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

Alergia na Infância e na Adolescência

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

Alergia Ocular

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

Anafilaxia

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

Asma

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

Dermatite Atópica

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

Dermatite de Contato

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

Erros Inatos da Imunidade

Anete S. Grumach *
 Adriana Azoubel Antunes §
 Antonio Condino Neto §
 Carolina Cardoso de Mello Prando §
 Carolina Sanchez Aranda §
 Cristina Maria Kokron §
 Ekaterini Simões Goudouris §
 Fabiola Scancetti Tavares §
 Fernanda Pinto Mariz §
 Gesmar Rodrigues Silva Segundo §
 Helena Fleck Velasco §
 Irma Cecilia Douglas Paes Barreto §
 Leonardo Oliveira Mendonça §
 Luciana Araújo Oliveira Cunha §
 Maria Luiza Oliva Alonso §
 Mariana de Gouveia Pereira Pimentel §
 Mayra de Barros Dorna §
 Wilma Carvalho Neves Forte §
 Alex Isidoro Ferreira Prado ¶
 Almerinda Maria Rego Silva ¶
 Ana Carla Augusto Moura Falcão ¶
 Ana Carolina da Matta Ain ¶
 Danielli Christinni Bichuetti Silva Diniz ¶
 Fabiana Mascarenhas Souza Lima ¶
 Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos ¶
 Flavia Amendola Anísio de Carvalho ¶
 José Roberto Mendes Pegler ¶
 Lara Novaes Teixeira ¶
 Olga Akiko Takano ¶
 Renan Augusto Pereira ¶

Imunizações

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

Imunobiológicos

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2023-2024

Departamentos Científicos

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

Imunossenência

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

Imunoterapia

Fernando Monteiro Aarestrup *
Clóvis Eduardo Santos Galvão §
Ernesto Akio Taketomi §
Georgina Véras de Araújo Gueiros Lira §
Gil Bordini 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 Jefferson Zella §
Victor Nudelman §

Rinite

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

Urticária

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

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as)

Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços

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

Comissão de Compliance

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

Comissão de Título de Especialista

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



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2023-2024

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as)

Comissão de Ética e Defesa Profissional

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

Comissão de Honorários e Exercício Profissional

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

Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas

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

Comissões Especiais

* Coordenadores(as)

Alérgenos

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

Biodiversidade, Poluição, Clima

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

Políticas de Saúde

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

Assuntos Comunitários

Maria de Fátima Epaminondas Emerson *
Annie Mafra Oliveira
Bianca da Mota Pinheiro
Fernanda Lugão Campinhos
Germana Pimentel Stefani
Giordana Portela Lima
Ingrid Pimentel Cunha Magalhães Souza Lima
Leila Vieira Borges Trancoso Neves
Liana Maria Jucá Bezerra
Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Maria das Graças de Melo Teixeira Spengler
Marly Marques da Rocha
Mayara Madruga Marques
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Patsy Valadares Lanza França
Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos
Regina Sumiko Watanabe Di Gesu
Rosa Maria Maranhão Casado
Rossy Moreira Bastos Junior
Wilma Carvalho Neves Forte

Jovem Especialista

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

O Prêmio Nobel 2023 e a hesitação vacinal

The 2023 Nobel Prize and vaccine hesitancy

Fabio Chigres Kuschnir¹

O papel das vacinas na redução de mortes e na contenção da pandemia de COVID-19 obteve o merecido reconhecimento da comunidade científica internacional quando a bioquímica húngara Katalin Karikó e o imunologista Drew Weissmann, da Universidade da Pensilvânia, foram laureados com o Prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia de 2023. As descobertas destes pesquisadores sobre as modificações de bases de nucleosídeos permitiram o desenvolvimento de vacinas de mRNA eficazes contra o SARS-CoV-2, em uma velocidade sem precedentes durante a maior crise sanitária de nosso século¹.

Esta importante vitória da ciência se torna especialmente relevante para o Brasil, onde o Programa Nacional de Imunizações, uma referência mundial de êxito na área de imunizações, tem enfrentado uma queda preocupante nas taxas de cobertura vacinal nos últimos anos por conta da hesitação vacinal, considerada pela OMS uma das principais ameaças à saúde das populações².

Neste contexto, esta edição dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia (AAAI) traz um artigo especial do Prof. Dr. Jorge Kalil, referência em pesquisa e desenvolvimento de vacinas em nosso país. Nesta revisão são discutidas as bases históricas, diferentes plataformas, a situação epidemiológica, os principais desafios e as perspectivas futuras para o desenvolvimento de vacinas para algumas das doenças infecciosas mais prevalentes em nosso meio.

Tudo isso, sob o ponto de vista de sua experiência pessoal adquirida ao longo de décadas de trabalho nesta área do conhecimento científico, o que torna a leitura deste tópico obrigatória³.

Outro documento especial deste fascículo da AAAI é o “Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas” elaborado pelo Departamento Científico de Imunobiológicos da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). O conceito de terapias alvo e medicina de precisão no tratamento de pacientes com doenças alérgicas graves já está incorporado ao dia a dia do especialista em Alergia e Imunologia. Este guia extremamente objetivo vem cumprir a função de auxiliar o especialista na prescrição de imunobiológicos, abrangendo desde indicações, posologia, eficácia, segurança, bem como aspectos práticos dos cuidados no armazenamento, aplicação e também o acesso a estes medicamentos. Com certeza se tornará uma referência de grande valia para todos os médicos que lidam com estes pacientes⁴.

Ainda nesta edição, o artigo “Construindo o consultório do Alergista e Imunologista: o que é preciso?” é o primeiro de uma série de artigos especiais elaborados pela Comissão de Estatuto, Regulamento e Normas da ASBAI que serão publicados na AAAI. Tem como principal objetivo discutir e orientar o especialista em Alergia e Imunologia sobre os passos essenciais para as boas práticas no atendimento clínico de pa-

1. Presidente da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

cientes alérgicos nos consultórios e clínicas privadas. Estas questões raramente são discutidas durante a formação do médico especialista, e este importante documento cuidadosamente embasado pelas mais recentes normatizações e regras de fiscalização das entidades envolvidas com a prática de nossa especialidade vem preencher esta lacuna⁵.

Entre os artigos originais desta edição, destacamos o vencedor do Prêmio Oswaldo Seabra 2023, concedido no L congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia, realizado na Cidade de Maceió. Este estudo de Sousa BLA e cols. utilizou uma grande base de dados (SIVEP-Gripe, do Ministério da Saúde) para avaliar diferentes desfechos de pacientes com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) durante o período da pandemia de COVID-19. Apesar das limitações próprias de estudos transversais e de fontes secundárias de dados, foi possível observar as discrepâncias relacionadas à mortalidade entre as diferentes faixas etárias e regiões do país, além do protagonismo da COVID-19 entre as infecções associadas a desfechos fatais por SRAG no período da pesquisa⁶.

Esperamos que desfrutem do rico conteúdo deste último número do AAAI de 2023. Aproveitamos a oportunidade para desejar um ano repleto de realizações e de vacinas para todos!

Referências

1. The Nobel Prize. Nobel Prizes 2023 [Internet]. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/all-nobel-prizes-2023/>. Acessado em: 15/12/2023.
2. Nobre R, Guerra LD, Carnut L. Hesitação e recusa vacinal em países com sistemas universais de saúde: uma revisão integrativa sobre seus efeitos. *Saúde debate*; 46(spe1).2022:303-21.
3. Kalil J. Vacinas passado e futuro - Reflexões para discussão. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(4):325-30.
4. Sarinho FW, Rubini NPM, Costa AJF, Silva ECF, Monteiro FP, Serpa FS, et al. Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas - ASBAI. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(4):339-66.
5. Lima EMS, Leite AAC, Saldanha CT, Fernandes FR, Wandalsen GF, Ensina LFC, et al. Construindo o consultório do Alergista e Imunologista: o que é preciso? *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(4):331-8.
6. Sousa BLA, Castro APBM, Ferraro AA, Agondi RC, Giavina-Bianchi P, Pastorino AC. Perfil etiológico, sociodemográfico e desfechos dos pacientes com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil de 2020 a 2022: uma análise de 83.452 internações. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(4):376-84.

Vacinas passado e futuro – Reflexões para discussão

The past and future of vaccines – Reflections for discussion

Jorge Kalil¹

RESUMO

Neste artigo de opinião, apresento uma breve história do desenvolvimento de vacinas, comentando sobre as formas clássicas de produção de vacinas utilizando o próprio agente infeccioso. Em seguida, abordo as vacinas virais, discutindo seus benefícios e dificuldades e a questão dos sorotipos virais, bem como as vacinas bacterianas e seu relativo sucesso. Apresento nossos estudos sobre doença cardíaca reumática e o desenvolvimento de uma vacina contra infecções estreptocócicas. Também discuto plataformas vacinais, especialmente os sucessos alcançados com vacinas de vetores virais não replicantes e, acima de tudo, o grande êxito das vacinas de RNA mensageiro (mRNA). As vacinas de mRNA tornaram-se possíveis somente após os avanços obtidos com a substituição de nucleotídeos que reduziam a ação da imunidade inata. Serão todas as vacinas desenvolvidas a partir de mRNA no futuro? Em seguida, abordo a questão das vias de administração de vacinas, seja por via subcutânea, intradérmica, intramuscular ou nasal. Exponho dados do meu laboratório sobre o desenvolvimento de uma vacina de instilação nasal que induziu uma resposta de proteção da mucosa, prevenindo a infecção e, consequentemente, a transmissão do SARS-CoV-2. Posteriormente, discuto quais vacinas futuras poderiam ser desenvolvidas para além das doenças infecciosas agudas. Por fim, discuto as vantagens do desenvolvimento de vacinas seguras, eficazes e de uso múltiplo, bem como a forma de torná-las acessíveis à população mundial, promovendo a equidade em saúde.

Descritores: Vacina, vacinas virais, agente infeccioso, vacinas bacterianas, vacinas mRNA.

ABSTRACT

In this opinion article, I provide a brief history of vaccine development, commenting on the classic ways of producing vaccines using the infectious agent itself. I address viral vaccines, discussing their benefits and challenges and the issue of viral serotypes, as well as bacterial vaccines and their relative success. I present our studies on rheumatic heart disease and the development of a vaccine against streptococcal infection. I also discuss vaccine platforms, highlighting the success achieved with non-replicating viral vector-based vaccines and, especially, with messenger RNA (mRNA) vaccines. mRNA vaccines only became possible after the advances provided by the replacement of nucleotides that reduced the action of the innate immune system. Will all vaccines be made from mRNA in the future? Then, I address the issue of vaccine administration routes, whether subcutaneously, intradermally, intramuscularly, or intranasal. I present data from my laboratory on the development of an intranasal vaccine that induced a protective mucosal response, preventing infection and, consequently, the transmission of SARS-CoV-2. I discuss which future vaccines could be developed beyond acute infectious diseases. Finally, I discuss the advantages of developing safe, effective, multiple-use vaccines and how to make them accessible worldwide by promoting health equity.

Keywords: Vaccine, viral vaccines, infectious agent, bacterial vaccines, mRNA vaccines.

A vacinação começou no Ocidente com a aplicação por Jenner de extratos de pústulas de varíola bovina (*vaccinia*) em humanos. Estamos no fim do século XVIII e apesar dos resultados de proteção

contra a varíola, claramente observados, houve muita hesitação na utilização desta metodologia, e o mundo levou dois séculos para a erradicação total da doença com a vacinação maciça da população. No caso dessa

1. Professor de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Membro da Academia Nacional de Medicina.

* Este artigo foi previamente publicado em francês no periódico **Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine**, Volume 207, Número 9, Dezembro de 2023, páginas 1212-17. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.09.007>.

Submetido em: 20/12/2023, aceito em: 27/12/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):325-30.

imunização, temos proteção por reação cruzada entre dois vírus próximos, o da vaccinia, ou varíola bovina, e o da varíola humana. Se Jenner trouxe ao mundo as imunizações, foi Pasteur, quase um século depois, quem trouxe as bases das vacinas. Trabalhando com animais, Pasteur desenvolveu processos de atenuação do agente infeccioso ou sua inativação e várias vacinas veterinárias foram desenvolvidas e utilizadas. O grande desafio, então, era a passagem destes princípios para o homem. Trabalhando com o vírus da raiva em múltiplas passagens em coelhos, obteve o vírus da raiva atenuado que testou em modelos animais. A oportunidade de teste em humanos surgiu com o caso do jovem Joseph Meister que havia sido agredido/atacado por cão raivoso e corria sério perigo de morte. O sucesso foi absoluto e isto foi muito divulgado obtendo aprovação de políticos e população.

A partir de então, muito se pesquisou sobre novas descobertas e muitas vacinas se desenvolveram utilizando estes princípios de proteção cruzada entre agentes infecciosos semelhantes, ou a utilização do agente infeccioso inativado ou atenuado. Podemos afirmar que para as doenças infecciosas nas quais o indivíduo contrai a doença uma vez na vida e fica protegido, uma vacina pode ser desenvolvida. O problema científico se coloca quando a doença não induz diretamente uma imunidade protetora.

A razão mais comum desta evasão são os diferentes sorotipos dos agentes infecciosos. Os sorotipos são pequenas variações de sequência na proteína alvo da resposta imune protetora, que fazem que os anticorpos não reconheçam mais esta proteína e, consequentemente, não haja mais proteção. Anticorpos contra esta proteína modificada são necessários, dando origem a um novo sorotipo.

Uma vacina contra tal agente infeccioso deverá cobrir os vários sorotipos.

A busca de um imunizante universal nesse caso seria essencial, mas não se têm obtido bons resultados. Por isso, foram desenvolvidas várias vacinas cobrindo os sorotipos principais ou sorotipos circulantes com as restrições daí decorrentes.

Se tomarmos o caso do HPV, foi feita a primeira vacina contra os quatro sorotipos sabidamente mais cancerígenos, e depois uma segunda vacina com nove diferentes sorotipos. Vacina cara para preparar e com os inconvenientes de ajuste na busca de equilíbrio de indução de resposta imune protetora compatível aos diferentes sorotipos.

A vacina para a Influenza tem de ser atualizada a cada ano, sua composição é baseada em dados parciais da incidência da doença no respectivo hemisfério no ano anterior. Se a vacina já possui suas limitações imunogênicas por ser de vírus inativado, sobretudo na população mais necessitada, que são os idosos, sua efetividade é muitas vezes baixa, pelo aparecimento de nova cepa não prevista na vacina.

Mais grave é a situação da vacina da dengue. Sabemos que um segundo caso de dengue tende a ser mais grave que o primeiro, devido ao que se chama de ADE (*Antibody Dependent Enhancement*) em que anticorpos dirigidos contra o vírus mas que não são neutralizantes, facilitam a entrada viral nas células, aumentando a carga viral com consequências clínicas importantes.

Desta forma a vacina tem de induzir anticorpos neutralizantes em quantidades equivalentes, e a queda dos títulos com o tempo pode, ao invés de proteger, induzir doença grave.

Foi o que aconteceu com a vacina da dengue produzida pela Sanofi Pasteur. Depois dos testes clínicos verificou-se que era eficaz em indivíduos que já haviam tido a doença anteriormente. Ainda assim, após alguns anos observou-se que as crianças vacinadas que contraíram a doença apresentavam a forma mais grave da dengue do que as não vacinadas, levando ao grave impasse sobre o uso desta vacina na população.

Quando diretor do Instituto Butantan, coordenei o desenvolvimento da vacina tetravalente atenuada para a dengue. Os vírus haviam sido atenuados no NIH, mas o protótipo vacinal tinha de ser mantido congelado e ser descongelado imediatamente antes da utilização. Sua produção industrial tinha baixíssimo rendimento e estabilidade. A partir destes vírus desenvolvemos sistema de produção maciça dos quatro monovalentes, em condições industriais, aprimoramos o processo de purificação e, sobretudo, de estabilização, permitindo a liofilização.

De protótipo enviado pelo NIH passou-se a produto farmacêutico desenvolvido pelo Instituto Butantan com condições de uso pela população. O teste clínico de fase II foi realizado no meu serviço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em São Paulo. Foram incluídos mais de 300 indivíduos, alguns que já haviam tido a doença, e outros não. Obtivemos resultados muito interessantes, sendo observados altos níveis de anticorpos neutralizantes do vírus, além de resposta celular vigorosa, tanto nos grupos

previamente infectados, como nos que não tinham sido expostos ao vírus. Aprovamos em seguida o estudo de fase III, em que capacitamos 17 centros de estudos clínicos espalhados pelo Brasil, sobretudo em regiões endêmicas da doença para recrutarmos 17 mil voluntários. O estudo foi lançado com toda pompa e circunstância em fevereiro de 2016 com a presença da Presidente da República, o Governador do Estado de São Paulo e cinco Ministros de Estado, mostrando bem a importância deste estudo para o país. No entanto, houve uma queda da incidência da dengue no Brasil nos anos subsequentes e, sobretudo, houve a diminuição da circulação de certos sorotipos. Como consequência, não foi possível a comprovação da eficácia da vacina para todos os sorotipos. Para os sorotipos até hoje estudados a proteção é de acima de 80%.

Apesar destes avanços, para os vários vírus em que o sistema imune é incapaz de eliminar, há muita dificuldade para o desenvolvimento de vacina. O exemplo mais importante diz respeito à vacina para a AIDS. Enormes avanços no conhecimento da patologia da doença e dos progressos sobre a resposta imune antiviral, o vírus por suas características escapa do sistema imune e, mesmo com as múltiplas tentativas de bilhões de dólares investidos, não há ainda um bom candidato à vacina. Houve a descoberta de muitas terapias antivirais até então praticamente inexistentes, o que por si só é um grande sucesso.

No entanto, pesquisadores observaram que alguns pacientes aidéticos com anos de evolução da doença desenvolveram anticorpos com alta ação neutralizante. A partir dos linfócitos B destes pacientes, foram obtidos vários anticorpos monoclonais com promissora ação terapêutica, sobretudo se combinados, mas estão ainda em estudos clínicos e não passaram à prática médica.

Os epítomos reconhecidos por estes anticorpos monoclonais, assim identificados, talvez tragam luz para o desenvolvimento de uma vacina efetiva para a prevenção da AIDS ou pelo menos para terapia de diminuição de carga viral, reduzindo, assim, drasticamente a transmissão.

Se, com vírus as vacinas são um sucesso incontestável, vacinas antibacterianas são mais difíceis e com frequência, suas eficácias não são tão elevadas.

A vacina clássica BCG desenvolvida aqui na França é vastamente utilizada no Brasil, mas não é uma unanimidade mundial. Difícil para se produzir maciçamente, hoje é pouco disponível no mercado.

Com a dificuldade de um ensaio clínico de fase 3 controlado, as observações de vida real de efetividade mostram que a BCG não evita a tuberculose mas a deixa abrandada e, os casos de tuberculose grave são raramente observados em indivíduos vacinados.

Apesar do uso da vacina no Brasil, observou-se o ressurgimento da doença há alguns anos, mesmo com a vigilância constante. Este reaparecimento deve-se provavelmente à maior suscetibilidade dos pacientes aidéticos que também são produtores de bacilos e disseminadores da doença.

Outra vacina clássica, a DTP é um grande sucesso mundial. Utilizada por décadas, praticamente eliminou a difteria nos países que a utilizam e diminuiu enormemente o tétano, causa significativa da mortalidade infantil no Brasil antes da sua utilização.

A componente coqueluche, causada pela bactéria *Pertussis*, também tem grande sucesso em evitar a doença no Brasil. Nos últimos anos, em vários países, inclusive na França, passou-se a utilizar a vacina *Pertussis* acelular. Com novas tecnologias utilizando proteínas isoladas, esta vacina acelular evita os efeitos adversos da aplicação da bactéria inteira inativada, mas sua efetividade com os anos mostrou-se bem menor, com queda de proteção com o passar do tempo. Nos vários países que a adotaram observou-se o ressurgimento da doença sobretudo em idosos, onde pode-se apresentar de forma muito grave. Além disso, adultos podem apresentar uma forma frusta da doença e serem portadores da bactéria *Pertussis* com o risco enorme de transmissão para recém-nascidos, quando a doença é frequentemente fatal.

A vacina contra pneumococo é de extrema relevância, sobretudo para os idosos, mas é de efetividade relativa e de grande dificuldade de produção. Como uma resposta protetora é fundamentalmente contra os açúcares das glicoproteínas bacterianas, existe a necessidade de síntese de grande número de componentes para a obtenção de uma proteção apenas parcial.

Há muitos anos meu grupo de pesquisa trabalha na compreensão dos mecanismos imunopatológicos de doença autoimune desencadeada por infecção bacteriana, trata-se da doença reumática cardíaca, desencadeada pela faringite causada por *Streptococcus pyogenes*. Há mais de cem sorotipos de *Streptococcus pyogenes* devidos a variações na sequência de aminoácidos da região N terminal da proteína M, principal antígeno desta bactéria. Descrevemos como as Células T reconhecem cruza-

damente a Proteína M do estreptococo e a vimentina do citoesqueleto das células cardíacas. Como estes linfócitos migram para as valvas, perdem o controle pelas células regulatórias e causam as lesões vegetativas, alterando a função valvar.

Descrevemos quais os principais genes de suscetibilidade à doença onde se destacam as moléculas HLA-DR53. A partir daí, fizemos a cartografia da resposta humoral e celular contra peptídeos sintéticos da Proteína M e identificamos uma região com epítipo T, seguida de outra com epítipo B, que estão associados a respostas protetivas.

Descrevemos, assim, uma vacina de peptídeos, sintética, testada em vários modelos animais e foi possível caracterizar boa resposta celular e humoral. O soro dos animais imunizados induz a opsonização das bactérias por células macrófagos, e ficam protegidos contra o desafio de um inóculo fatal com estreptococo. Além disso, a vacina não induz qualquer manifestação autoimune em camundongos ou miniporcões, nem em camundongos geneticamente modificados com os genes HLA DR, que dão a suscetibilidade à doença.

Esta vacina deverá entrar em estudo clínico de Fase I em breve. Se obtivermos os resultados esperados, poderemos evitar as anginas infantis, e sobretudo a grave doença reumática cardíaca, que mata milhares de pessoas, principalmente na África e no Sudeste Asiático.

Se as vacinas bacterianas são limitadas, em seu número e real efetividade, as antiparasitárias são ainda mais difíceis. Os parasitas são organismos complexos com múltiplas formas de evasão no sistema imune. Além da mudança de forma, eles também alteram a expressão de seus antígenos nas múltiplas formas que são adquiridas. Há algumas vacinas contra a Leishmaniose com efeitos limitados no homem, e recentemente há alguns resultados razoáveis em vacina contra a malária. Ainda falta muito conhecimento científico para se entender como seremos efetivos na produção de vacinas contra os parasitas.

As vacinas que utilizam o agente infeccioso ativo e o inativo que eram possíveis de serem desenvolvidas já o foram. Agora a ciência tem de ir além da natureza para a produção de vacinas com a engenhosidade, utilizando a parte importante do agente infeccioso, e isto se traduz na identificação dos alvos da resposta imune, seja através de anticorpos que neutralizam o agente infeccioso, seja a resposta linfocitária CD4 para efetivação auxiliadora e a resposta CD8 com

citotoxicidade eliminando células infectadas. Mas aí temos os alvos, que compõem o chamado antígeno.

É necessário na vacina o componente que faça a ligação entre a resposta imune inata e a adaptativa, que servirá como centelha para ignição do fogo da imunidade adquirida protetora e sua respectiva memória. Para isto utiliza-se um adjuvante, que é um produto químico inflamatório ou o próprio veículo do vetor que pode ser um vírus não replicativo, uma partícula semelhante a um vírus, ou outro tipo de nanopartícula que inclua no seu interior ácidos nucleicos como RNA ou DNA, que por si só ativam a imunidade inata.

A comunidade médica científica internacional há alguns anos estava atenta à possibilidade do aparecimento de uma pandemia devido ao adensamento das cidades e pela facilidade de transporte das pessoas em todo o planeta.

Em fevereiro de 2017 participei do simpósio inaugural do CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) em que expus sobre a epidemia do ZICA e suas possíveis consequências no Brasil e no mundo. Participava do evento, o então Presidente francês, François Hollande, para mostrar a importância que era dada pela França e países ocidentais para a possibilidade de uma pandemia, e como nos preparar para ela. A reunião foi um sucesso, houve recursos aportados para o CEPI, o qual começou a investir num grande programa, para que os grupos, através de plataformas, tivessem maior agilidade no desenvolvimento de drogas e vacinas para as possíveis pandemias.

As plataformas mais relevantes que já estavam em desenvolvimento e que surgiram com muita força e eficácia durante a pandemia do COVID-19 são a de adenovírus não replicativo, e a de RNA mensageiro.

As plataformas que se servem de adenovírus têm o gene do antígeno incorporado no genoma viral. Estes vírus são não replicativos seja porque conseguem infectar mas não se multiplicam nas células humanas. Esse é o caso do adenovírus de chimpanzé utilizado pela Universidade de Oxford que deu origem à vacina comercializada pela Astra Zeneca. O outro sistema utilizado são vírus humanos como o Ad26 utilizado pela Janssen ou o Ad5 utilizado pela Cansino e ambos utilizados pela Sputnik. Nesses casos, um dos genes essenciais para a multiplicação viral em células humanas é suprimido do vírus para que não se multiplique. Para a produção industrial, este vírus é inserido na célula utilizada para replicação viral e depois da produção da massa viral e o isolamento

do vírus, esse não mais se multiplica. Quando a vacina é injetada, o vírus se fixa à célula, injeta seu conteúdo de ácido nucleico que será traduzido nas proteínas virais e também no antígeno que será secretado e induzirá a resposta imune esperada. Nas vacinas COVID, esta plataforma foi muito utilizada, e o exemplo está nas empresas citadas. São vacinas que induzem boa resposta imune protetora, e foram, e ainda são, amplamente utilizadas em todo mundo. O maior problema encontrado com o uso em larga escala desta plataforma foi o efeito adverso de indução de púrpura tromboembólica trombocitopênica. Este efeito raro foi observado principalmente em mulheres jovens, mas trouxe muita desconfiança para o uso em larga escala deste tipo de vetor vacinal.

Mas, o grande sucesso que surgiu nesta pandemia foi sem dúvida alguma o surgimento em grande estilo da Plataforma de RNA mensageiro. Trata-se do desenvolvimento de muitos anos e muitos pesquisadores, e a humanidade teve a felicidade que a tecnologia estava em um grau de desenvolvimento que permitiu que se desenvolvessem vacinas eficazes e seguras em um tempo recorde. Há muitos anos se buscavam tratamentos tanto de reposição de gene defeituoso, de câncer e vacinas utilizando o RNA mensageiro, mas havia algumas dificuldades quase intransponíveis, sendo que a mais importante é que o RNA por si só é extremamente inflamatório. O sistema de sinalização da imunidade inata através dos receptores Toll percebem o RNA como se fosse um vírus e desencadeiam uma resposta explosiva. Tudo se modificou graças ao trabalho da bioquímica húngara Katalin Karikó, em colaboração com o imunologista Drew Weissmann, trabalhando na Universidade da Pensilvânia. Eles mostraram que muito da toxicidade se deve ao nucleotídeo de RNA uridine e que a utilização de pseudouridine que mantinha a mesma codificação, eliminava este reconhecimento pela imunidade inata. A outra descoberta fundamental foi o modo de encapsulamento da molécula de mRNA que o protegia das RNases, permitia a fixação e incorporação do ácido nucleico às células, permitindo sua expressão e exportação extracelular, desencadeando uma resposta imune poderosa. Estas nanopartículas lipídicas têm vários componentes, entre eles o colesterol, fosfolípido e o polietilenoglicol. Tendo em vista a facilidade da síntese do mRNA *in vitro* e o aprimoramento das técnicas de encapsulamento, após a sequência da proteína *spike* ter sido publicada, em apenas 66 dias já haviam sido feitos a síntese da vacina em boas práticas de fabricação, todos testes de

imunogenicidade e de toxicidade e o início dos testes clínicos. Realmente um marco na ciência mundial. Essa tecnologia será sem dúvida aperfeiçoada para um melhor controle do tempo de permanência do RNA, a quantidade de antígeno produzido e controle de alguns efeitos adversos. Alguns destes efeitos são devidos à proteína *spike* propriamente dita e que merece investigação mais aprofundada. Em 2018, nosso grupo havia alertado em artigo publicado antes da pandemia que existe um perigo de desencadeamento de reações anafiláticas na utilização do PEG em medicamentos, fato que foi observado com essas vacinas. Ainda com as vacinas de RNA há o inconveniente da conservação em temperaturas ultrabaixas, que criam muitos problemas de logística, sobretudo em países mais pobres. No Brasil, estes problemas foram resolvidos em parte, pois as populações mais longínquas como as que vivem nas margens do rio Amazonas, por exemplo, não têm acesso a essas vacinas.

Existem outras plataformas que estão sendo desenvolvidas, muitas delas baseadas em partículas semelhantes aos vírus, do inglês VLP (*virus like particles*), em que o antígeno principal é incluído numa composição só de proteínas, não infeccioso, mas que tem conformação semelhante a um vírus e por si só bastante imunogênico. Há, ainda, vacinas compostas de proteínas antigênicas que são formuladas com adjuvantes potentes e que induzem forte resposta imune.

Estas plataformas estavam todas desenvolvidas, e quando o SARS-CoV surgiu no fim de 2019, e a sequência da proteína *spike* em fevereiro de 2020, estes diferentes grupos utilizaram a proteína *spike* para o desenvolvimento das vacinas. A proteína *spike* era sabidamente essencial para a penetração do vírus na célula, e estes achados haviam sido descritos em estudos feitos com o SARS-CoV que apareceu na China em 2002/2003.

Além das plataformas da produção de vacinas existem também as vias de administração, algo que está evoluindo bastante. Estas vacinas desenvolvidas com rapidez são todas intramusculares, mas, sabemos que a via subcutânea é muito importante por induzir respostas elevadas e eficientes. Há também a questão da intradérmica através de microagulhas, ativando as células de Langerhans. São vacinas que com pequena quantidade de antígeno dão respostas extremamente elevadas e, ainda, na proteção das mucosas, temos de pensar em outras formas de imunização.

Em nosso grupo desde março de 2020, nós trabalhamos numa vacina de instilação nasal para COVID. Logo no início da pandemia nós recrutamos

250 indivíduos que haviam sido infectados por COVID, estudamos detalhadamente a resposta anticorpo e vimos que na verdade uma resposta contra a RBD (*Receptor Binding Domain*) era suficiente. A *spike* não precisava ser utilizada completamente, sendo que esta proteína pode estar envolvida nos processos de reações adversas que temos observado. Nós também estudamos utilizando algoritmos os quais os melhores determinantes antigênicos para resposta celular CD4 e CD8, sintetizamos 67 peptídeos das 32 proteínas virais e selecionamos 14 7 CD4 e 7 CD8, que cobrem a interação com as moléculas HLA para serem apresentados e induzirem uma boa resposta celular T. Esse RBD mais o peptídeos foram colocados em dois tipos de nanopartículas após testarmos mais de 50 formulações. A vacina assim preparada foi utilizada por instilação nasal, tendo induzido uma resposta sistêmica com uma produção de IgG neutralizante circulante e também de linfócitos T, que também reconhecem o vírus. Mas, sobretudo, observamos uma resposta IgA na saliva e no lavado broncoalveolar, que era o que buscávamos. Uma resposta deste tipo de imunoglobulina que é a responsável pela proteção das mucosas. Com este tipo de vacina que está na fase de produção dos lotes piloto para testes em humanos, nós almejamos obter uma vacina de RBD muito facilmente cambiável, dependendo de qual variante está circulando e, também induzirmos uma resposta IgA que vai impedir a infecção da mucosa nasal e com isto não teremos a doença, não teremos replicação viral, não haverá transmissão por indivíduos assintomáticos e desta forma pensamos que poderemos controlar completamente a pandemia.

A ciência conseguiu algo recorde em 11 meses, depois do aparecimento de uma doença nova nós tínhamos uma vacina que foi aplicada amplamente e conseguimos controlar a pandemia, ou pelo menos diminuir a incidência e mortalidade desta doença. Se a pandemia irá perdurar, ainda não sabemos, como também fica a incógnita por quanto tempo teremos ainda uma proteção adquirida pela vacinação. O que é motivo de muita reflexão para a comunidade médica é a baixa adesão à vacinação em muitos lugares. Ao trabalho incessante dos grupos antivacinas, impedindo a população de se vacinar e colocando alguns efeitos adversos, que de fato apareceram, como se fossem generalizados a todos. Meios de comunicação diversos devem ser usados para educar a população, não só os meios clássicos como televisão, rádio e jornais, mas os meios digitais como as redes sociais a fim de atingir todas as camadas populacionais.

Vejam que nos EUA, onde conseguiram as vacinas de RNA com grande eficácia, somente dois terços da população foi vacinada. E, mais grave, geralmente a população não vacinada vem das camadas mais carentes e ignorantes. No entanto, os movimentos antivacinas são importantes na população mais educada – isto é um grande problema para o avanço da vacinação mundial e um esforço conjunto de todas as academias seria muito valioso.

Cabe ressaltar que no futuro com todas as diferentes plataformas, os estudos e avanços em imunologia; talvez seja possível fazer vacinas contra algo que não pensamos atualmente, como por exemplo, sobre as doenças infecciosas que invadem a resposta imune em geral, contra o câncer. Hoje temos a vacina Anti-HPV, a qual o vírus induz o câncer, então pode ser considerada uma vacina anticâncer.

Podemos no futuro fazer vacinas contra antígenos específicos de câncer, ou fazermos imunoterapias contra estes antígenos utilizando o princípio vacinal e os *checkpoints inhibitors*, juntos.

Para as alergias e asma também poderemos, no futuro, ter imunizações contra os alérgenos de forma à indução de IgG e não de IgE que causa a doença. Para as doenças autoimunes, poderemos ter cada vez que descobriremos qual o agente que as desencadeiam, pois muitas delas são desencadeadas por agentes infecciosos, como a da febre reumática, e talvez para as doenças degenerativas, em muitas das quais existe um componente imunológico no mecanismo degenerativo.

O campo é muito amplo, e podemos fazer uma medicina preventiva de altíssima qualidade usando vacinas.

Eu gostaria de lembrar antes de terminar o que as vacinas nos trazem. A vacina é o ato médico perfeito, pois evita a doença e o sofrimento! Ela é facilmente aplicável na população e o custo é muito baixo. Diminui a mortalidade infantil, ao mesmo tempo que aumenta a expectativa de vida. Mas o que precisamos é divulgar esta informação para a população. As novas tecnologias e as novas vacinas virão e deverão provar seu benefício. Devemos buscar um mundo mais saudável e uma maior equidade e acesso à prevenção de doenças que afligem a humanidade.

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

Correspondência:
Jorge Kalil
E-mail: jkalil@usp.br



Construindo o consultório do Alergista e Imunologista: o que é preciso?

Starting a practice in Allergy & Immunology: what do I need?

Eduardo Magalhães de Souza Lima¹, Adriana Aragão Craveiro Leite¹,
Celso Taques Saldanha¹, Fátima Rodrigues Fernandes¹, Gustavo Falbo Wandalsen¹,
Luís Felipe Chiaverini Ensina¹, Fábio Chigres Kuschner², Dirceu Solé³

RESUMO

O que é preciso para abrir o consultório do especialista em Alergia e Imunologia? Esta é uma preocupação frequente dos jovens especialistas, que muitas vezes fica sem resposta. A Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (CERN-ASBAI) propõe a publicação de uma série de artigos com o objetivo de orientar sobre os passos essenciais para o estabelecimento de boas práticas no atendimento clínico de pacientes alérgicos.

Descritores: Alergia, imunologia, boas práticas.

ABSTRACT

What do I need to start a practice in Allergy & Immunology? This has been a frequent concern for young specialists, one that often goes unanswered. The Statute, Regulations, and Standards Committee of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (CERN-ASBAI) proposes the publication of a series of articles to provide guidance on the essential steps for establishing good practices in the clinical care of allergic patients.

Keywords: Allergology, immunology, good practices.

Introdução

A Comissão de Estatuto, Regulamento e Normas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (CERN-ASBAI) vem apresentar um guia prático sobre como estruturar o consultório do especialista em Alergia e Imunologia, baseado notadamente pelas normatizações do Conselho Federal de Medicina (CFM), incluindo atualização às regras de fiscalizações dos consultórios médicos¹ e que, inclusive, já se encontram em vigor, devendo ainda ser observados outros diversos preceitos advindos do próprio Estatuto Social da ASBAI e também daquelas entidades mais envolvidas com a medicina, citando a Associação

Médica Brasileira (AMB), a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), e demais órgãos públicos brasileiros¹⁻³.

Por meio da Resolução do CFM 2.214/18 é assegurado que a ação do departamento de fiscalização é realizada por meio de suas Regionais (Conselhos Regionais de Medicina/CRM's) por atos de ofício, mas também por motivação da sociedade e do Ministério Público. Esse departamento de fiscalização tem atribuição fundamental de normatizar a assistência de qualidade à saúde da população. De acordo com a regulamentação atualizada, os consultórios e clíni-

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas, gestão 2023/2024.

2. ASBAI - Presidente, gestão 2023/2024.

3. ASBAI - Diretor de Pesquisa, gestão 2023/2024.

Submetido em: 12/12/2023, aceito em: 18/12/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):331-8.

cas foram classificados em três grupos com base na complexidade dos atendimentos e procedimentos que neles são realizados¹, conforme descritos a seguir.

- Grupo 1: representado pelos consultórios ou serviços onde se exerce a medicina básica sem procedimentos, sem anestesia local e sem sedação.
- Grupo 2: consultórios onde se realizam consultas e testes alérgicos básicos (puntura e testes de contato).
- Grupo 3: consultórios ou serviços que realizam anestesia local sem sedação, dessensibilização e provocação com antígenos.

Enfatize-se, no entanto, que ao finalizar a graduação em medicina, e, via de regra, na sequência, a qualificação por meio da Associação Médica Brasileira/Entidades Científicas representativas de especialidades ou Residência Médica/Ministério da Educação⁵, há sucessivos desconhecimentos do médico referentes às normas legais e éticas necessárias para o perfeito desempenho de suas atividades profissionais em consultórios.

Frente a isso, surge a possibilidade do médico ser surpreendido por diversas diretrizes, taxas e fiscalizações, oriundos periodicamente, tanto do CFM¹, por intermédio de suas Regionais (CRM's), como da ANVISA² de cada Unidade da Federação, requerendo, dessa forma, um conhecimento prévio do médico para atender suas demandas.

Da abertura e funcionamento do consultório do Alergista e Imunologista

Questiona-se: “o que seria essencial frente às exigências legais das entidades supervisoras para a abertura e funcionamento de consultório”?

Documentações públicas

É posto que na assistência privada, o médico ao exercer suas atividades em um logradouro deve possuir o alvará de funcionamento ativo, documentação obrigatória para este fim, sendo que esta documentação é constituída pelos registros em distintos órgãos públicos abaixo especificados^{2,6}.

- Alvará de localização e funcionamento (ALF): Prefeitura Municipal.
- Alvará da Vigilância Sanitária (pode variar segundo as normas de cada estado): Prefeitura Municipal.
- Licença ambiental, Alvará do Corpo de Bombeiros (ACVB): Corpo de Bombeiros Municipal.

- Cadastro Nacional e Estabelecimento de Saúde (CNES)⁴: Secretaria Municipal ou Estadual de Saúde.
- Registro de autônomo: Prefeitura Municipal.

Tributos/Pessoa Física

Existem tributos que devem ser do conhecimento do médico, como o Imposto Sobre Serviço de qualquer natureza (ISS ou ISSQN), cobrado mensalmente pela prefeitura municipal, o Instituto Nacional do Seguro Social (INSS), pago mensalmente, e o Imposto de Renda de Pessoa Física (IRPF) ou Carnê Leão, que deve ser pago mensalmente e representa o equivalente ao imposto de renda para rendimentos que o contribuinte (médico) recebe de pessoas físicas/pacientes particulares.

Tributos/Pessoa Jurídica

Caso o consultório seja de Pessoa Jurídica³⁻⁵, poderá optar-se pelo imposto federal, por intermédio do Simples Nacional, que é a modalidade que se caracteriza pelo pagamento unificado dos impostos: Programa de Integração Social (PIS), Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social (COFINS), Imposto sobre a Renda das Pessoas Jurídicas (IRPJ), Contribuição Social sobre o Lucro Líquido (CSLL), e ISS, também de contribuição mensal.

Registro de Qualificação na Especialidade/RQE

Pessoa Física

Para a vinculação do médico em determinada especialidade é imprescindível o RQE (Registro de Qualificação de Especialista) – documento que certifica legalmente capacitação médica em especialidade junto ao Conselho Regional de Medicina⁷. O RQE em Alergia e Imunologia fornece a primazia pelos cuidados no atendimento de enfermidades imunoalérgicas da população pediátrica e adulta, e pode ser obtido pela aprovação na prova de título conferida anualmente pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia/Associação Médica Brasileira⁵.

Clínica/Diretoria na especialidade de Alergia e Imunologia

Para o serviço especializado destinado aos atendimentos de doenças imunoalérgicas, além da disponibilidade do diretor técnico/clínico, é regulamentado que ele possua obrigatoriamente RQE em Alergia e

Imunologia⁸. Assim, é recomendável que o associado especialista da ASBAI, por questão de fortalecimento da especialidade em Alergia e Imunologia, ao exercer atividade como pessoa jurídica, evite prestar assistência como diretor em atividade que não estejam diretamente vinculado no serviço, zelando, dessa forma, que seus atos sejam pautados pela ética, conforme regramento estatutário da ASBAI⁹.

Manejes de extratos alergênicos no consultório do Alergista e Imunologista

A indicação, orientação, supervisão e interpretação de testes cutâneos com alérgenos (teste de punção e teste de contato), bem como a prescrição, o planejamento e a supervisão do esquema de aplicação da imunoterapia alérgeno-específica subcutânea ou sublingual, são atos privativos de médicos¹⁰.

O Conselho Federal de Medicina e suas Regionais, a Associação Médica Brasileira e a Comissão Nacional de Residência Médica/CNRM por intermédio da Resolução CNRM 12/2019 reconhecem que a manipulação de extratos alergênicos é uma prática usual do médico capacitado, e em especial com qualificação em Alergia e Imunologia, estabelecendo, portanto, que o alergista e imunologista é o mais preparado para seu manuseio¹⁰⁻¹⁴.

Nos consultórios dos grupos 2 e 3, o CFM reconhece que as condições do local destinado à realização de testes alérgicos de leitura imediata (punção) e tardia (contato), diluição de extratos alergênicos e aplicação de imunoterapia alérgeno-específica por via subcutânea, testes de provocação e dessensibilização com medicamentos e alimentos são os consultórios de Alergia e Imunologia¹⁰.

Convém mencionar que recentemente foi disposto na revista Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia sobre a necessidade de certificação de qualidade para a realização de teste por punção com o objetivo de salvaguardar a saúde dos pacientes alérgicos e garantir ao profissional a qualidade do serviço prestado¹⁵.

Honorários recebidos pelas atividades práticas em consultórios do Alergista e Imunologista

Na discriminação de um recibo ou nota fiscal sobre um procedimento realizado no consultório, por exemplo, manuseio/aplicação de extratos alergênicos, deve ser discriminado, conforme a Resolução do CFM 2215/2018, que o especialista está recebendo honorário conforme o planejamento e/ou acompanhamento pelo manejo desses alergênicos⁸.

Termo de esclarecimento

Nos últimos anos houve um aumento significativo de processos judiciais na área de saúde em geral, inclusive na área médica. Neste sentido, surge a importância do Termo de Consentimento em prol da ética médica para com o paciente.

O CFM considera que o consentimento livre e esclarecido consiste no ato de decisão, concordância e aprovação do paciente ou de seu representante, após a necessária informação e explicações, sob a responsabilidade do médico, a respeito dos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos que lhe são indicados.

Assim, o alergista e imunologista deve levar em consideração o documento Consentimento Livre e Esclarecido, constante no Anexo da Recomendação CFM 1/2016¹⁶, diante de procedimentos realizados em seu consultório, demonstrando, dessa forma, zelo em suas condutas, melhorando de forma significativa a qualidade do serviço oferecido ao seu público.

Sem obrigatoriedade de contratar profissionais da saúde nas atividades da especialidade dos consultórios e clínicas

Clínicas médicas e consultórios não são obrigados a contratar outros profissionais da saúde para supervisionar o trabalho do auxiliar do médico nos procedimentos das atividades profissionais do alergista e imunologista.

O CFM inclusive determinou que consultórios e demais serviços médicos em geral não estão submetidos às normas do Conselho de Enfermagem, cujas aplicações dos seus respectivos regulamentos estão restritas apenas aos profissionais de enfermagem, cabendo, por outro lado, aos Conselhos de Medicina a fiscalização dos serviços médicos neles inscritos¹⁷.

Anúncio da especialidade

Frequentemente é observada a propaganda da especialidade da Alergia e Imunologia em carimbos, receiptários, placas, entre outros anúncios, com várias denominações, por exemplo: Alergologia, Alergia Clínica, Alergia e Imunopatologista, Imunologista Clínico e Alergoimunologista. O CFM reconhece a especialidade com a denominação de Alergia e Imunologia, conforme a Resolução CFM 1092/1983.

Importante destacar que a denominação da entidade científica é determinada no Estatuto como Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, sendo inserida como um dos patrimônios da ASBAI.

Dessarte, uniformizar a denominação da especialidade nos consultórios certamente fortalecerá igualmente a Alergia e Imunologia Brasileira, e ainda como a especialidade tem suas peculiaridades de atendimentos em toda faixa etária, a ASBAI preconiza o anúncio em consultório, além de outros anúncios de qualquer natureza, conforme exposto abaixo²⁵.

Dr. NONONONO NONO NONONO
ALERGIA E IMUNOLOGIA- RQE 123
CRIANÇAS E ADULTOS
CRM-UF 1234

Campo de atuação do Alergista e Imunologista, conforme faixa etária em consultórios

Com base na normativa da Resolução CFM 1627/2001, o Alergista e Imunologista não é, nem pode ser, um fragmento de especialista para atuar em uma fração do sistema imune humano, mas é o médico qualificado que atua com mais desembaraço e capacidade em patologias alérgicas e imunológicas em todas as faixas etárias. Dessa forma, a especialidade não é limitada em determinada faixa de idade, conforme reconhece o próprio Estatuto Social da ASBAI em seu artigo 5º, item 9º, Ofício da Secretaria da AMB 123/2021 da AMB sob respaldo da Sociedade Brasileira de Pediatria e outrossim disposto no D.O.U. (Diário Oficial da União) em 3 de Dezembro de 2018, seção 1, p.231, onde expõe que o “atendimento exclusivo de pacientes pediátricos, a responsabilidade técnica deverá ser exercida por médico com RQE em Alergia e Imunologia ou RQE em Alergia e Imunologia pediátrica”.

Dessa forma, não há restrição legal pelas operadoras de planos de saúde em limitar a atuação do alergista e imunologista em seu consultório.

Retornos de consultas, conforme Resolução CFM 1958/2010

A consulta é constituída por anamnese (entrevista sobre o histórico do paciente e, se for o caso, da doença), exame físico, elaboração de hipóteses ou conclusões diagnósticas, solicitação de exames complementares (quando necessário) e prescrição terapêutica, sendo prerrogativa do médico fixar prazos para retorno de consulta.

Em casos de exames cujos resultados não podem ser apreciados na consulta, o ato médico terá continui-

dade em um segundo encontro, não devendo ocorrer cobrança de novos honorários.

Todavia, havendo alterações de sinais ou sintomas que requeiram nova anamnese, exame físico, formulação de hipóteses ou conclusões diagnósticas e prescrição terapêutica o procedimento médico será considerado nova consulta e deverá ser remunerado.

Nos casos de doenças que exigem tratamento prolongado, com reavaliações e modificações terapêuticas, as consultas poderão ser cobradas, a critério do médico. Cabe também ao médico indicar livremente os prazos de retorno.

A determinação do tempo necessário para avaliação do paciente e de seus exames segue critérios técnicos e médicos, e não administrativos.

Operadoras de planos de saúde não podem interferir na autonomia do médico e na relação do médico com o paciente, nem estabelecer prazo de intervalo entre consultas. Os diretores técnicos dessas instituições serão eticamente responsabilizados em caso de desobediência às determinações da resolução²².

Como proceder em caso de recebimento de paciente proveniente de outro profissional médico

O médico em seu consultório, de acordo com o Código de Ética Médica, “não pode deixar de encaminhar o paciente que lhe foi enviado para procedimento especializado de volta ao médico assistente e, na ocasião, fornecer-lhe as devidas informações sobre o ocorrido no período em que por ele se responsabilizou.”²³.

Dessa forma, buscando sempre o benefício do paciente, o alergista e imunologista ao receber paciente proveniente de outro profissional médico, pautando pela ética, deve dar retorno ao médico assistente que o encaminhou por meio de documentação apropriada, prestando informações de suas condutas.

Alergista e Imunologista e a propaganda profissional

É cada vez mais importante se comunicar bem com as pessoas, e na medicina não é diferente. Para que o Alergista e Imunologista em seu consultório propague informações de maneira correta e ética é importante estar atento às regras da publicidade médica e manter-se atualizado pelas normatizações específicas sobre esse assunto, evitando abusos que podem levar a processos ético-disciplinares²⁵.

Existe uma Comissão de Divulgação de Assuntos Médicos (CODAME) dentro de cada Conselho Regional de Medicina, que consiste em orientar, educar e fiscalizar médicos e médicas nas questões relacionadas à publicidade da profissão.

Esse órgão verifica se o médico está (por meio de *posts* em mídias sociais ou em outros meios de comunicação, como entrevistas) praticando atos de violação de sigilo, exposição indevida da imagem do paciente, promessa de resultado, concorrência desleal, sensacionalismo, dentre outros.

Dos requisitos para cada tipo de consultório, conforme o nível de procedimentos médicos inerentes à especialidade

Os requisitos para a criação de um consultório médico de Alergia e Imunologia são distintos em decorrência das definições instituídas pelas classificações do CFM, mas resguardando igualmente a privacidade e a confidencialidade garantidas em todas as situações. Dentro dessas definições, foram agrupados em 1, 2 e 3^{1,20}.

Grupo 1

São assim classificados os consultórios ou serviços onde se exerce a medicina básica sem procedimentos, sem anestesia local e sem sedação.

Destinam-se, na prática, às consultas médicas sem realização de procedimentos ou imunoterapia.

Fundamentando-se no Manual Soma SUS do Ministério da Saúde, todos os itens apontados a seguir que não forem opcionais, são considerados essenciais e devem constar do consultório.

Mobiliário

- Duas cadeiras ou poltronas - uma para o paciente e outra para o acompanhante.
- Uma cadeira ou poltrona para o médico e uma mesa/birô.
- Uma maca acolchoada simples, revestida com material impermeável.
- Uma escada de dois ou três degraus para acesso dos pacientes à maca.

Se o consultório dispõe de medicamentos sujeitos a controle especial

- Local com chave para a guarda de medicamentos sujeitos a controle especial (essencial; Portaria MS/SVS 344/1998 art. 67).

Materiais clínicos

- Toalhas de papel.
- Sabonete líquido para a higiene.
- Lixeiras com pedal.
- Lençóis descartáveis para as macas.
- Um esfigmomanômetro.
- Um estetoscópio clínico
- Um termômetro clínico.
- Uma lanterna com pilhas.
- Abaixadores de língua descartáveis.
- Luvas descartáveis.
- Um negatoscópio ou outro meio digital que possibilite a leitura de imagem.
- Um otoscópio (opcional).
- Uma balança antropométrica adequada à faixa etária (opcional).
- Uma fita métrica plástica flexível inelástica (opcional).
- Um oftalmoscópio (opcional).
- Um martelo para exame neurológico (opcional).
- Medidor de pico de fluxo expiratório (opcional).
- Oxímetro.
- Espéculo nasal.
- Uma pia ou lavabo (sugestão da CENR-ASBAI) com torneira clínica hospitalar.
- Álcool em gel ou *spray*.
- Álcool derma.

Grupo 2

Definido como consultórios ou serviços onde se executam procedimentos sem anestesia local e sem sedação.

Para esses serviços, além dos equipamentos listados no consultório básicos (descritos acima no Grupo 1) para a propedêutica, são também exigidos os equipamentos para a prática do procedimento terapêutico.

São consultórios onde se realizam consultas, testes alérgicos básicos (puntura e testes de contato)¹, e que devem cumprir os requisitos descritos a seguir.

Se o consultório dispõe de medicamentos sujeitos a controle especial¹

- Local com chave para a guarda de medicamentos sujeitos a controle especial (essencial; Portaria MS/SVS 344/1998 art. 67).

- Todos os itens contidos no consultório grupo 1, além de material para assepsia/esterilização dentro das normas sanitárias e um recipiente rígido para o descarte de material perfurocortante.

Se realiza testes cutâneos de leitura imediata (puntura ou Prick test) ou de contato (Patch test)¹

- Sala azulejada ou revestida de material impermeabilizante (epóxi ou material cerâmico).
- Piso frio para facilitar a limpeza.
- Pia ou lavabo (sugestão da CERN-ASBAI: com torneira clínica hospitalar).
- Geladeira com termômetro de mínima e máxima para acondicionamento exclusivo de testes e vacinas (antígenos com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA).
- Bancada e armários de linhas retas para facilitar a higienização.

Se realiza imunoterapia com antígenos (inalantes e/ou insetos)¹

- Sala azulejada ou revestida de material impermeabilizante (epóxi ou material cerâmico).
- Piso frio para facilitar a limpeza.
- Pia ou lavabo (sugestão da CERN-ASBAI: com torneira clínica hospitalar).
- Geladeira com termômetro de mínima e máxima para acondicionamento exclusivo de extratos alérgicos utilizados para testes cutâneos e imunoterapia com respectivos registros na ANVISA.
- Bancada e armários de linhas retas para facilitar a higienização.

Medicamentos disponíveis¹

- Adrenalina (Epinefrina 1:1000 – 1 mg/mL).
- Anti-histamínicos para uso parenteral (Difenidramina ou Prometazina).
- Broncodilatadores β_2 -agonistas de curta ação spray com espaçador (exemplo: Salbutamol 100 μ g). sugestão da CERN-ASBAI: Salbutamol solução para nebulização ou flaconetes (1,25 mg/mL) e aparelho de nebulizador.
- Glicocorticoide para uso parenteral (Hidrocortisona ou Metilprednisolona).
- Anti-histamínico H2 para uso parenteral (Ranitidina).

- Prednisolona (1 mL/3 mg).
- Anti-histamínico oral de segunda geração.

Grupo 3

Definido como consultório onde se realiza, além dos procedimentos listados nos grupos 1 e 2, a imunoterapia, a dessensibilização, testes de provocação e testes alérgicos intradérmicos¹.

Os materiais descritos abaixo são os necessários para o Grupo 3, além dos materiais citados nos grupos anteriores.

- Extratos alérgicos com registro na ANVISA.
- Material para pequenas cirurgias (opcional).
- Material para curativos/retirada de pontos (opcional).
- Material para anestesia local (opcional).
- Material para assepsia/esterilização dentro das normas sanitárias.
- Um recipiente rígido para o descarte de material perfurocortante.

Requisitos de segurança para atendimento de intercorrências¹

- Dentro do consultório ou referenciado para atendimento apropriado de eventuais agravos em até 4 minutos.
- Sugestão da CERN-ASBAI: realizar o Curso de Suporte Avançado de Vida em Anafilaxia e Asma (AALS) da ASBAI para o treinamento para o devido conhecimento das medicações e materiais que possam ser utilizados em caso de intercorrências. Devemos aqui lembrar o que está estabelecido no código de ética médica: É vedado ao médico (...) “Art. 2º Delegar a outros profissionais atos ou atribuições exclusivas da profissão médica”.

Se realiza testes intradérmicos¹

- Sala azulejada ou revestida de material impermeabilizante (epóxi ou material cerâmico).
- Piso frio para facilitar a limpeza.
- Pia ou lavabo (sugestão da CERN-ASBAI: com torneira clínica hospitalar).
- Geladeira com termômetro de mínima e máxima para acondicionamento exclusivo de testes e concentrado de vacinas.

- Extratos alergênicos com registros na ANVISA.
- Bancada.
- Armários de linhas retas para facilitar a higienização.

Se realiza testes de provocação e dessensibilização¹

- Sala azulejada ou revestida de material impermeabilizante (epóxi ou material cerâmico).
- Piso frio para facilitar a limpeza.
- Pia ou lavabo (sugestão da CERN-ASBAI: com torneira clínica hospitalar).
- Geladeira com termômetro de mínima e máxima para acondicionamento exclusivo de testes e vacinas.
- Antígenos com registro na ANVISA.
- Bancada e armários de linhas retas para facilitar a higienização.

Medicamentos disponíveis, conforme a Portaria MS/GM N° 2048/02, anexo, item 1.3¹

- Adrenalina (Epinefrina 1:1000 – 1 mg/mL).
- Anti-histamínicos para uso parenteral (Difenidramina ou Prometazina).
- Broncodilatadores β_2 -agonistas de curta ação *spray* com espaçador (Salbutamol 100 μ g).
- Salbutamol (solução para nebulização) ou flaconetes (1,25 mg/mL) e aparelho de nebulizador (sugestão da CERN-ASBAI).
- Glucagon (sugestão da CERN-ASBAI).
- Glicocorticoide para uso parenteral (Hidrocortisona ou Metilprednisolona).
- Prednisolona (1 mL/3 mg).
- Anti-histamínico H₂ para uso parenteral (Ranitidina): veja observação sobre a descontinuidade desse medicamento pela ANVISA.
- Cânulas orofaríngeas (Guedel).
- Desfibrilador Externo Automático (DEA).
- Medicamentos para atendimento de parada cardiorrespiratória e anafilaxia.
- Água destilada (ampola ou floconete).
- Diazepam.
- Dipirona ou outra opção, caso o paciente tenha reação de hipersensibilidade a mesma;
- Glicose 50% e Glicose 5% (sugestão da CERN-ASBAI).

- Soro fisiológico 0,9%.
- Solução Salina Ringer Lactato (sugestão da CERN-ASBAI).
- Fonte (fixa ou cilindro) de oxigênio com máscara aplicadora e umidificador (essencial).
- Oxímetro de pulso.
- Ventilador manual do tipo balão autoinflável com reservatório e máscara (essencial).
- Seringas, agulhas e equipo para aplicação endovenosa (essencial).
- Scalpe agulha.
- Butterfly e intracath (com todo o material para a introdução).
- Gaze.
- Algodão.
- Ataduras de crepe.
- Luvas descartáveis.
- Caixa rígida coletora para material perfurocorante.

Conclusão

Dessarte, dentro do propósito de nortear e padronizar os atendimentos da especialidade em Alergia e Imunologia, subsidiando-se também ajustamentos para aqueles consultórios existentes, esta primeira publicação procurou com apreço, o fornecimento de informações técnicas diante das exigências junto às entidades fiscalizatórias para o exercício profissional, disponibilizando também a estruturação de funcionamento de cada grupo de classificação do consultório, garantindo segurança para a prática da especialidade em sua dimensão ética e científica.

Procurou ainda reforçar, entre as diversas particularidades de atividades em consultório, que a aplicação de extratos alérgicos registrados na ANVISA é atividade usual do Alergista e Imunologista reconhecida pelas principais entidades médicas envolvidas com a medicina, e que a atuação da especialidade não é fragmentada e, portanto, sem restrições de cuidados por faixas etárias, valorizando seu mercado de trabalho.

Por fim, as orientações descritas neste guia certamente irão contribuir para o preenchimento de muitos questionamentos para a especialidade, diante do atendimento que se almeja e apropriadas ao ambiente do especialista Alergista e Imunologista e, consequentemente, para a segurança do paciente.

Referências

1. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM N° 2.153/2016 (publicada no D.O.U. em 18 de setembro de 2017, Seção I, p.87). Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2016/2153_2016.pdf. Acessado em: 02/08/2023.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC n° 63, de 25 de novembro de 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0063_25_11_2011.html. Acessado em: 10/08/2023.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 153, de 26 de abril de 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0153_26_04_2017.pdf. Acessado em: 10/08/2023.
4. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM N° 2.214/2018, [S. I.], 23 ago 2018.
5. Brasil. Decreto N° 8.516, [S. I.], 10 setembro de 2015. Regulamenta a formação do Cadastro Nacional de Especialistas de que tratam o § 4° e § 5° do art. 1° da Lei n° 6.932, de 07 de julho de 1981, e o art. 35 da Lei n° 12.871, de 22 de outubro de 2013.
6. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria N° 1.701, de 25 de outubro de 2018. Institui a documentação oficial do Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/prt1701_16_11_2018.html. Acessado em: 16/08/2023.
7. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM N°22, [S. I.], 27 de setembro de 2018.
8. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 2007/2013, art 1°, [S. I.], 10 de janeiro de 2013.
9. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Estatuto Social da ASBAI. Disponível em: <https://asbai.org.br>. Acessado em: 02/09/2021.
10. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução 2215/2018, [S. I.], 03 de dez 2018.
11. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP), São Paulo, Brasil. Parecer CREMESP 76.505/02, [S. I.], 18 de outubro de 2002.
12. Conselho Regional de Medicina do Paraná (CRM/PR), Paraná, Brasil. Parecer CRM/PR 2385/2012; 08 de junho de 2012.
13. Chong-Neto HJ. Teste de proficiência para o teste por punção: uma certificação de qualidade premente do especialista da ASBAI [carta]. Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(1):130-1.
14. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Recomendação CFM 1/2016, [S. I.], 21 de junho de 2012.
15. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM 16/12, [S. I.], 11 de maio de 2012.
16. Brasil. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Resolução - RDC N° 222, de 28 de março de 2018.
17. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, MG, Brasil. Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/informacoes/vigilancia/vigilancia-sanitaria>. Acessado em: 15/08/2023.
18. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Alergia (2019-2021). Guia Prático de Atualização. Anafilaxia: atualização 2021.
19. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Como Anunciar o Título de Especialista [Internet]. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/secao.asp?s=51&id=920>. Acessado em: 05/11/2023.
20. Brasil. Conselho Federal de Medicina. CFM fixa norma para retorno de consulta médica [Internet]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/noticias/cfm-fixa-norma-para-retorno-de-consulta-medica/>. Acessado em: 05/11/2023.
21. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM N° 2217/2218, artigo 53.
22. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM N° 1974/11. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/publicidademedica/index.php>. Acessado em: 05/11/2023.

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

Correspondência:
Eduardo Magalhães de Souza Lima
E-mail: eduardo@souzalima.med.br

Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas - ASBAI

Practical guide for the use of immunobiologic agents in allergic diseases - ASBAI

Filipe Wanick Sarinho^{1,2}, Norma de Paula Motta Rubini^{3,4}, Aldo José Fernandes Costa^{5,2}, Eduardo Costa de Freitas Silva^{6,2}, Fabrício Prado Monteiro^{7,2}, Faradiba Sarquis Serpa^{8,9}, Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci^{10,2}, Martti Anton Antila^{11,2}, Nelson Guilherme Bastos Cordeiro^{12,13}, Rosana Câmara Agondi^{14,15}, Sérgio Duarte Dortas Júnior^{16,2}, Régis de Albuquerque Campos^{17,18}, Ekaterini Simões Goudouris^{19,20}, Fábio Chigres Kuschnir^{21,22}, João Negreiros Tebyriçá^{23,2}, Nelson Augusto Rosário Filho^{24,2}

RESUMO

Os anticorpos monoclonais são uma nova classe de medicamentos que representa um marco na evolução da terapia de doenças alérgicas graves. Além de possibilitar uma terapia imunológica alvo específico, proporciona maior controle de sintomas, redução de exacerbações, melhoria da qualidade de vida e da segurança. A eficácia e a segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento de doenças alérgicas estão bem documentadas nos estudos clínicos pivotais, de extensão e de vida real. No Brasil, estão licenciados atualmente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) imunobiológicos para asma, dermatite atópica

ABSTRACT

Monoclonal antibodies are a new class of drugs that represent a milestone in the evolution of therapy for severe allergic diseases. In addition to allowing targeted immunologic therapy, they can improve symptom control, reduce exacerbations, and increase quality of life and safety. The efficacy and safety of monoclonal antibodies in the treatment of allergic diseases are well documented in pivotal, extension, and real-life clinical studies. In Brazil, immunobiologic agents are currently licensed by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) for use in asthma, atopic dermatitis (AD), eosinophilic esophagitis (EoE), eosinophilic granulomatosis

1. Professor Assistente da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - Centro de Pesquisa em Alergia e Imunologia (HC-UFPE).
2. Membro do Departamento Científico de Imunobiológicos da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).
3. Professora Titular Emérita de Alergia e Imunologia da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
4. Coordenadora do Departamento Científico de Imunobiológicos da ASBAI.
5. Doutor em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
6. Doutor em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).
7. Professor Assistente de Imunologia e Genética da Faculdade de Medicina da Universidade Vila Velha.
8. Professora da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM).
9. Membro do Departamento Científico de Asma da ASBAI.
10. Médica da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.
11. Médico Preceptor dos Programas de Residência Médica em Dermatologia, Pediatria e Otorrinolaringologia da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
12. Professor do Curso de Pós-Graduação em Alergia e Imunologia do Hospital Central de Exército (HCE)/UNIFASE.
13. Membro do Departamento Científico de Dermatite Atópica da ASBAI.
14. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).
15. Membro do Departamento Científico de Urticária da ASBAI.
16. Médico do Serviço de Imunologia Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
17. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
18. Coordenador do Departamento Científico de Urticária da ASBAI.
19. Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
20. Diretora Científica da ASBAI.
21. Professor Associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).
22. Presidente da ASBAI.
23. Professor Livre Docente em Alergia e Imunologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
24. Professor Titular de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Submetido em: 30/11/2023, aceito em: 14/12/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):339-66.

(DA), esofagite eosinofílica (EoE), granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA), rinosinusite crônica com pólio nasal (RSCcPN), síndromes hipereosinofílicas (SHE) e urticária crônica espontânea (UCE). Com a incorporação do uso dessas novas terapias no dia a dia do médico alergologista e imunologista, naturalmente emergem aspectos práticos que exigem orientações práticas perante as evidências científicas mais atuais, a fim de se manter a boa prática médica, com uso criterioso e consciente pelo especialista capacitado. Assim, nesse guia prático, abordaremos os imunobiológicos aprovados até o momento para doenças alérgicas graves, com objetivo de auxiliar o especialista em Alergia e Imunologia na prescrição e manejo dessas medicações, incluindo indicações, contraindicações, monitoramento da eficácia e segurança, notificação de eventos adversos, bem como aspectos associados aos cuidados com vacinas, populações especiais, acesso, transporte, armazenamento e aplicação domiciliar.

Descritores: Anticorpos monoclonais, asma, urticária, dermatite atópica, esofagite eosinofílica, pólipos nasais.

with polyangiitis (EGPA), chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), hypereosinophilic syndrome (HES), and chronic spontaneous urticaria (CSU). With the incorporation of these new therapies into the daily practice of the allergist and immunologist, practical aspects will naturally emerge and require practical guidelines in light of the most current scientific evidence in order to maintain good medical practice, with judicious and conscious use by a qualified specialist. Therefore, in this practical guide, we will address the immunobiologic agents currently approved for severe allergic diseases, aiming to assist allergy and immunology specialists in the prescription and practical management of these medications, including indications, contraindications, efficacy and safety monitoring, adverse event reporting, as well as health care factors associated with vaccination, special populations, access, transport, storage, and home use.

Keywords: Monoclonal antibodies, asthma, urticaria, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, nasal polyps.

Introdução

Os avanços na compreensão da patogênese das doenças alérgicas e a identificação de fenótipos e endótipos, em paralelo ao desenvolvimento de terapias alvo, possibilitou a aplicação do conceito de medicina de precisão no tratamento de pacientes com doenças alérgicas graves. Paralelamente ao desenvolvimento desse conhecimento, diversos aspectos práticos impactam a incorporação do uso dessas novas terapias no dia a dia do médico Alergologista e Imunologista.

Os imunobiológicos são moléculas de alto peso molecular com estrutura complexa, produzidas em organismos ou cultura de células vivas, e que atuam no sistema imune, compreendendo várias classes; vacinas, soros, imunoglobulinas, anticorpos monoclonais, proteínas de fusão e citocinas humanas. Nesse guia, abordaremos os anticorpos monoclonais, que são a classe mais recente e com maior uso nas doenças alérgicas graves^{1,2}. Atualmente, os anticorpos monoclonais constituem uma classe de medicamentos em contínua expansão e estão licenciados pela ANVISA no Brasil para as seguintes condições: asma, dermatite atópica (DA), esofagite eosinofílica (EoE), granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA), rinosinusite crônica com pólio nasal (RSCcPN), síndromes hipereosinofílicas (SHE) e urticária crônica espontânea (UCE). Dentre os fármacos licenciados no país, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), somente o omalizumabe e o

mepolizumabe estão disponíveis para o tratamento da asma grave³. Na saúde suplementar, estão incorporados no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS) quatro imunobiológicos: omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe, compreendendo várias indicações⁴. O tezepelumabe foi licenciado pela ANVISA em 2022 para o tratamento adicional de pacientes com asma grave e não está incorporado, até o presente, para uso no SUS e na saúde suplementar.

A eficácia e a segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento de doenças alérgicas estão bem documentadas nos estudos clínicos pivotais e de extensão. Além disso, foram realizados estudos de vida real para a maioria dos biológicos e condições alérgicas. A ampliação do uso na prática clínica necessita ser criteriosa, com supervisão de médico capacitado, monitoramento durante a aplicação e avaliação contínua da resposta ao tratamento, bem como da ocorrência de potenciais eventos adversos^{5,6}.

Esse guia prático tem o objetivo de auxiliar o especialista em Alergia e Imunologia com relação à prescrição de imunobiológicos, incluindo: indicações, contraindicações, monitoramento da eficácia e segurança, notificação de eventos adversos, bem como aspectos práticos dos cuidados no transporte, armazenamento e aplicação.

Biológicos

Omalizumabe

Mecanismo de ação

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, cujo principal mecanismo de ação é a neutralização da IgE circulante. Esse imunobiológico liga-se especificamente à porção Cε3 da molécula de IgE livre circulante e, desse modo, impede a ligação desta aos seus receptores FcεRI e CD23 na superfície de mastócitos, basófilos e outros tipos de células. Conforme demonstrado em vários estudos, como resultado da formação dos complexos omalizumabe-IgE na circulação, observa-se a redução da expressão do FcεRI na superfície dos mastócitos e basófilos, com redução da ativação e da desgranulação destas células efectoras e da produção de IgE. Como consequência, há inibição do recrutamento de células inflamatórias para o tecido alvo, especialmente, os eosinófilos e, portanto, o uso do omalizumabe minimiza a cascata inflamatória de perfil T2 que caracteriza a patogênese da asma alérgica⁷⁻⁹.

O omalizumabe também proporciona uma redução no número de um subtipo de células dendríticas que estão aumentadas nas exacerbações da asma, contribuindo para controle da inflamação Tipo 2. Além disso, existem evidências de que pacientes tratados com omalizumabe produzem mais IFN-α em resposta a infecções por rinovírus e influenza, o que poderia estar associado à redução do número de exacerbações desencadeadas por esses agentes infecciosos¹⁰.

O omalizumabe é eficaz na asma alérgica grave, pois promove redução do número de exacerbações, controle de sintomas, melhora da qualidade de vida, diminuição do uso de corticosteroide oral e melhora da função pulmonar¹¹.

Na rinossinusite crônica com pólipos nasal, esse imunobiológico demonstrou eficácia na redução do tamanho dos pólipos, assim como no melhor controle de sintomas e qualidade de vida¹².

A urticária crônica espontânea (UCE) é considerada atualmente como uma doença autoimune, na qual se observa a presença de autoanticorpos IgG anti-FcεRI ou IgG anti-IgE (autoimunidade tipo IIb) produzindo degranulação dos mastócitos. Outro mecanismo descrito consiste na presença de autoanticorpos da classe IgE contra autoalérgenos (autoimunidade tipo I). O omalizumabe exerce seus efeitos por meio da redução do nível da IgE sérica, o que diminui a ligação com autoanticorpos

da classe IgG anti IgE, assim como reduz os níveis de autoanticorpos da classe IgE. Além disso, ocorre redução da expressão do receptor FcεRI nos mastócitos cutâneos e em basófilos, diminuindo, por conseguinte, a ativação dessas células e reduzindo a ação de autoanticorpos IgG anti-FcεRI¹³⁻¹⁵. A eficácia do omalizumabe na UCE foi demonstrada através da redução do aparecimento das urticar e do angioedema, do prurido cutâneo e melhora significativa da qualidade de vida¹³.

Indicações e contraindicações

O omalizumabe é indicado como tratamento complementar para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente, moderada a grave, cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios (CI). Outras duas indicações incluem o tratamento complementar para adultos (acima de 18 anos) com rinossinusite crônica com pólipos nasal (RSCcPN) nos quais o tratamento com corticosteroides intranasais não tenha promovido o controle adequado da doença; e o tratamento adicional para pacientes adultos e adolescentes acima de 12 anos com urticária crônica espontânea refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1.

O omalizumabe está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro componente do produto. Na apresentação em seringa preenchida, o produto contém látex natural e pode causar reações alérgicas em pacientes com alergia ao látex¹⁴.

Esquemas posológicos

No tratamento da asma e da RSCcPN, as doses de omalizumabe são calculadas de acordo com o nível de IgE total sérico (UI/mL) e com o peso do paciente (kg). A dose estabelecida é de 0,016 mg/kg por UI/mL de IgE total variando entre um e quatro frascos ampolas de 150 mg (150 a 600 mg) administrados por via SC em intervalos de duas a quatro semanas. A dose é calculada conforme o peso do paciente e o nível de IgE total (prévio ao tratamento), sendo que os níveis de IgE total nos pacientes elegíveis devem estar entre 30-1500 IU/mL e o peso corporal entre 20-150 kg, conforme a tabela apresentada na bula¹⁴.

Na UCE, recomenda-se uma dose fixa de dois frascos de 150 mg (dose total = 300 mg) a cada quatro semanas. Entretanto, no último consenso internacional de urticária ficou estabelecido que, na ausência de

melhora com a dose inicial de 300 mg, a dose pode ser aumentada para até 600 mg com o intervalo de duas semanas entre as administrações¹⁵.

Eventos adversos

De modo geral, o omalizumabe apresenta um bom perfil de segurança como foi demonstrado nos estudos iniciais e de seguimento ao longo de quase vinte anos de uso na prática clínica. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos estudos em pacientes adultos com asma foram reação no local da aplicação, infecção respiratória, sinusite, cefaleia e faringite¹⁴. O risco do desenvolvimento de anafilaxia ao omalizumabe é baixo, em torno de 0,09%, a maioria (77%) ocorrendo nas primeiras 2 horas após a administração das três primeiras doses¹⁶. Estudos clínicos, assim como estudos da vida real na população pediátrica, também mostraram perfil de segurança geral aceitável sem evidências de aumento do risco de anafilaxia, urticária, reações de hipersensibilidade e malignidades¹⁷.

Na urticária crônica espontânea, os eventos adversos mais comuns descritos nos estudos pivotais foram reações no local da aplicação, seguido por infecções do trato respiratório superior e cefaleia¹⁸.

Nos estudos de vida real, foram relatados uma média geral de 4% (1 a 7%) de eventos adversos, enquanto nos ensaios clínicos esses foram relatados em 2,9 a 8%¹⁹.

Nos estudos de omalizumabe em RSCcPN, 50,4% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso. A maioria dos quais foi de leve a moderada intensidade, sendo os mais comuns a cefaleia, nasofaringite e reação no local da aplicação¹².

Excipientes

Os excipientes incluem sacarose, histidina, cloridrato de histidina monoidratado e polissorbato. Cada ampola diluente contém 2 mL de água para injeção, usada para dissolução do pó¹⁴.

A Tabela 1 apresenta o uso clínico do omalizumabe de forma sumarizada.

Mepolizumabe

Mecanismos de ação

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado de origem murina que se liga com alta afinidade à interleucina-5 (IL-5) humana e previne a interação dessa citocina com a subunidade

Tabela 1

Omalizumabe – resumo do uso clínico

Mecanismo de ação	Bloqueio da IgE circulante impedindo a ligação aos seus receptores de alta e baixa afinidade, resultando em redução da ativação da cascata inflamatória Th2
Indicações	Terapia adicional da asma alérgica grave com 6 anos ou mais; UCE com 12 anos ou mais e RSCcPN com 18 anos ou mais
Esquema posológico	Asma e RSCcPN: dose variável conforme a IgE sérica total e peso do paciente, com administração a cada duas a quatro semanas. UCE: 300 mg, via SC, a cada 4 semanas
Eventos adversos principais	Reações adversas mais comumente relatadas: cefaleia e reações no local da aplicação. Anafilaxia foi descrita em estudos iniciais e tem a taxa de ocorrência estimada em 0,09%

alfa do receptor de IL-5 (IL-5R). A IL-5 é uma importante citocina do tipo 2 que pode ser produzida pela ativação da imunidade adquirida (linfócitos T *helper* 2 – Th2) e também pela via da imunidade inata (células linfoides inatas do tipo 2 – ILC2), apresentando um papel fundamental na inflamação eosinofílica. A IL-5 é essencial na maturação de eosinófilos na medula óssea e na sua liberação para o sangue. Em humanos, a IL-5 atua em eosinófilos, participando da sua proliferação, maturação, recrutamento, ativação e sobrevivência. A IL-5 parece modular o desenvolvimento e funções de basófilos e mastócitos, aumentando a liberação de mediadores de basófilos por meio da ligação ao IL-5R presente em basófilos²⁰.

A eficácia do mepolizumabe está bem documentada na asma grave eosinofílica, com redução do número de exacerbações graves, controle de sintomas, melhora da qualidade de vida, redução do uso de corticosteroide oral e melhora da função pulmonar. O mepolizumabe reduz significativamente a eosinofilia sanguínea e no escarro²¹.

Indicações e contraindicações

O mepolizumabe está indicado para o tratamento da asma grave eosinofílica (≥ 6 anos de idade), RSCcPN (≥ 18 anos de idade), granulomatose eosinofílica com poliangite – GEPA (≥ 18 anos de idade) e síndrome hipereosinofílica (≥ 12 anos de idade)²².

O mepolizumabe está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um de seus excipientes.

Esquemas posológicos

Os esquemas posológicos para as indicações licenciadas no país estão abaixo descritos e são diferenciados de acordo com a indicação e faixa etária:

Asma grave eosinofílica: crianças de 6 a 11 anos – 40 mg, por via SC, a cada 4 semanas; adolescentes e adultos – 100 mg, por via SC, a cada 4 semanas.

Rinossinusite crônica com pólipos nasal: 100 mg, por via SC, a cada 4 semanas.

Granulomatose eosinofílica com poliangite: 300 mg, por via SC, a cada 4 semanas.

Síndrome hipereosinofílica: 300 mg, por via SC, a cada 4 semanas.

Eventos adversos

Os estudos pivotais e de extensão no mundo real, com seguimento por três a cinco anos, docu-

mentam um bom perfil de segurança para a terapia anti-IL-5. Os eventos adversos mais frequentemente relatados incluem cefaleia, infecções em vias aéreas superiores, reações no local de aplicação e erupções cutâneas²³.

Excipientes

Os excipientes incluem sacarose, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico monohidratado, polissorbato 80, edetato dissódico di-hidratado e água para injetáveis²².

A Tabela 2 apresenta o uso clínico do mepolizumabe.

Benralizumabe

Mecanismo de ação

O benralizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado, afucosilado, de origem murina que se liga à subunidade alfa do IL-5R, impedindo a conformação do receptor e a ligação da IL-5. Como consequência, a IL-5 não pode exercer seus efeitos biológicos nas células alvo. Além desse mecanismo de ação, o benralizumabe interage com o receptor de superfície Fc γ R111 α das células *natural killer* (NK), via sua porção Fc, induzindo a morte de eosinófilos residentes e circulantes por citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC)²¹.

Os estudos sobre o benralizumabe na asma demonstraram eficácia na redução das exacerbações graves, controle de sintomas, melhora da qualidade de vida, redução do uso de corticosteroide oral e melhora da função pulmonar. O benralizumabe reduz rápida e significativamente a eosinofilia sanguínea e no escarro²⁴.

Indicações e contraindicações

O benralizumabe está indicado como tratamento complementar em pacientes com asma grave eosinofílica com ≥ 18 anos. Está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao benralizumabe ou a qualquer um de seus excipientes²⁵.

Esquemas posológicos

O esquema posológico na asma grave eosinofílica é 30 mg (1 seringa), por via SC, a cada 4 semanas nas três primeiras doses e, posteriormente, 30 mg (1 seringa) a cada 8 semanas²⁵.

Eventos adversos

Os principais eventos adversos descritos são cefaleia, nasofaringite, febre, dor no local da aplicação, reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, urticária), exacerbação da asma e pneumonia²⁶.

Excipientes

Os excipientes incluem histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada, polissorbato 20 e água para injetáveis²⁵.

O uso clínico do benralizumabe é apresentado de forma sumarizada na Tabela 3.

Tabela 2

Mepolizumabe – resumo do uso clínico

Mecanismo de ação	Ligação à interleucina-5 (IL-5) impedindo a interação dessa citocina com seus receptores celulares, reduzindo a inflamação eosinofílica.
Indicações	Terapia adicional da asma eosinofílica grave em pacientes ≥ 6 anos; RSCcPN com ≥ 18 anos; GEPA ≥ 18 anos e síndromes hipereosinofílicas ≥ 12 anos
Esquema posológico	Asma: crianças (6 a 11 anos) – 40 mg, via SC, a cada 4 semanas e adolescentes/adultos – 100 mg, via SC, a cada 4 semanas RSCcPN: 100 mg, via SC, a cada 4 semanas GEPA: 300 mg, via SC, a cada 4 semanas Síndromes hipereosinofílicas: 300 mg, via SC, a cada 4 semanas
Eventos adversos principais	Reações adversas mais comumente relatadas: cefaleia, infecções em vias aéreas superiores, reações no local de aplicação e erupções cutâneas

RSCcPN = rinosinusite crônica com pólio nasal, GEPA = granulomatose eosinofílica com poliangite.

Tabela 3

Benralizumabe – resumo do uso clínico

Mecanismo de ação	Ligação à subunidade alfa do receptor de interleucina-5 (IL-5R) impedindo conformação desse receptor e a interação com a IL-5. Apresenta mecanismo adicional de interação com o receptor de superfície Fc γ R11 α das células <i>natural killer</i> (NK), disparando a morte de eosinófilos por citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC)
Indicações	Terapia adicional da asma eosinofílica grave em pacientes ≥ 18 anos
Esquema posológico	Primeiras 3 aplicações: 30 mg, via SC, a cada 4 semanas Aplicações subsequentes: 30 mg, via SC, a cada 8 semanas
Eventos adversos principais	Reações adversas mais comumente relatadas: cefaleia, infecções em vias aéreas superiores, febre e reações no local de aplicação

Dupilumabe

Mecanismo de ação

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano com afinidade de ligação à cadeia alfa do receptor de IL-4 (IL-4R α), que é uma cadeia comum ao receptor de IL-4 do tipo I (IL-4 α /IL-2R γ) e ao do tipo II (IL-4 α /IL-13R α 1), que são receptores, respectivamente, para IL-4 e IL-13. Desse modo, este anticorpo tem uma ação de dupla inibição em duas citocinas chaves na inflamação do tipo 2, além de ação sinérgica em efeitos biológicos compartilhados pela IL-4 e IL-13, como o *switch* em linfócitos B para produção de IgE, quimiotaxia de eosinófilos e hiper-responsividade brônquica²⁷.

As ações da IL-4 e IL-13 na pele na dermatite atópica incluem a contrarregulação da expressão de filagrina, loricrina e involucrina em queratinócitos e exacerbação da disfunção da barreira epidérmica²⁸.

Na asma com inflamação tipo 2, a IL-13 tem ações importantes no epitélio brônquico promovendo aumento da produção de muco pelas células caliciformes, espessamento da membrana basal e aumento da contratilidade da musculatura lisa. Além disso, a IL-4 tem ação sobre os linfócitos Th0, estimulando sua diferenciação para Th2, agravando o processo da inflamação alérgica do tipo 2²⁷.

Indicações e contraindicações

O dupilumabe está indicado na forma grave de dermatite atópica (DA) em crianças de 6 meses a 11 anos e nas formas moderada a grave em adolescentes e adultos, cuja doença não seja adequadamente controlada com o tratamento tópico otimizado. A terapia tópica da DA pode ser mantida durante o uso do dupilumabe.

O dupilumabe está indicado também no tratamento da asma grave com inflamação tipo 2 (≥ 6 anos), na rinossinusite crônica com pólipos nasais (≥ 18 anos) e na esofagite eosinofílica (≥ 12 anos e ≥ 40 kg)²⁹.

A única contraindicação do dupilumabe, descrita em bula, refere-se a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um de seus componentes.

Esquemas posológicos

Os esquemas posológicos na DA são variáveis de acordo com a indicação clínica, faixa etária e peso corporal, podendo incluir doses iniciais maiores. Nas Tabelas 4 e 5 estão descritos os esquemas poso-

lógicos para o uso em pacientes com DA e asma, respectivamente²⁹.

Na RSCcPN, o esquema recomendado é de 300 mg, por via SC, a cada 2 semanas e na esofagite eosinofílica (EoE) 300 mg, por via SC, semanalmente²⁹.

Excipientes

Os excipientes incluem histidina, cloridrato de arginina, acetato de sódio, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis²⁹.

Eventos adversos

O dupilumabe apresenta bom perfil de segurança documentado nos estudos pivotais e confirmado em estudos de extensão com duração de três anos, na dermatite atópica e na asma^{30,31}.

Os principais eventos adversos descritos com o uso de dupilumabe na DA são infecções de vias aéreas superiores, conjuntivite, cefaleia e reação no local de aplicação. Nos estudos com dupilumabe para tratamento da asma e RSCcPN são observados o mesmo perfil de eventos adversos, com exceção da conjuntivite, que parece ser um evento adverso específico em pacientes com DA. Essa conjuntivite tende a ser leve a moderada, acomete cerca de 10-23% dos tratados e tem patogênese pouco compreendida. Várias teorias foram postuladas, dentre elas inflamação ocular mediada por IL-17; eosinofilia após administração de dupilumabe; aumento da atividade do OX40L nos olhos; e inibição sistêmica de IL13, causando redução da produção de mucina de forma indireta³².

A hipereosinofilia sanguínea (> 1.500 células/mm³) é um evento adverso laboratorial observado em 4% a 15% dos pacientes em tratamento para asma grave com inflamação tipo 2. Frequentemente é assintomática e não indica a necessidade de suspensão do tratamento, tendendo a se resolver após 6 meses de tratamento, na maioria dos pacientes. Contudo, foram descritos 5 casos de granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA)⁶.

Alterações dermatológicas não associadas à atopia têm sido gradativamente descritas após comercialização do dupilumabe. Uma revisão sistemática recente demonstrou que até 45% dos pacientes podem desenvolver alguma lesão não explicada pela doença de base, como dermatite seborreica, *rash* rosácea-símile, *flushing* facial, eritema facial e no pescoço³³.

Tabela 4

Dupilumabe na dermatite atópica: esquemas posológicos de acordo com a faixa etária e peso

Faixa etária/peso corporal	Dose inicial	Doses subsequentes	Frequência de dosagem
Adulto (qualquer peso)	600 mg via SC (2 x 300 mg)	300 mg via SC	A cada 2 semanas
Adolescentes 12-17 anos			
(≥ 60 kg)	600 mg via SC (2 x 300 mg)	300 mg via SC	A cada 2 semanas
(< 60 kg)	400 mg via SC (2 x 200 mg)	200 mg via SC	A cada 2 semanas
Crianças 6-11 anos			
(≥ 60 kg)	600 mg via SC (2 x 300 mg)	300 mg via SC	A cada 2 semanas
30 a < 60 kg	400 mg via SC (2 x 200 mg)	200 mg via SC	A cada 2 semanas
(15 a < 30 kg)	600 mg via SC (2 x 300 mg)	300 mg via SC	A cada 4 semanas
Crianças 6 meses a < 6 anos			
15 a < 30 kg	300 mg via SC	300 mg via SC	A cada 4 semanas
5 a < 15 kg	200 mg via SC	200 mg via SC	A cada 4 semanas

SC = subcutânea.

Tabela 5

Dupilumabe na asma: esquemas posológicos de acordo com a faixa etária, peso e comorbidades

Faixa etária/peso corporal e comorbidades	Dose inicial	Doses subsequentes	Frequência de dosagem
Adultos e adolescentes	400 mg via SC (2x 200 mg)	200 mg via SC	A cada 2 semanas
Adultos com RSCcPN e/ou DA grave Adolescentes com DA grave	600 mg via SC (2x 300 mg)	300 mg via SC	A cada 2 semanas
Crianças de 6 a 11 anos			
≥ 15 a < 30 kg	300 mg via SC	300 mg via SC	A cada 4 semanas
≥ 30 kg	200 mg via SC	200 mg via SC	A cada 2 semanas

SC = subcutânea, DA = dermatite atópica, RSCcPN = rinossinusite crônica com pólipos nasais.

Tezepelumabe

Mecanismo de ação

Tezepelumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano (IgG2 λ) que se liga especificamente à linfopoeitina do estroma tímico (TSLP) inibindo a sua ligação ao complexo receptor de TSLP em diferentes células-alvo. A TSLP é uma citocina da imunidade inata pertencente ao grupo das alarminas, que atua como ativador de vias celulares e moleculares que promovem inflamação das vias aéreas. É secretada pelas células epiteliais das vias aéreas após dano tecidual induzido por vários agentes nocivos incluindo alérgenos, vírus, bactérias e poluentes. A TSLP interfere nas funções de várias células imunoinflamatórias e estruturais que coexpressam o receptor de TSLP. Juntamente com outras alarminas, como interleucina 25 (IL-25) e interleucina 33 (IL-33), a TSLP prolonga a sobrevivência de células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) e estimula essas células a produzirem grandes quantidades de IL-5, interleucina 9 (IL-9) e interleucina 13 (IL-13)³⁴.

Na asma alérgica, por meio da ativação de células dendríticas, a TSLP ajuda a promover a diferenciação de linfócitos *Thelper* indiferenciadas (Th0) para a linhagem Th2, que secretam IL-4, IL-5 e IL-13 e têm como alvo células B, eosinófilos, mastócitos e células musculares lisas das vias aéreas. Na asma eosinofílica não alérgica, a TSLP estimula as células linfoides inatas do tipo 2 a secretar IL-5 e IL-13. Na asma neutrofílica, a TSLP induz células dendríticas a estimular o desenvolvimento de linfócitos Th17, que ativam neutrófilos. A TSLP também interage com mastócitos e células estruturais das vias aéreas, incluindo células epiteliais, fibroblastos e células musculares lisas³⁵.

O bloqueio da TSLP com tezepelumabe reduz um espectro amplo de biomarcadores e citocinas associados com inflamação, como eosinófilos no sangue, IgE, FeNO, IL-5 e IL-13 e promove redução da frequência de exacerbações graves, de idas a emergências e hospitalizações por asma, melhora do VEF₁ pré-broncodilatador, assim como controle de sintomas e melhora da qualidade de vida dos pacientes com asma^{36,37}.

Indicações e contraindicações

Tezepelumabe é indicado como terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma grave com 12 anos de idade ou mais, indepen-

dentemente do fenótipo inflamatório da doença (T2 ou não T2)³⁸. Está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tezepelumabe ou a qualquer um de seus excipientes³⁹.

Esquemas posológicos

O esquema posológico recomendado para adultos e adolescentes (12 anos ou mais) é de 210 mg, por via subcutânea, a cada 4 semanas. Não é necessário ajuste de doses para indivíduos com mais de 65 anos de idade e nem com disfunção hepática ou renal³⁹.

Eventos adversos

Nos estudos clínicos pivotais em pacientes com asma grave, as reações adversas mais comumente relatadas foram artralgia, faringite, erupção cutânea e reações no local da aplicação^{37,40}. O perfil de segurança durante o estudo de extensão de longo prazo foi, no geral, semelhante ao perfil de segurança já identificado. Reações de hipersensibilidade podem ocorrer após a administração de tezepelumabe, porém até o momento não foram relatados casos de anafilaxia³⁹.

Excipientes

Os excipientes incluem L-prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para injeção³⁹.

O uso clínico do tezepelumabe encontra-se resumido na Tabela 6.

Crítérios de avaliação da eficácia

Asma

Os principais desfechos clínicos, que devem ser os objetivos a alcançar no tratamento da asma grave com imunobiológicos, são a redução de exacerbações graves (as que requerem uso de corticosteroide oral ou atendimento de emergência ou hospitalização), a redução ou suspensão do uso contínuo de corticosteroide sistêmico, a melhora da função pulmonar, a melhora do controle da asma com redução de sintomas e do uso de medicação de resgate, além de melhora da qualidade de vida dos pacientes, com a consequente redução de utilização de serviços de saúde (Figura 1)⁴¹.

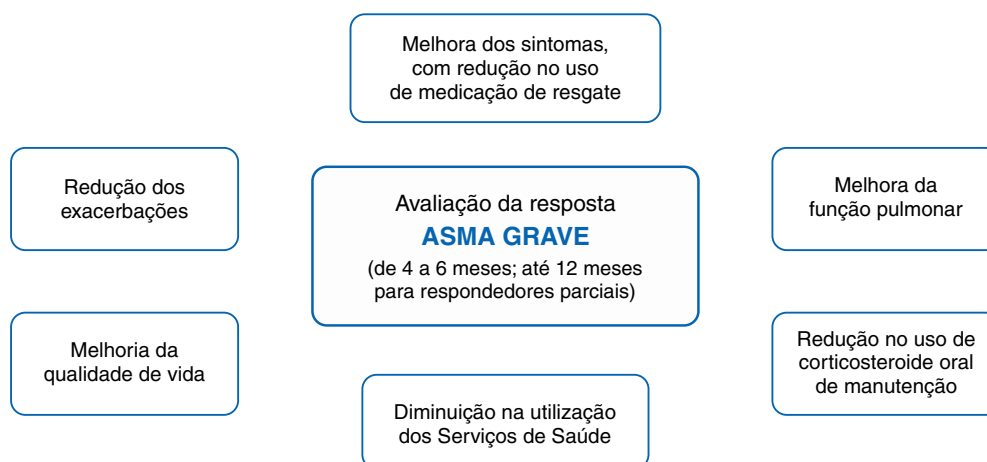
Não existem critérios estabelecidos mundialmente para a avaliação da resposta aos imunobiológicos

Tabela 6

Tezepelumabe: resumo do uso clínico

Mecanismo de ação	Ligação à TSLP impedindo sua interação com seu receptor em diferentes células alvo e bloqueando várias vias envolvidas na asma tipo 2 e não tipo 2
Indicações	Terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma grave com 12 anos de idade ou mais, independentemente do fenótipo inflamatório da doença (T2 ou não T2)
Esquema posológico	Dose de 210 mg (caneta aplicadora), por via SC, a cada 4 semanas
Eventos adversos principais	As reações adversas mais comumente relatadas foram: artralgia, faringite, erupção cutânea e reações no local da aplicação

TSLP = linfopoeitina do estroma tímico.

**Figura 1**

Objetivos da terapia biológica na asma grave

na asma. Alguns critérios, em geral definidos por metodologias diferentes, envolvendo consensos locais ou regionais, foram sugeridos por diferentes grupos e sociedades nacionais e internacionais, e ainda carecem de melhor validação em estudos de mundo real.

A Tabela 7 descreve os critérios propostos pela *Global Asthma Association*, publicados recentemente. De acordo com esses critérios, é considerada uma

boa resposta à terapia biológica quando o paciente preenche três ou mais critérios de eficácia⁴².

Os critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma (Sistema Único de Saúde) e na Saúde Suplementar (ANS) são similares, mas não incluem os potenciais eventos adversos. Os critérios propostos por diretrizes nacionais incluem apenas os itens 1 e 2 descritos na Tabela 7, avaliados após um ano de terapia biológica⁴³.

Tabela 7

Critérios para a avaliação da eficácia de biológicos na asma

1. Redução de $\geq 50\%$ na dose de corticosteroide oral, idealmente até atingir a suspensão completa
2. Redução de $\geq 50\%$ no número de exacerbações de asma requerendo corticosteroide oral, idealmente até obter a ausência de exacerbações
3. Eventos adversos mínimos ou ausentes
4. Obtenção do controle da asma:
ACQ $< 1,5$ ou ACT ≥ 20

ACQ = *Asthma control questionnaire*, ACT = *Asthma control test*.**Urticária crônica espontânea**

As principais ferramentas para a avaliação do controle e atividade da UCE são o Teste de Controle da Urticária (UCT, variação entre 0-16, onde o paciente apresenta-se totalmente controlado quando UCT = 16), e o Escore de Atividade da Urticária por 7 dias (UAS7, variação entre 0-42, onde o paciente apresenta-se sem atividade da urticária quando UAS7 = 0). A avaliação da resposta ao omalizumabe deve ser realizada com 3 e 6 meses de tratamento. Cerca de 61% dos pacientes com UCE respondem rapidamente à terapia ainda no 1º mês da aplicação (respondedores rápidos), e uma parcela menor (cerca de 27%) responde mais lentamente, entre o 1º e 6º mês de tratamento (respondedores tardios)¹⁵.

Pacientes com controle inadequado (UCT < 12 e/ou UAS7 > 7) com o esquema posológico padrão de 300 mg de omalizumabe a cada 4 semanas devem ter seu esquema posológico modificado. Existem duas possibilidades: redução do intervalo entre as aplicações para 2 semanas; ou aumento da dose, que pode ser escalonado, inicialmente para 450 mg e, se necessário, posteriormente para 600 mg ou aumento direto para 600 mg. Dessa forma, os regimes de tratamento são flexíveis e ajustados com base na avaliação de atividade da doença e controle dos sintomas, propiciando aos pacientes que não respondem ao esquema padrão uma melhor resposta clínica ao omalizumabe, com bom perfil de segurança^{44,45}.

Nos pacientes com boa resposta clínica ao omalizumabe e doença controlada não há biomarcadores que indiquem a remissão da urticária. Assim sendo, o tempo total de duração da terapia com o omalizumabe na UCE não está estabelecido, devendo-se interromper o biológico após controle completo dos sintomas

para avaliar a possibilidade de remissão da doença. Portanto, após o controle total da UCE (UCT = 16 e UAS7 = 0) por período igual ou superior a 6 meses, a decisão sobre a descontinuação do tratamento deve ser individualizada e seguir critérios médicos¹⁵.

Dermatite atópica

Várias ferramentas estão disponíveis para a avaliação da gravidade da dermatite atópica e da resposta ao tratamento. Os instrumentos utilizados como desfechos primários nos estudos pivotais com o dupilumabe foram o Índice de Gravidade e Área do Eczema com melhora de 75% (EASI-75) e Avaliação Global do Investigador (IGA). Os desfechos secundários incluíram os seguintes parâmetros: EASI-50, EASI-90, Escore de Gravidade da Dermatite Atópica (SCORAD), Medida de Eczema Orientada pelo Paciente (POEM), Escala de Classificação Numérica do Prurido (NRS), Impacto Familiar da Dermatite (IFD), Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS), Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia em Crianças (CDLQI)⁴⁶⁻⁵¹.

Embora não exista um consenso mundialmente estabelecido sobre os parâmetros para a avaliação da eficácia do dupilumabe na dermatite atópica, existem recomendações a respeito. A diretriz de Portugal para a terapia sistêmica da dermatite atópica recomenda a avaliação após 3 e 6 meses de tratamento, com a utilização do EASI-50 e EASI-75, NRS do prurido e DLQI, conforme descrito na Tabela 8⁵².

Tabela 8

Critérios para avaliação da eficácia do dupilumabe na dermatite atópica

Aos 3 meses de terapia

- Atingir EASI-50
- Redução de pelo menos 3 pontos na NRS
- Redução de pelo menos 4 pontos no DLQI

Aos 6 meses de terapia

- Atingir EASI-75
- Atingir NRS ≤ 4 pontos
- Atingir DLQI ≤ 5 pontos

EASI-50 = Índice de Gravidade e Área do Eczema com melhora de 50%, NRS = Escala de Classificação Numérica do Prurido, DLQI = Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia, EASI-75 = Índice de Gravidade e Área do Eczema com melhora de 75%.

Rinossinusite com pólipo nasal

O grupo de *experts* em rinossinusite crônica com polipose nasal não controlada e biológicos do *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases* (EUFOREA)⁵³ recomenda que a avaliação da resposta à terapia biológica na RSC com PN deve ser realizada após 6 e 12 meses de tratamento, utilizando as seguintes ferramentas: avaliação do olfato por teste validado, Escore de Pólipos Nasal (NPS), Escore de Congestão Nasal (NCS), Teste de Desfecho Nasossinusal 22 (SNOT-22) e escala analógica visual (EVA), conforme descrito na Figura 2. Além desses instrumentos, deve também ser avaliada a necessidade de uso de corticosteroide oral e abordagem cirúrgica ao longo do período de tratamento.

Esofagite eosinofílica

Não existe uma definição padronizada de resposta às diversas modalidades de terapia medicamentosa na esofagite eosinofílica (EoE)⁵⁴. Contudo, nos estudos clínicos do dupilumabe conduzidos em adolescentes e adultos com EoE foram utilizados como desfechos primários os seguintes parâmetros: redução do pico da contagem de eosinófilos no exame histopatológico da mucosa esofágica e redução dos sintomas de disfagia avaliados pelo *Dysphagia Symptoms Questionnaire* (DSQ)⁵⁵.

Com relação ao ponto de corte para a resposta histológica, nos estudos pivotais do dupilumabe foi utilizado o valor de 6 eosinófilos/HPF (campo de grande aumento). Entretanto, alguns autores consideram como resposta satisfatória para as demais modalidades de terapia o valor de 15 eosinófilos/HPF⁵⁶.

Nos estudos com o dupilumabe não foi estabelecido um ponto de corte para a redução do escore do DSQ, tendo sido realizada uma análise comparativa da média de redução absoluta do grupo em tratamento *versus* o grupo placebo². O DSQ avalia um período de 14 dias e os valores são variáveis entre 0 e 84, com os valores mais altos indicando maior gravidade⁵⁷. Na prática clínica, é necessário estabelecer um ponto de corte de diferença minimamente significativa. Assim sendo, é razoável utilizar ponto de corte proposto para outras terapias, que consideram uma melhora significativa a redução de > 30% no escore do DSQ⁵⁸.

A avaliação da resposta clínica ao dupilumabe deve ser realizada com 3 e 6 meses de tratamento (prazo em que biológico apresenta melhor resposta)⁵⁵. Nos pacientes com boa resposta clínica, a avaliação

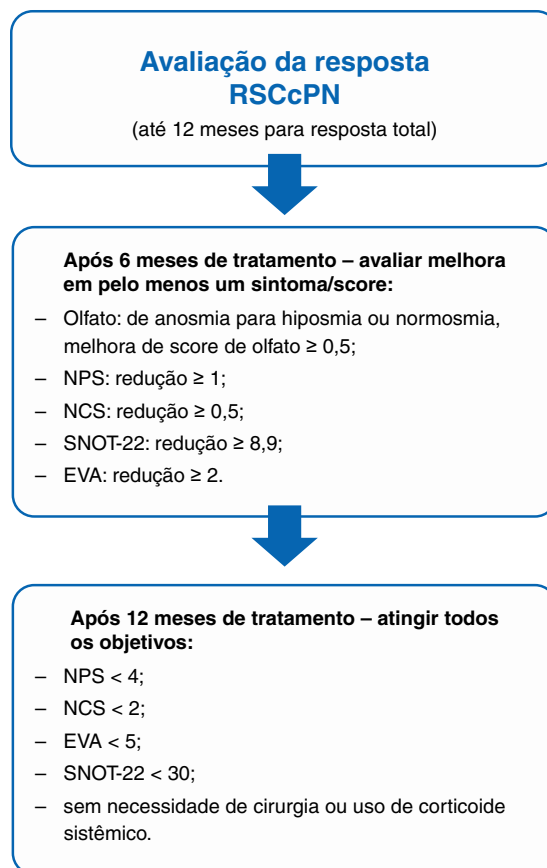


Figura 2

Avaliação da resposta à terapia biológica na RSCcPN

Olfato = avaliado por teste validado (CONNECTICUT ou UPSIT), NPS = escore de pólipos nasal (Lund-Kennedy ou Lund-Mackay), NCS = escore de congestão nasal, RSCcPN = rinossinusite crônica com pólipos nasal, SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) = teste de desfecho nasossinusal 22, EVA = escala visual analógica.

Modificado de Bachert C, et al.⁵³

da resposta histológica pode ser realizada somente aos 6 meses; enquanto naqueles com resposta clínica ausente ou insuficiente aos 3 meses, é recomendável a avaliação histológica também nesse prazo⁵⁴.

Em casos de resposta discordante entre a remissão histológica e a resposta clínica, outros parâmetros podem ser utilizados como a avaliação da atividade inflamatória por meio da endoscopia. O principal instrumento utilizado é o *Endoscopic Reference Scoring System* (EREFS), que avalia edema, anéis, exsudatos, estrias e estreitamento, variando de 0 a 18, com os escores mais elevados indicando maior gravidade. Foi proposto também como desfecho de melhora clínica na avaliação endoscópica a redução de alterações inflamatórias macroscópicas combinada a diâmetro esofágico > 15 mm^{54,56}.

Síndromes hipereosinofílicas

As síndromes hipereosinofílicas (SHE) são um grupo de distúrbios raros caracterizados por contagem de eosinófilos elevados no sangue (> 1.500 células/mm³) e/ou em tecidos. A apresentação clínica é altamente variável, envolvendo manifestações dermatológicas, pulmonares, gastrintestinais e cardiovasculares⁵⁹. O tratamento padrão inclui corticosteroides, medicamentos citotóxicos e terapia imunossupressora. O imatinibe está indicado para os pacientes com variantes sensíveis a esse fármaco. Recentemente, o mepolizumabe foi aprovado para o tratamento de pacientes com SHE, entretanto ainda não foram estabelecidos critérios de resposta ao tratamento com biológicos⁶⁰.

Contudo, podemos aplicar na prática clínica como critério de boa resposta os principais desfechos primários utilizados nos estudos clínicos, que foram os seguintes: (1) redução de crises e (2) redução da dose do corticosteroide oral ou da terapia imunossupressora/citotóxica de manutenção. Certamente, é importante também monitorar a eosinofilia sanguínea. No estudo clínico pivotal, foi observado que

a redução máxima da contagem de eosinófilos no sangue é atingida com 8 semanas de terapia com o mepolizumabe^{61,62}.

Monitoramento, manejo e notificação de eventos adversos

Monitoramento de eventos adversos

Evento adverso (EA) com um medicamento pode ser definido como qualquer alteração desfavorável à saúde do paciente após sua administração. Eles podem ser leves, moderados ou graves, e podem ocorrer imediatamente após a administração ou após um período prolongado⁶³. Os EAs induzidos pelos xenobióticos (fármacos tradicionais) são principalmente relacionados aos efeitos farmacológicos, enquanto os efeitos adversos dos agentes imunobiológicos estão frequentemente relacionados à molécula alvo e consequências biológicas de suas ações²⁶. Considerando essas diferenças, Pichler⁶⁴ propôs uma classificação especial para as reações adversas aos imunobiológicos, que estão sumarizadas na Figura 3.

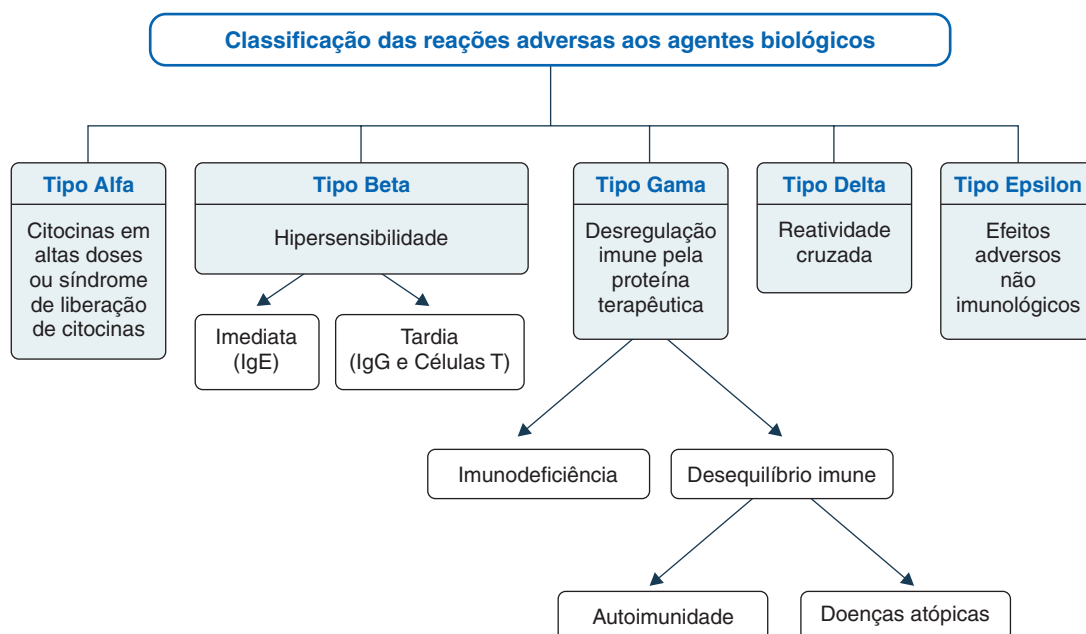


Figura 3

Classificação das reações adversas aos imunobiológicos

Fonte: Pichler, 2006⁶⁴.

Embora os estudos pivotais e de extensão demonstrem a segurança dos anticorpos monoclonais utilizados na terapia das doenças alérgicas e não se exija um monitoramento laboratorial específico, há uma permanente preocupação quanto ao desenvolvimento de efeitos adversos ainda não descritos, haja vista o potencial de antigenicidade das moléculas, a interferência com vias de resposta inflamatória inata, resposta imunológica adaptativa e com os eosinófilos⁵.

Em relação ao risco de parasitoses, recomenda-se o rastreamento pré-tratamento e monitoramento durante o uso em pacientes de alto risco. Importante ressaltar que essa recomendação é baseada em um risco teórico⁶.

Considerações mais detalhadas com relação às infecções/parasitoses estão apresentadas em tópico desenvolvido na sequência deste artigo.

Quanto ao risco de malignidade, estudos epidemiológicos questionaram a existência de associação de câncer com alguns imunobiológicos, como o omalizumabe. Até o presente, não existem quaisquer evidências de relação causal entre os biológicos utilizados na terapia de doenças alérgicas e aumento do risco de doenças malignas. A triagem para câncer, portanto, está indicada de acordo com critérios de idade, sexo e fatores de risco específicos utilizados na população em geral^{6-8,11}.

Em resumo, apesar de não haver uma recomendação de monitoramento laboratorial para uso de imunobiológicos em doenças alérgicas, o imunoaergista prescritor deve constantemente monitorar o desenvolvimento dos eventos adversos descritos especificadamente para cada imunobiológico, bem como periodicamente atualizar-se quanto a novos eventos adversos que possam ocorrer com a ampliação da utilização por pacientes em situações de mundo real.

A Tabela 9 compila os eventos adversos de maior relevância clínica descritos até o momento, incluindo revisões sistemáticas, estudos de mundo real ou relatos de casos^{6,23}.

Manejo de eventos adversos

A maioria dos eventos adversos (EA) descritos são leves, sem necessidade de monitoramento laboratorial periódico ou suspensão da terapia biológica. As reações locais na região de aplicação são as mais comuns, e em geral não requerem pré-medicação ou tratamento específico²⁶.

O omalizumabe possui risco de anafilaxia estimado em 0,09% e, portanto, os médicos prescritores devem conversar com os pacientes/responsáveis sobre esse risco, previamente ao tratamento. O manejo em caso de anafilaxia deve seguir as diretrizes estabelecidas nacionalmente e internacionalmente⁸¹.

Outros imunobiológicos possuem risco de reações de hipersensibilidade não anafilática estimado em 1-2%. Em casos leves, podem ser conduzidos conservadoramente ou com sintomáticos, como antihistamínicos e/ou antitérmicos³.

A terapia com dupilumabe em pacientes com dermatite atópica é associada à doença de superfície ocular (conjuntivite, blefarite e ceratite), que embora frequente (14 a 23%), tende a ser leve e se resolver com conduta conservadora. Em alguns casos mais graves ou refratários, deve-se fazer uso de terapia tópica, recomendando-se acompanhamento conjunto com oftalmologista. Raramente, recomenda-se a suspensão do imunobiológico⁶⁶. Lesões cutâneas não alérgicas (especialmente na face e pescoço) têm sido descritas após-comercialização, porém a maioria é leve e responde ao tratamento tópico. Uma revisão sistemática estimou que 11% desses pacientes suspenderam a medicação por esse evento adverso³³.

Outra preocupação associada ao dupilumabe é a presença de eosinofilia após início do tratamento (até 15% dos pacientes). Na maioria das vezes é assintomática, tendendo ao pico entre 4-16 semanas de tratamento, com posterior retorno à linha de base do paciente. Há recomendação de monitoramento a depender do grau (vide Tabela 9), e a suspensão é recomendada apenas em casos sintomáticos ou com diagnóstico alternativo (por exemplo, GEPA)^{67,68}.

Com relação ao benralizumabe é estimado que até 3% dos pacientes possam apresentar *rash* urticariforme, que pode ser manejado com antihistamínicos⁶⁹.

Notificação de eventos adversos

Notificar um EA é importante, pois permite que os órgãos responsáveis monitorem a segurança desses produtos e identifiquem os potenciais riscos. Em geral, as instituições de saúde possuem procedimentos operacionais em farmacovigilância, devendo o médico comunicar ao farmacêutico responsável e registrar em prontuário médico o EA. No Brasil, além dos protocolos internos de cada instituição, a notificação de EA com imunobiológicos deve ser realizada pelo sistema VigiMed (disponível em: <https://www.gov.br>)

anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed) e o fabricante do biológico também deve ser comunicado.

Qualquer pessoa pode e deve notificar um EA, mas é de responsabilidade médica garantir a notifi-

cação quando se tenha conhecimento. Para notificar um EA pelo VigiMed, é necessário preencher um formulário *online*, que solicita informações sobre o paciente, o imunobiológico, o EA e as circunstâncias da administração do produto.

Tabela 9

Eventos adversos dos biológicos de maior importância clínica em doenças alérgicas

Biológico	Reações sistêmicas	Outros eventos adversos descritos
Omalizumabe	Anafilaxia Taxa estimada: 0,09%	Relatos de casos: – Artralgia – Doença do soro símile – Granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA)
Mepolizumabe	Reações de hipersensibilidade não anafiláticas Taxa estimada: 1-2% Anafilaxia – 104 casos relatados	Relatos de casos: – Alopecia – Dor torácica não cardiogênica – Linfadenite necrotizante histiocítica
Benralizumabe	Reações de hipersensibilidade não anafiláticas Taxa estimada: 1-3% Anafilaxia – 63 casos Síndrome de liberação de citocinas (tipo alfa) – relatos de casos	Relato de caso: – Distúrbios inflamatórios – Óbito ocorrido em estudo de extensão aberto – paciente desenvolveu hepatite, infecção pulmonar por <i>Aspergillus spp.</i> e falência de múltiplos órgãos
Dupilumabe	Reações de hipersensibilidade não anafiláticas Taxa estimada < 1%	– Eosinofilia > 3.000 células/mm ³ Taxa estimada: 1,2-15% Recomendação: Pacientes com eosinofilia > 1.500 células/mm pré-tratamento – monitoramento mensal Pacientes com eosinofilia < 1.500 células/mm pré-tratamento – monitoramento a cada 3 meses Obs.: Alguns pacientes podem ter o diagnóstico de GEPA – Conjuntivite em pacientes com dermatite atópica: Taxa estimada: 14-23%; tratamento conservador ou tópico. Acompanhamento conjunto com oftalmologista em casos refratários ou graves – Em até 45% dos pacientes, aparecimento de alterações dermatológicas, como dermatite seborreica, rosácea, <i>flushing</i> facial; tratamento específico; suspensão do dupilumabe em casos refratários
Tezepelumabe	Estudos pivotais (NAVIGATOR e CASCADE): nenhum caso. Não existem outros dados relevantes na literatura	Relato de caso: – Síndrome de Guillain-Barré

Imunobiológicos e imunizações

Até o presente, não existem recomendações específicas no Brasil para os pacientes em uso dos imunobiológicos para doenças alérgicas, devendo-se atualizar o calendário de acordo com o risco individual, no mínimo um mês antes do início do tratamento com um imunobiológico. Como são medicamentos relativamente novos, ainda não são conhecidos todos os potenciais riscos, efeitos adversos e interações com as vacinas do Programa Nacional de Imunização (PNI)⁷⁰.

Devido ao baixo risco teórico, os imunobiológicos atualmente aprovados para doenças alérgicas podem ser utilizados com vacinas inativadas (vacinas de mRNA, conjugadas, toxoides e de vetor viral não patogênico) e não precisam ser suspensos, desde que seja evitada a aplicação das vacinas no mesmo dia do imunobiológico (preferivelmente se recomenda intervalos maiores de 7 dias). As vacinas de aplicações sazonais ou periódicas (gripe ou dTpa) devem ser aplicadas sem restrições⁷¹.

É importante salientar que embora as vacinas de mRNA e de vetor viral funcionem de maneira ligeiramente diferente que as inativadas, nenhuma delas é vacina de vírus vivo e, portanto, podem ser administradas com segurança nos pacientes que recebem tratamento biológico para alergia. Assim, as vacinas atualmente disponíveis para COVID-19 são indicadas para uso concomitante com os imunobiológicos aqui descritos, sejam as de vírus inativado (Sinovac/Butantan); de mRNA (Pfizer-BioNTech; e Moderna); ou de vetor viral (Johnson & Johnson, Oxford-AstraZeneca e Verity Pharmaceuticals-Serum Institute of India)⁷².

Para vacinas vivas atenuadas (Tabela 10), no entanto, é necessário cautela. Embora não existam dados que demonstrem maior risco de vacinas atenuadas nesse contexto, essa recomendação baseia-se nos estudos pivotais do dupilumabe (SOLO1 e SOLO2) e do tezepelumabe (CASCADE E NAVIGATOR), que não incluíram pacientes que haviam recebido vacinas atenuadas nas 4 semanas anteriores ao início dos estudos. Quando o benefício de uma vacina atenuada superar os riscos, o tratamento biológico pode ser interrompido com base na meia-vida do medicamento (Tabela 11), sendo retomado assim que a viremia da vacina for eliminada (ex: a duração da viremia para o vírus da varicela é de 14 dias)⁷¹⁻⁷⁴.

O mepolizumabe e benralizumabe foram associados a potencial risco de reativação de herpes zoster

(seção “Imunobiológicos e infecções/parasitoses”). Assim sendo, é recomendável que os pacientes com indicação para a vacina herpes zoster (> 50 anos e/ou com condição de risco) sejam imunizados 4 semanas antes do início do tratamento^{6,75}.

Imunobiológicos e infecções/Parasitoses

As principais vias de resposta inflamatória a microrganismos e parasitas são subdivididas em inflamação tipo 1, tipo 2 e tipo 3, que são direcionadas, respectivamente, aos vírus e bactérias intracelulares, aos parasitas e às bactérias extracelulares e fungos. Os anticorpos monoclonais utilizados no tratamento das doenças alérgicas interferem, em sua maioria, com a via de inflamação Tipo 2, via imunidade inata e/ou adaptativa, que é a via envolvida na resposta a alérgenos e inflamação eosinofílica, preservando a resposta imunológica contra a maioria dos microrganismos. Contudo, os mastócitos e eosinófilos têm uma participação importante na imunidade inata e o tezepelumabe interfere com o topo da cascata inflamatória bloqueando a TSLP – uma importante alarmina do sistema imune inato em resposta a diversas agressões ao epitélio, incluindo alérgenos, poluentes, vírus e bactérias.

Os ensaios clínicos, estudos de extensão e estudos de mundo real não têm, de modo geral, apontado risco aumentado de infecções e parasitoses. Apesar disso, existem recomendações específicas com relação a infecções e parasitoses para determinados biológicos⁶.

Tabela 10

Vacinas vivas atenuadas disponíveis no Brasil, 2023

BCG
Rotavírus
Sarampo, Caxumba, Rubéola (SCR)
Varicela (ou SCR-V)
Febre amarela ^a
Poliomielite ^b
Herpes zoster ^b

^a Considerar risco epidemiológico.

^b Preferir vacinas inativadas: Poliomielite (VIP) e Herpes zoster inativada.

Omalizumabe

A IgE pode estar envolvida na resposta imunológica a helmintíases. Conforme comentado (ver seção “Manejo de eventos adversos”), está indicado durante a terapia com omalizumabe o monitoramento e tratamento específico de pacientes com diagnóstico de helmintíase. Entretanto, um estudo brasileiro demonstrou a segurança do omalizumabe em pacientes de alto risco para infecções helmínticas⁷⁶.

Mepolizumabe

Foi observado em dois estudos de extensão com mepolizumabe na asma um possível risco de reativação por herpes zoster. Assim sendo, é recomendável que os pacientes elegíveis para a vacina herpes zoster sejam imunizados para esse agente pelo menos 4 semanas antes de iniciar a terapia com o mepolizumabe (Tabela 11)⁶.

Os eosinófilos participam da resposta imunológica às helmintíases. Pacientes com helmintíases pré-existentes foram excluídos dos ensaios clínicos de desenvolvimento do mepolizumabe. Pacientes residentes em áreas endêmicas para helmintíase devem ser triados pré-tratamento e tratados, caso

haja o diagnóstico antes do início da terapia com mepolizumabe. Caso os pacientes tenham o diagnóstico de helmintíase durante o tratamento e não respondam ao tratamento anti-helmíntico, deve-se considerar a interrupção temporária do seu uso⁶.

Benralizumabe

Existem relatos de herpes zoster nos estudos com benralizumabe, mas não existem recomendações específicas (Tabela 11). Com relação às parasitoses, com base no risco teórico, é recomendável o triagem pré-tratamento e a vigilância durante a terapia para os pacientes residentes em áreas endêmicas ou viajantes para essas áreas^{6,25}.

Dupilumabe

Não existe evidência de aumento da incidência da taxa de infecções e parasitoses nos ensaios clínicos. Nos estudos em dermatite atópica, foi observado que aproximadamente 0,4 a 1% dos pacientes desenvolveu herpes zoster e 0,4 a 2%, eczema herpeticum. Contudo, essas taxas não foram superiores às observadas no grupo placebo, e não existem recomendações específicas em bula²⁹.

Tabela 11

Cuidados para imunizações, de acordo com o imunobiológico

Omalizumabe	Não há contraindicações para as vacinas vivas atenuadas ou inativadas
Mepolizumabe	Não há contraindicações para as vacinas atenuadas ou inativadas
Benralizumabe	Não há contraindicações para vacinas atenuadas ou inativadas
Dupilumabe	Não há contraindicação para as vacinas inativadas Vacinas vivas atenuadas devem ser evitadas. Quando indicadas, administrar após 4 semanas da suspensão
Tezepelumabe	Não há contraindicação para as vacinas inativadas Vacinas vivas atenuadas devem ser evitadas. Quando indicadas, administrar após 4 semanas da suspensão

Tezepelumabe

Nos ensaios clínicos do tezepelumabe na asma não existem relatos de aumento do risco de infecções. O risco de parasitose é desconhecido e, considerando o risco teórico, a bula recomenda o monitoramento de helmintíases em pacientes em tratamento com esse imunobiológico³⁹.

A TSLP pode estar envolvida na resposta imunológica a helmintíases. Antes de iniciar a terapia com tezepelumabe é recomendável a investigação e tratamento de helmintíases pré-existentes. Caso seja diagnosticada parasitose durante a terapia e o paciente não responder ao anti-helmíntico, o tratamento com tezepelumabe deve ser descontinuado até a resolução da infestação.

Aplicação do biológico na vigência de infecções

Não há recomendações universalmente estabelecidas com relação à aplicação de biológicos para doenças alérgicas em pacientes com quadros infecciosos em curso ou recentes. Entretanto, considerando que nos estudos clínicos as doses não foram aplicadas em vigência de infecções virais e/ou bacterianas, o recomendável é postergar a aplicação da dose em 7 a 14 dias, ou mesmo pular uma aplicação, conforme o quadro clínico do paciente e gravidade da infecção.

Essas recomendações foram válidas também para a pandemia de COVID-19. Durante picos epidêmicos, a terapia biológica deve ser mantida em pacientes sem suspeita clínica e sem contágio domiciliar, pois os benefícios do controle da doença alérgica grave superam os riscos da infecção. Além disso, não existem dados na literatura que indiquem maior gravidade da COVID-19 em pacientes com doença alérgica controlada em vigência de terapia biológica. No caso de exposição recente ao SARS-CoV-2, o paciente deve ser investigado e, confirmada a infecção, a aplicação deve ser postergada^{23,70}.

Uso em populações especiais

Os ensaios clínicos específicos em lactentes, idosos, nefropatas, hepatopatas ou gestantes são escassos. Quando disponíveis, tendem a ser agrupados com dados de outros pacientes. Os dados disponíveis na literatura são limitados e podem ser de difícil interpretação. Portanto, a recomendação do uso de imunobiológicos nessas populações deve ser feita com cautela, tendo em mente possíveis riscos e benefícios não adequadamente mensurados.

Antes de indicar um imunobiológico em mulheres de idade fértil, é importante ser abordado com a paciente o desejo de gestação e contracepção. Para gestantes, é preciso frisar que os monoclonais são anticorpos IgG e atravessam a barreira placentária (na ordem de maior permeabilidade: IgG1 > IgG4 > IgG3 > IgG2). A excreção no leite humano em geral ocorre em menor fração (1:10.000 a 1:100.000). É importante frisar que mesmo para medicações consideradas seguras na gestação, há falta de informações sobre os efeitos em longo prazo no sistema imunológico em desenvolvimento⁷⁷.

Um cuidado relevante na indicação em crianças e adolescentes é a forma de aplicação, pois a maioria dos medicamentos é parenteral. Em geral, nefropatas e hepatopatas toleram bem imunobiológicos, pois esses fármacos têm depuração pelo sistema reticuloendotelial. No entanto, esses pacientes podem apresentar outras condições associadas e o uso deve ser monitorado com relação à piora da função renal e/ou hepática⁷⁸. Na Tabela 12 estão compiladas as principais informações disponíveis sobre o uso em populações especiais^{6,11,21,23,32,37,40,79,80}. Para gestantes, atualmente, o único biológico liberado é o omalizumabe (categoria B)⁷⁷.

Em resumo, o uso de imunobiológicos em populações especiais deve ser feito com cautela, levando em consideração os riscos e benefícios envolvidos. Especificamente para gestantes, há evidências de que a asma grave não controlada aumenta os riscos de pré-eclâmpsia, prematuridade, diabetes gestacional, além do uso de corticosteroide sistêmico e seus riscos específicos. Para a UCE, não há dados sobre o risco da doença não controlada em gestantes, mas o omalizumabe parece ser eficaz e seguro. Para a RSCcPN, é razoável que se indique alternativas terapêuticas até o término da gestação^{79,80}.

Assim, é recomendável que a decisão de uso nessas populações seja compartilhada com o paciente, discutindo as limitações dos dados e alertando para os riscos teóricos. Caso indicado, deve-se monitorizar as comorbidades e eventos adversos, sendo altamente desejável a publicação desses casos para compartilhamento de experiências.

Cuidados gerais na aplicação e orientações sobre uso domiciliar, armazenamento e transporte

A aplicação de biológicos para doenças alérgicas deve ser realizada em unidade de saúde com

infraestrutura (equipamentos e medicamentos) e equipe de saúde capacitada para o manejo de potenciais reações adversas sistêmicas, incluindo procedimentos de intubação orotraqueal e reanimação cardiopulmonar, para garantir a segurança do paciente (Tabela 13). Além disso, existem aspectos que envolvem o transporte e armazenamento necessários para a conservação adequada dos biológicos, sem comprometimento de sua eficácia. Assim sendo, Centros de Infusão de Biológicos são os locais ideais

para a aplicação, preferencialmente em unidades de hospital-dia. Os biológicos para doenças alérgicas também podem ser aplicados em clínicas de Alergia e Imunologia que possuam porte para um consultório tipo III, conforme orientado pela resolução CFM 2153, disponível em: <http://www.sbai.org.br/imageBank/resolucao-cfm-2153-consultorio-medico.pdf>.

As unidades de aplicação devem estabelecer fluxos de atendimento, rotinas de monitoramento e protocolos de segurança que devem ser revisados,

Tabela 12

Biológicos em populações especiais

Imunobiológico	Gestantes	Crianças	Idosos
Omalizumabe	Pode ser recomendado Categoria B FDA (IgG1)	Bula: Asma (≥ 6 anos), UCE (≥ 12 anos), RSCcPN (≥ 18 anos) Off label UCE - estudo retrospectivo (pacientes ≥ 2 anos)	ECR: até 65 anos; EVR: até 83 anos
Mepolizumabe	Não recomendável Relato de 1 caso, com início após 1º trimestre	Bula: Asma grave eosinofílica (≥ 6 anos), GEPA (≥ 18 anos), RSCcPN (≥ 18 anos), SHE (≥ 12 anos) Off label: GEPA - relato de caso	ECR: até 82 anos; EVR: até 80 anos
Benralizumabe	Não recomendável Não há dados suficientes	Bula: Asma grave eosinofílica (≥ 12 anos) Off label: Asma - relato de caso – uso em paciente com 6 anos	ECR: até 75 anos EVR: até 80 anos
Dupilumabe	Pesar riscos e benefícios Relato de 13 casos: sem malformações; estudos em animais (IgG4)	Bula: DA (≥ 6 meses), Asma (≥ 6 anos), RSCcPN (≥ 18 anos), EEO (≥ 12 anos) Off label: UCE - relato de casos - 2 pacientes; Alopecia areata - relato de casos - 2 pacientes	ECR: até 75 anos EVR: até 89 anos
Tezepelumabe	Não recomendável Não há dados suficientes	Bula: Asma grave (≥ 12 anos) Off label: SHE - relato de caso – paciente com 4 anos	ECR: até 80 anos

ECR = ensaio clínico randomizado, EEO = esofagite eosinofílica, EVR = ensaio de vida real, DA = dermatite atópica, GEPA = granulomatose eosinofílica com poliangeíte, RSCcPN = rinossinusite crônica com pólipos nasais, SHE = síndrome hipereosinofílica, UCE = urticária crônica espontânea.

Tabela 13

Equipamentos e fármacos para emergências

Equipamento para assistência ventilatória	<p>Estetoscópio e esfigmomanômetro (adulto e pediátrico)</p> <p>Torniquetes, seringas, agulhas</p> <p>Equipamentos para a suplementação de O₂</p> <p>Material para punção venosa e administração de fluidos</p> <p>Laringoscópio e cânulas de diferentes tamanhos</p> <p>Máscara facial ou laríngea/ambu</p> <p>Desfibrilador automático</p>
Fármacos para emergências	<p>Adrenalina 1:1000 – uso intramuscular</p> <p>Expansores de volume: soro fisiológico 0,9%</p> <p>Anti-histamínico – uso injetável</p> <p>Broncodilatador – uso inalatório</p> <p>Drogas vasoativas: noradrenalina</p> <p>Glucagon: 1-5 mg/dose</p> <p>Corticosteroides – uso injetável</p>

Fonte: Ministério da Saúde, 2023⁸¹.

no mínimo, semestralmente. O risco de anafilaxia e as orientações específicas quanto à supervisão médica estão sumarizados na Tabela 14.

Com a experiência adquirida por anos de uso de imunobiológicos na prática clínica, observa-se que a incidência de reações graves durante a aplicação é relativamente baixa (< 1%), especialmente em pacientes que já fazem uso e não possuem histórico de reações de hipersensibilidade⁶⁶.

Sendo assim, após a pandemia e com o advento das seringas preenchidas, houve espaço para reflexão sobre a possibilidade de realização do uso domiciliar de imunobiológicos subcutâneos em pacientes de baixo risco sem história de reações prévias^{6,82}. Recentemente, a FDA autorizou a aplicação domiciliar de omalizumabe em seringa preenchida em pacientes sem história de anafilaxia (a qualquer tipo de alérgeno), desde que o paciente não tenha histórico de reações de hipersensibilidade após receber três aplicações iniciais em unidade de saúde. É recomendável

a prescrição de adrenalina autoinjetável domiciliar – recurso não disponível facilmente no Brasil⁸³.

As evidências que suportam o uso domiciliar de imunobiológicos para doenças alérgicas graves são baseadas em experiências práticas, especialmente do exterior. Não há, no momento, critérios objetivos para a indicação do tratamento domiciliar, devendo o médico avaliar o risco, considerando fatores como possibilidade de anafilaxia, gravidade da doença, cognição e comorbidades do paciente, condições socioeconômicas e geográficas, dentre outros⁸⁴. A escolha do local de aplicação deve ser compartilhada, discutida exclusivamente no contexto da relação entre o médico assistente e o paciente, sem a interferência de terceiros, como unidades hospitalares ou seguradoras de saúde. Os pacientes devem participar ativamente dessa decisão, após serem expostos os benefícios e riscos. Em geral, os benefícios do uso domiciliar percebidos pelos pacientes incluem flexibilidade e otimização de tempo, menor exposição a

Tabela 14

Risco de anafilaxia e orientações específicas para a aplicação dos imunobiológicos

Imunobiológico	Orientações
Omalizumabe <i>Baixo risco de anafilaxia</i> Anafilaxia (estudos pivotais: 0,1-0,2%); <i>Task Force EAACI: 0,09%</i> Maioria dos casos em até 2 horas após aplicação. Alguns casos de início tardio, até 24 horas. Pode ser desencadeada por qualquer dose de omalizumabe. Pacientes com asma: maior risco de reações alérgicas graves	Supervisão médica direta durante a administração e observação durante 2 horas após a aplicação nas três primeiras doses Supervisão médica direta durante a administração e observação durante pelo menos 30 minutos a partir da quarta dose Uso domiciliar: possível apenas para pacientes em uso de seringa preenchida, sem história de reação de hipersensibilidade após 3ª aplicação. Idealmente portar adrenalina autoinjetável. Cautela em pacientes com asma grave não controlada
Mepolizumabe Benralizumabe <i>Risco muito baixo para anafilaxia</i>	Supervisão médica direta durante a administração e observação por pelo menos 30 minutos, independentemente do número da dose. Uso domiciliar: possível apenas para pacientes em uso de dispositivo autoinjetável, sem história de reação de hipersensibilidade após 3ª aplicação. Cautela em pacientes com asma grave não controlada ou ainda em uso de corticoide
Dupilumabe Tezepelumabe <i>Risco extremamente baixo para anafilaxia</i>	Supervisão médica direta durante a administração e observação por pelo menos 30 minutos. Uso domiciliar: avaliar uso domiciliar após a 3ª aplicação

agentes infecciosos, possibilidade de viajar por longos períodos, dentre outros⁸⁴. Os riscos associados à aplicação domiciliar incluem os eventos adversos e outros discutidos anteriormente. Deve-se discutir com os pacientes aspectos associados à forma de aplicação, armazenamento e transporte do medicamento, moradia próxima a estabelecimentos de saúde e plano de ação com procura por atendimento médico imediato, caso ocorra qualquer reação de hipersensibilidade ou reações sistêmicas de outra natureza^{85,86}.

Caso o paciente tenha compreendido e decidido em conjunto com o médico pela aplicação domiciliar, o médico deve assegurar o uso correto da medicação. Isso inclui aspectos de armazenamento, aplicação e

descarte. Os biológicos devem ser armazenados em refrigerador entre 2 °C e 8 °C e não podem ser congelados. A quase totalidade dos biológicos para doenças alérgicas pode ser mantida fora do refrigerador por até 14 dias, desde que a temperatura ambiente não exceda 30 °C. A exceção é o benralizumabe, que não deve permanecer fora de refrigeração por mais de 24 horas^{14,22,25,29,39}.

Além disso, é fundamental ensinar ao paciente (e familiares) o reconhecimento dos sinais/sintomas de anafilaxia e prescrever um plano de ação por escrito. Também é sugerido que haja um canal de comunicação disponível para contato médico em caso de reação^{6,66,85}. Vale salientar que, mesmo no caso de

reação em domicílio, o médico prescritor deve notificar quaisquer eventos adversos (vide seção “Notificação de eventos adversos”).

Por falta de jurisprudência atual, é fundamental que os médicos prescritores estejam cientes de que pode haver corresponsabilização no caso de reações domiciliares. Recomenda-se o registro em prontuário de detalhes da discussão prévia à liberação domiciliar, com assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e outras medidas que resguardecem o profissional.

O uso domiciliar de imunobiológicos no Brasil possui particularidades próprias, que devem ser amplamente discutidas pelos profissionais prescritores, gestores, pacientes e familiares. A análise criteriosa, com fundamentação científica, poderá possibilitar a elaboração de recomendações formais, incluindo critérios que definam o perfil do paciente apto para a aplicação domiciliar de biológicos; considerando não somente aspectos clínicos, mas também o contexto

sociocultural, região geográfica, logística e acesso a serviços de saúde. A Tabela 15 sumariza as sugestões aqui discutidas para uso domiciliar.

Acesso pelo SUS e pela Saúde Suplementar

A incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) e na Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) possibilita o acesso universal ao tratamento medicamentoso, que é um direito fundamental do cidadão e deve ser garantido.

O desenvolvimento de imunobiológicos para o tratamento de doenças alérgicas graves fez surgir a necessidade de incorporação dessas tecnologias no âmbito do SUS e da ANS. Devido a seu alto custo, as incorporações desses medicamentos se tornaram um desafio para gestores, associações médicas e pacientes. Para assegurar a sustentabilidade do sistema de saúde é crucial promover o uso racional dos imunobiológicos.

Tabela 15

Proposta de recomendações para a aplicação domiciliar de anticorpos monoclonais em doenças alérgicas

-
- Avaliar o risco individual de desenvolvimento de reações graves: incluindo fatores individuais, do medicamento, cognitivos, socioeconômicos e geográficos
 - Discutir sobre os potenciais riscos relacionados; discutir a forma de aplicação e o plano de ação, caso ocorra reação adversa
 - Todos os pacientes devem assinar um termo de consentimento livre informado antes do início do tratamento
 - As três primeiras aplicações devem ser administradas em unidade de assistência em saúde capaz de fornecer cuidados emergenciais, incluindo administração de epinefrina, oxigênio, broncodilatadores, corticosteroides intravenosos, e proceder com intubação orotraqueal de emergência e/ou iniciar reanimação cardiopulmonar, se necessário
 - Caso não haja histórico de reação de hipersensibilidade e o paciente deseje realização domiciliar após esclarecimento dos benefícios e riscos: o médico deve supervisionar uma autoaplicação, esclarecendo dúvidas e prescrevendo plano de ação para efeitos adversos. O paciente deve ser capaz de reconhecer a anafilaxia e tratá-la adequadamente. Idealmente, o paciente deve possuir adrenalina autoinjetável
 - Disponibilidade para contato médico durante horário de aplicação
 - Notificar os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA
-

No âmbito do SUS, foram incorporados dois imunobiológicos para asma grave na última revisão do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Asma do Ministério da Saúde (PCDT MS), publicada em 2021⁸⁷. Os imunobiológicos disponibilizados foram o mepolizumabe para asma eosinofílica grave e o omalizumabe para asma alérgica. Os critérios de inclusão no PCDT MS estão listados na Tabela 16.

Na saúde suplementar, a ANS fez avanços significativos e incorporou imunobiológicos para asma, dermatite atópica e urticária crônica espontânea, com a criação de Diretrizes de Utilização (DUT) vinculada ao

procedimento "Terapia Imunobiológica Endovenosa, Intramuscular ou Subcutânea" (DUT n° 65) proporcionando uma estrutura normativa para o uso desses medicamentos. Foram incorporados benralizumabe, dupilumabe e mepolizumabe para asma eosinofílica grave⁸⁸; dupilumabe e omalizumabe para asma alérgica grave⁸⁹; dupilumabe para dermatite atópica⁹⁰ e omalizumabe para urticária crônica espontânea⁹¹. As doenças, os imunobiológicos e suas respectivas DUTs são apresentados na Tabela 17.

A inclusão de imunobiológicos para tratamento de doenças alérgicas no SUS e na ANS é um mar-

Tabela 16

Critérios de inclusão para uso dos imunobiológicos incorporados ao SUS e incluídos PCDT MS de Asma 2021¹

PCDT ASMA MS	
Medicamento	Critérios de inclusão
Mepolizumabe	<ol style="list-style-type: none"> Idade ≥ 18 anos Eosinófilos periféricos ≥ 300 cels/mm³ Pelo menos uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral Tratamento contínuo com altas doses de corticoide inalatório (≥ 1.600 µg/dia de budesonida ou equivalente) associado a um LABA no mesmo dispositivo OU Corticoide oral com dose equivalente a, pelo menos, 5 mg diários de prednisolona nos últimos 6 meses <p>NOTA: no item 4 acima, há quem prescreva, no lugar do corticoide oral, o tiotrópio (não incorporado no SUS, conforme o Relatório de Recomendação n° 612 – Maio de 2021, da Conitec) ou o antileucotrieno (não avaliado pela Conitec).</p>
Omalizumabe	<ol style="list-style-type: none"> Idade ≥ 6 anos Peso entre 20 e 150 kg IgE total sérica entre 30 e 1.500 UI/mL Confirmação de alergia mediada por IgE por teste cutâneo ou IgE específica positiva para, pelo menos, um aeroalérgeno Pelo menos uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral Tratamento contínuo com altas doses de corticoide inalatório (≥ 1.600 µg/dia de budesonida ou equivalente) associado a um LABA no mesmo dispositivo OU Corticoide oral com dose equivalente a, pelo menos, 5 mg diários de prednisolona nos últimos 6 meses <p>NOTA: no item 6 acima, há quem prescreva, no lugar do corticoide oral, o tiotrópio (não incorporado no SUS, conforme o Relatório de Recomendação n° 612 – Maio de 2021, da Conitec) ou o antileucotrieno (não avaliado pela Conitec).</p>

Tabela 17

Imunobiológicos incorporados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar e critérios da Diretriz de Utilização

Indicação	Medicamento	Número da DUT	Critérios da DUT
Asma eosinofílica grave	Benralizumabe Dupilumabe Mepolizumabe	65.9	a. Asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração; e b. Contagem de eosinófilos > 300 cels/mm ³ nos últimos 12 meses; e c. Uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou > 3 exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.
Asma alérgica grave	Dupilumabe Omalizumabe	65.10	Asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico. a. Asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração; e b. Evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica <i>in vitro</i> ; e c. IgE sérica total, antes do início do tratamento, > 30 UI/mL; e d. Uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses OU > 3 exacerbações de asma necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.
Dermatite atópica	Dupilumabe	65.14	Dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico com falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: a. Escore de Atividade da Dermatite Atópica - SCORAD > 50; OU b. Índice de Área e Gravidade do Eczema - EASI > 21; OU c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI > 10.
Urticária crônica espontânea	Omalizumabe	65.11	Ocorrência de urticas e/ou angioedema por um período maior do que 6 semanas, observados todos os critérios abaixo: a. Escore de atividade da urticária em 7 dias (UAS7) > 28; e b. Refratariedade ao tratamento com anti-histamínicos de segunda geração por, no mínimo, duas semanas; e c. Prescrição por dermatologista, imunologista ou alergista. Observações: – Caso não seja observada resposta terapêutica satisfatória até a 4 ^a dose, suspender o tratamento com omalizumabe; – Após a 6 ^a dose, suspender o tratamento para verificar se houve evolução para remissão espontânea. Caso a doença recorra após a suspensão, a critério do médico assistente, o tratamento com omalizumabe poderá ser reiniciado.

co para a saúde pública e complementar no Brasil. Mesmo diante dos desafios financeiros e logísticos que envolvem essas incorporações, os avanços são promissores e têm o potencial de transformar o tratamento de doenças alérgicas graves até então não contempladas. Entretanto, o uso racional desses medicamentos de alto custo é uma estratégia essencial para manter a sustentabilidade dos sistemas de saúde, ao mesmo tempo em que proporciona melhoria significativa na qualidade da assistência médica aos pacientes, tanto no serviço público quanto no privado.

Considerações finais

Estamos completando duas décadas do licenciamento do primeiro imunobiológico para tratamento de doença alérgica: omalizumabe para asma grave. Ao longo desse período ocorreu uma grande expansão na terapia biológica de doenças alérgicas moderadas a graves. Em nosso país, nos últimos anos, o acesso à terapia biológica tornou-se uma realidade com a incorporação de vários imunobiológicos no SUS e na saúde suplementar.

Atualmente, a prescrição de imunobiológicos faz parte do arsenal terapêutico de todos os Alergistas e Imunologistas. Além dos conhecimentos teóricos e técnicos, a prescrição de imunobiológicos em doenças alérgicas deve envolver reflexão sobre aspectos da prática clínica, tais como monitoramento de resposta, eventos adversos, cuidados com a aplicação e acesso, bem como a relação custos *versus* benefícios.

Avanços estão continuamente ocorrendo, incluindo o desenvolvimento de novos biológicos, ampliação da faixa etária para uso e novas indicações para biológicos já licenciados. Além disso, alguns pacientes podem ter benefícios do uso combinado de dois biológicos para condições alérgicas concomitantes (ex.: dermatite atópica e urticária) ou para a potencialização de efeitos no tratamento de uma única condição alérgica (ex.: asma), envolvendo múltiplos mecanismos patogênicos⁹². Existem ainda casos de pacientes com doenças alérgicas e outras doenças também com indicação para terapia biológica (ex.: asma e doença de Crohn)⁹³. Contudo, a experiência ainda é bastante limitada, e a associação de biológicos deve ser reservada a casos excepcionais, a partir de decisão compartilhada entre os médicos prescritores e o paciente.

Finalmente, é preciso ressaltar que os imunobiológicos são medicamentos novos, e, portanto, algumas

recomendações contidas nesse guia ainda não possuem a robustez científica desejável. Sendo assim, devem ser interpretadas à luz das evidências atuais e experiências regionais, devendo ser atualizadas periodicamente.

Referências

1. Solé D, Sano F, Rosário NA, Antila MA, Aranda CS, Chong-Neto HJ, et al. Guia prático de atualização: medicamentos biológicos no tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. Arq Asma Alergia Imunol. 2019;3:207-58.
2. Morita H, Matsumoto K, Saito H. Biologics for allergic and immunologic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2022;150:766-77.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIIE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma [Internet]. Brasília, 98 p, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210526_pcdt_relatorio_asma_cp_39.pdf. Acessado em: 30/10/2023.
4. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Anexo II. Diretrizes de Utilização para a Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar [Internet]. Rio de Janeiro, 191 p, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_tea.br_RN473_RN477_RN478_RN480_RN513_RN536_RN537_RN538_RN539_RN540_RN541_RN542_RN544_546_550_553_571.pdf. Acessado em: 30/10/2023.
5. Agache I, Cojanu C, Laculiceanu A, Rogozia L. Critical Points on the Use of Biologicals in Allergic Diseases and Asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2020;12:24-41.
6. Sitek AN, Li JT, Pongdee T. Risks and safety of biologics: A practical guide for allergists. World Allergy Organ J. 2023;16:100737.
7. Guntern P, Eggel A. Past, present, and the future of anti-IgE biologics. Allergy. 2020;75:2491-502.
8. Bousquet J, Wahn U, Meltzer EO, Fox H, Hedgecock S, Thomas K, et al. Omalizumab: an anti-immunoglobulin E antibody for the treatment of allergic respiratory diseases. Eur Respir Rev. 2008;17:1-9.
9. Hanania NA, Wenzel S, Rose K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the Effects of Omalizumab in Allergic Asthma: An Analysis of Biomarkers in the EXTRA Study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:804-11.
10. Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, Schiltz A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:1735-43.
11. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9:2702-14.
12. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. J Allergy Clin Immunol. 2020;146:595-605.
13. Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M, et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. Allergo J Int. 2021;24:1-12.
14. Xolair® – bula profissional [Internet]. Disponível em <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-XOLAIR-solucao-injetavel-Medico.pdf>. Acessado em: 30/10/2023.
15. Zuberbier T, Latiff AHA, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022;77:734-66.

16. Barakat L, Torres MJ, Phillips EJ, Caminati M, Chang YS, Caimmi D, et al. Biological treatments in allergy: prescribing patterns and management of hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1396-9.
17. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB, Fischer SK. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. *AAPS J*. 2016 Jan;18:115-23.
18. Urgert MC, Van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, Van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol*. 2015;173:404-15.
19. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol*. 2019 Jan 1;155(1):29-38.
20. Varrichi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:186-200.
21. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1023-42.
22. Nucala® - Bula profissional [Internet]. Disponível em <https://br.gsk.com/media/6289/nucala-solução-injetável.pdf>. Acessado em: 30/10/2023.
23. Jappe U, Beckert H, Bergmann KC, Gülsen A, Klimek L, Phillip S, et al. Biologicals for atopic diseases: Indications, side effect management, and new development. *Allergologie Select*. 2021;5:1-25.
24. Saco TV, Pepper AN, Lockey RF. Benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:405-13.
25. Fasenra® - Bula profissional [Internet]. Disponível em: https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/azmed-2022/home/bulas-profissionais/bulas/Fasenra_Bula_Profissional.pdf. Acessado em: 30/10/2023.
26. Dortas-Junior SD, Costa AJF, Guidacci MFRC, Sarinho FW, Serpa FS, Silva EC, et al. Reações adversas aos anticorpos monoclonais para doenças alérgicas. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6:318-24.
27. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:5-14.
28. Fania L, Moretta G, Antonelli F, Scala E, Abeni D, Albanesi C, et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: from pathogenic mediators to endotype specific biomarkers to therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2022;23:2684.
29. Dupixent® - Bula profissional [Internet]. Disponível em: <https://www.4bio.com.br/wp-content/uploads/2019/06/Dupixent.pdf>. Acessado em: 30/10/2023.
30. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:567-77.
31. Weshley ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jan;10:11-25.
32. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, Del Giacco S, et al. EAACI Biologicals guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76:988-1009.
33. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piquet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1339-47.
34. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: Its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24:777-92.
35. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, et al. Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 22;22(9):4369.
36. Kurihara M, Kabata H, Irie M, Fukunaga K. Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab in asthma. *Allergology International*. 2023;72:24-30.
37. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, et al. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 1;208(1):13-24.
38. Global Initiative of Asthma – GINA Report 2023 [Internet]. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf. Acessado em: 30/10/2023.
39. Tezspire® - Bula profissional [Internet]. Disponível em: https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/azmed-2022/home/bulas-profissionais/bulas/Tezspire_Bula_Profissional.pdf. Acessado em: 30/10/2023.
40. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 2023;11:425-38.
41. Pepper AN, Hanania NA, Humbert M, Casale TB. How to Assess Effectiveness of Biologics for Asthma and What Steps to Take When There Is Not Benefit. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1081-8.
42. Papaioannou AI, Fouka E, Bartzikas K, Kallieri M, Vontetsianos A, Porpodis K, et al. Defining response to therapy with biologics in severe asthma: from global evaluation to super response and remission. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17:481-93.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma 2021 [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210830_pcdt_asma_pt14.pdf/view. Acessado em: 30/10/2023.
44. 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 Invest Allergol Clin Immunol*. 2019;29:338-48.
45. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, Del Giacco S, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in adults and in the paediatric population 12-17 years old. *Allergy*. 2022;77:17-38.
46. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck L, Blauvelt A, Cork MJ, et al. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab vs. placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-48.
47. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-303.
48. Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178:1083-101.
49. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156:44-56.
50. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282-93.

51. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:908-19.
52. Torres T, Gonçalves M, Lopes MJ, Claro C, Ramos L, Selores M, et al. Portuguese recommendations for the treatment of atopic dermatitis with biologic therapy and JAK inhibitors in adult patients. *Drugs Context*. 2021;10:2021-9-5.
53. Bachert M, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFORIA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:29-36.
54. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKU, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71:1459-87.
55. Dellon ES, Rothemberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387:2317-30.
56. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158:840-51.
57. Dellon ES, Irani AM, Hill MR, Hirano I. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(6):634-4.
58. Hirano I, Collins MH, Katza DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:525-34.
59. Requena G, Van den Bosch J, Akuthota P, Kovalszki A, Steinfeld J, Kwon N. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:2125-34.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Nucala (mepolizumabe): nova indicação [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/nucala-mepolizumabe-nova-indicacao>. Acessado em: 30/10/2023.
61. Roufosse F, Hahn JE, Rothemberg ME, Wardlaw AJ, Kilon AD, Kirby SY, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:1397-405.
62. Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, Faguer S, Walz B, Reiter A. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:4431-40.
63. Carbonnel F, Wending D. The complexity of adverse side effects to biological agents. *J Crohns Colitis*. 2013;7:257-62.
64. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006 Aug;61:912-20.
65. Guex-Crosier Y, Di-Lucca J, Hausermann P, Laffitte E, Saulite I, Smidt-Grendelmeier et al. Management of dupilumab-associated ocular surface diseases in atopic dermatitis patients. *Swiss Med Weekly*. 2021;151:w30020.
66. Baddini-Martinez J, Filho FSL, Caetano LSB. Riscos anafiláticos associados a agentes imunobiológicos na terapia da asma *Rev Assoc Med Bras*. 2023;69:367-9.
67. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy*. 2022;77:39-54.
68. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI. Departamento Científico de Imunobiológicos 2023-2024. Esclarecendo ASBAI nº 3, junho 2023 [Internet]. Disponível em: <https://asbai.org.br/esclarecendo-no-3/>. Acessado em: 30/10/2023.
69. Chow TG, Oppenheimer J, Joshi SR. A Review of Adverse Reactions to Biologics Used in Allergy-Immunology Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:3075-86.
70. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI. Departamento Científico de Imunobiológicos 2021-2022. Recomendações de vacinação para COVID-19 em pacientes em uso de medicamentos imunobiológicos [Internet]. Disponível em: https://asbai.org.br/wp-content/uploads/2021/03/2021-03-22-Imunobiolo%CC%81gicos_COVID-19_PAPEL-CARTA.pdf. Acessado em: 30/10/2023.
71. Martinez-Cabrales SA, Kirchhof MG, Constantinescu CM, Murguia-Favela L, Ramien ML. Recommendations for Vaccination in Children with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Consensus Meeting, 2020. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:443-55.
72. Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Diotallevi F, Radi G, Cirioni O, et al. Safety and Efficacy of Vaccines during COVID-19 Pandemic in Patients Treated with Biological Drugs in a Dermatological Setting. *Healthcare*. 2021;9:401.
73. Fan R, Cohen JM. Vaccination Recommendations for Psoriasis and Atopic Dermatitis Patients on Biological Therapy: A Practical Guide. *Yale J Biol Med*. 2022;95:249-55.
74. Sociedade Brasileira de Imunizações. Guia de Vacinação da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) 2023-2024 [Internet]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>. Acessado em: 30/10/2023.
75. Mishra AK, Sahu KK, James A. Disseminated herpes zoster following treatment with benralizumab. *Clin Respir J*. 2019 Mar;13(3):189-91.
76. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Aire G, Martin C, Fox H, et al. Safety of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:197-207.
77. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):407-12.
78. Kulthanan K, Rujitharanawong C, Munprom K, Trakanwittayarak S, Phumariyapong P, Prasertsook S, et al. Prevalence, clinical manifestations, treatment, and clinical course of chronic urticaria in elderly: A systematic review. *Journal of Asthma and Allergy*. 2015;15:1455-90.
79. Jacoby TV, Shah N, Asdourian MS, Thompson LL, Otto TS, LeBoeuf NR, et al. Dermatology evaluation for cutaneous immune-related adverse events is associated with improved survival in cancer patients treated with checkpoint inhibition. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Mar;88(3):711-4.
80. Narváez-Fernández EJ, Entrala A, Nin-Valencia A, Mir-Ihara P, Losantos-García I, Domínguez-Ortega J, et al. Long-Term Omalizumab in Elderly Patients with Chronic Urticaria: Is It a Safe Therapy? *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(10):1003-9.
81. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 6a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. 176p [Internet]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_referencia_imunobiologicos_6ed.pdf. Acessado em: 30/10/2023.
82. King C, Cox F, Sloan A, McCrea P, Edgar JD, Conlon N. Rapid transition to home omalizumab treatment for chronic spontaneous urticaria during the COVID-19 pandemic: A patient perspective. *World Allergy Organ J*. 2021 Oct;14:100587.
83. Novartis United States of America. Novartis receives FDA approval of Xolair® (omalizumab) self-injection with prefilled syringe across all indications for appropriate patients [site na Internet]. Disponível em: <https://www.novartis.com/us-en/news/media-releases/novartis-receives-fda-approval-xolair-omalizumab-self-injection-prefilled-syringe-across-all-indications-appropriate-patients>. Acessado em: 30/10/2023.

84. Flokstra-de Blok B, Kocks J, Wouters H, Arling C, Chatelier J, Douglass J, et al. Perceptions on Home-Administration of Biologics in the Context of Severe Asthma: An International Qualitative Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Sep;10(9):2312-2323.e2.
85. Lombardi C, Bagnasco D, Passalacqua G. Biological agents for severe asthma: the evolution of the at-home self-injection approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Aug;20(4):421-7.
86. Li L, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K, Zhao B. Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4):e12038.
87. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Portaria Conjunta N° 14, de 24 de agosto de 2021 [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-14_pcdt_asma_.pdf. Acessado em: 30/10/2023.
88. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa N° 513, de 31 de março de 2022 [Internet]. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0513_01_04_2022.html. Acessado em: 30/10/2023.
89. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa N° 550, de 4 de novembro de 2022 [Internet]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0550_09_11_2022.html. Acessado em: 30/10/2023.
90. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa N° 571, de 8 de fevereiro de 2023 [Internet]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2023/res0571_10_02_2023.html. Acessado em: 30/10/2023.
91. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa N° 465, de 24 de fevereiro de 2021 [Internet]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2021/res0465_02_03_2021.html. Acessado em: 30/10/2023.
92. Pitlick MM, Pongdee T. Combining biologics targeting eosinophils (IL-4/IL-5R), IgE and IL-4/IL-13 in allergic and inflammatory diseases. *W Allergy Org*. 2022;15:100707.
93. Gisondi P, Maurelli M, Costanzo A, Esposito M. The combination of dupilumab with other monoclonal antibodies. *Dermatol Ther*. 2023;13:7-12.

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

Correspondência:
Filipe W. Sarinho
E-mail: filipe.sarinho@ufpe.br

Determinação da reatividade cutânea às quinolonas e fatores associados

Cutaneous hypersensitivity to quinolones and associated factors

Wandilson Xavier Alves Junior¹, Marisa Ribeiro¹, Marcelo Vivolo Aun¹, Pedro Giavina-Bianchi¹

RESUMO

Introdução: As quinolonas, amplamente usadas na prática clínica, correspondem à segunda causa de reações de hipersensibilidade aos antibióticos. Reações às quinolonas (RQ) são um desafio para o alergista, pois ocorrem por mecanismos IgE mediados, mas também por uma via não imunológica, o receptor MRGPRX2. **Objetivo:** Este trabalho avalia a reatividade cutânea de pessoas sem alergia ao ciprofloxacino em diversas concentrações. **Metodologia:** Foram realizados *prick tests* (PT) e testes intradérmicos de leitura imediata (ID) com ciprofloxacino em voluntários atendidos em um ambulatório de serviço terciário. No PT, foram usadas concentrações de 2 mg/mL (solução mãe), 1:10 e 1:50. No ID, 1:10, 1:50, 1:100 e 1:500. **Resultados:** Foram incluídos 31 indivíduos sem histórico de RQ. A média de idade foi de 40,5 anos, sendo 74,1% do gênero feminino. Doenças atópicas foram encontradas em 48,4% dos participantes, 100% destes com rinite alérgica, 20% com conjuntivite alérgica, 13,3% com asma, e 13,3% com dermatite atópica. Uso prévio de quinolonas foi relatado por 45,2% dos indivíduos. O PT puro e 1:10 foi positivo em 25,8% e 6,5%, respectivamente; na concentração 1:50 não mostrou positividade. O ID 1:10, 1:50 e 1:100 foi positivo em 96,8%, 45,2% e 6,5%, respectivamente, mas foi negativo na diluição 1:500. Nos que já usaram quinolonas, o PT puro e 1:50 foram positivos em 28,6% e 14,3% dos participantes, respectivamente, *versus* 25% e 0% nos que não usaram. O ID entre os indivíduos que já usaram foi positivo em 100% na diluição 1:10, 57,1% na 1:50, e 14,3% na 1:100. Entre os que não usaram, 93,7% na diluição 1:10, 37,6% na 1:50, e 0% na 1:100. Nos atópicos, o PT foi positivo em 26,7% e 13,3% na concentração mãe e 1:10; e negativo em 1:50. Nos participantes não atópicos, observou-se positividade de 25% no PT com a solução mãe e testes negativos nas demais diluições. O ID com as soluções 1:10, 1:50 e 1:100 foi positivo em 100%, 46,7% e 6,7% dos atópicos, e 93,7%,

ABSTRACT

Introduction: Quinolones, widely used in clinical practice, are the second leading cause of antibiotic hypersensitivity. Hypersensitivity to quinolone poses a challenge for allergists, as it occurs through immunoglobulin E (IgE)-mediated mechanisms as well as nonimmunologic ones (specifically the MRGPRX2 receptor). **Objective:** To assess cutaneous hypersensitivity to ciprofloxacin at different concentrations. **Methodology:** Skin prick test (SPT) and immediate-reading intradermal test (IDT) with ciprofloxacin were performed on volunteers treated at a tertiary outpatient clinic. Concentrations of 2 mg/mL (main solution), 1:10, and 1:50 were used for the SPT, and concentrations of 1:10, 1:50, 1:100, and 1:500 were used for the IDT. **Results:** Thirty-one individuals with no history of hypersensitivity to quinolone were included, of whom 74.1% were women. Mean patient age was 40.5 years. Atopic diseases were found in 48.4% of participants, of whom 100% had allergic rhinitis, 20% had allergic conjunctivitis, 13.3% had asthma, and 13.3% had atopic dermatitis. Previous quinolone use was reported by 45.2%. SPT performed with the main solution and 1:10 dilution was positive in 25.8% and 6.5% of cases, respectively, whereas SPT with 1:50 dilution was negative in all cases. IDT performed with 1:10, 1:50, and 1:100 dilutions was positive in 96.8%, 45.2%, and 6.5% of cases, respectively, but negative with 1:500. Among the individuals who had used quinolones, SPT with main solution and 1:50 dilution was positive in 28.6% and 14.3% of cases, respectively, compared with 25% and 0% in those who had not used quinolones. Among those who had used quinolones, IDT results were positive in 100% at 1:10, 57.1% at 1:50, and 14.3% at 1:100. Among those who had not used quinolones, IDT results were positive in 93.7% at 1:10, 37.6% at 1:50, and 0% at 1:100. In atopic individuals, SPT was positive in 26.7% with the main solution and 1:10 dilution, and negative with 1:50. Among nonatopic individuals, 25% had a positive SPT with the main

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

43,7%, 6,3% nos não atópicos, respectivamente. **Conclusão:** O ciprofloxacino apresenta reatividade cutânea através de vias imunológicas e pelo MRGPRX2, sendo recomendada a realização de testes cutâneos em concentrações igual ou menores de 0,02 mg/mL para investigação de reações de hipersensibilidade imediata, pois essas concentrações apresentam boa especificidade.

Descritores: Alergia a quinolonas, testes cutâneos, teste de punção, testes intradérmicos, ciprofloxacino.

solution, and the remaining individuals were negative. IDT results with 1:10, 1:50, and 1:100 dilutions were positive, respectively, in 100%, 46.7%, and 6.7% of atopic individuals and in 93.7%, 43.7%, and 6.3% of nonatopic individuals. **Conclusion:** Ciprofloxacin triggers cutaneous hypersensitivity via immunologic mechanisms and the MRGPRX2 receptor. It is recommended that skin tests be performed at a dilution of 1:100 or greater to investigate immediate hypersensitivity.

Keywords: Quinolone allergy, skin tests, skin prick test, intradermal tests, ciprofloxacin.

Introdução

As quinolonas são drogas antibacterianas de amplo espectro. Inicialmente obtidas através da síntese da cloroquina, elas evoluíram quimicamente ao longo dos anos desde o surgimento do ácido nalidíxico, com ação predominante em bactérias gram-negativas do trato urinário, até os antibióticos modernos que penetram em vários sítios, têm maior espectro de ação e são usados para tratamento de microrganismos mais resistentes¹.

A estrutura química básica das quinolonas consiste em um anel 4-oxo-1,4-dihidroquinoleino, com um átomo de hidrogênio na posição 1 e um ácido carboxílico nas posições 3 e 4. Desde a síntese da primeira quinolona, várias mudanças químicas foram realizadas, melhorando a eficácia, o espectro de ação, a atividade bactericida e a penetração tecidual. As quinolonas são classificadas em quatro gerações de acordo com a estrutura química e o espectro antibacteriano. A estrutura química das quinolonas e sua classificação estão demonstradas na Figura 1².

A primeira geração de quinolonas – ácido nalidíxico, ácido pipemídico, cinoxacino, ácido oxolínico – possui atividade contra bactérias gram-negativas e penetração restrita ao trato urinário. A segunda geração, gerada a partir da introdução de um átomo de flúor na posição C-6, corresponde às fluoroquinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino, fleroxacino, lomefloxacino, enoxacino), e possui ampla atividade contra bactérias gram-negativas e maior potência contra gram-positivas. A adição de um halogênio (flúor ou cloro) à posição 8 levou às quinolonas de terceira geração – levofloxacino e gatifloxacino – com maior atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, bactérias gram-positivas e anaeróbias. Por fim, a quarta geração – moxifloxacino, gemifloxacino e trovafloxacino – é mais potente contra bactérias

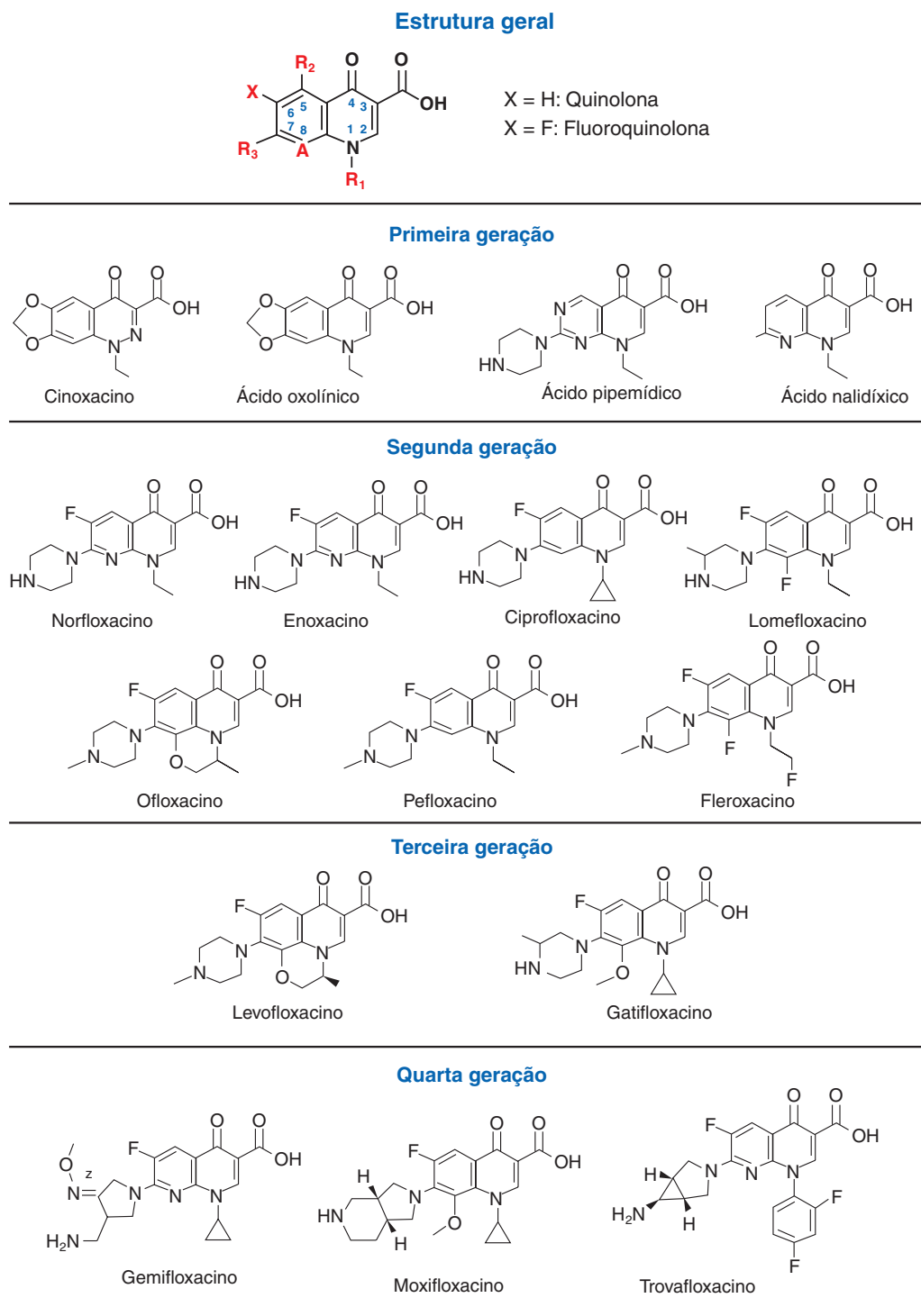
gram-positivas e anaeróbias, com menor ação contra *P. aeruginosa* devido a presença de um anel duplo derivado do anel de pirrolidona na posição 7, e um grupo metoxi na posição 8^{3,4}.

As quinolonas têm sua ação bactericida ao agir nas enzimas bacterianas DNA girase e DNA topoisomerase IV, inibindo a replicação do microorganismo^{1,4,5}. Atualmente, são antibióticos amplamente usados para o tratamento de bactérias gram-positivas e gram-negativas, envolvendo os tratos urinário, respiratório, digestivo e cutâneo, além de infecções sexualmente transmissíveis, prostatite e tuberculose⁵.

Devido ao seu amplo uso, eventos adversos com o uso destas medicações vêm sendo descritos. As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “qualquer efeito não terapêutico decorrente do uso de um fármaco nas doses habitualmente empregadas para prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças”. São reações não desejadas e não intencionadas. Elas são classificadas em tipo A – previsíveis e dose-dependente; e tipo B – não previsíveis, dose-independente, não associadas diretamente ao efeito do fármaco⁶.

As reações de hipersensibilidade (RH) a medicamentos são definidas pela OMS como RAM do tipo B que se assemelham a alergia, sendo reprodutíveis em administrações subsequentes. O termo alergia a medicamentos deve ser usado quando há um mecanismo imunológico específico associado às manifestações clínicas, seja com o envolvimento de imunoglobulinas específicas ou de células T⁶.

As RHs às quinolonas são a segunda causa de hipersensibilidade a antibióticos e a terceira a medicamentos de maneira geral, ficando atrás dos

**Figura 1**

Estrutura química e classificação das quinolonas

Adaptado de Doña I, et al.².

anti-inflamatórios não esteroidais e dos betalactâmicos em frequência⁷. Elas são classificadas como imediatas, que geralmente envolvem a urticária e outros sintomas associados à anafilaxia, ou reações tardias mediadas por células T como o exantema maculopapular, reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), ou a pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)^{2,8}.

As RHs imediatas às quinolonas, decorrente da ativação de mastócitos e basófilos, podem ocorrer por endótipos diferentes, apesar de compartilharem o mesmo fenótipo. A presença de IgE específica para quinolonas foi identificada em 30 a 55% dos indivíduos com histórico de RH imediatas⁸⁻¹⁰, porém em alguns indivíduos estes medicamentos podem desencadear reações por outros mecanismos, como sendo agonistas do receptor MRGPRX2 (*mast-related G-protein receptor X2*), presente em mastócitos, basófilos e eosinófilos, levando à ativação dessas células^{2,11}.

O diagnóstico das RHs imediatas às quinolonas, na prática, baseia-se na história clínica detalhada dos sintomas apresentados e do uso prévio da medicação envolvida, que se correlaciona com a reação na linha do tempo. Exames adicionais, como testes cutâneos e o teste de provocação, são ferramentas importantes na investigação. Testes *in vitro*, como a pesquisa da IgE específica e o teste de ativação de basófilos, apesar de pouco disponíveis e com maior aplicação nas pesquisas, podem ser utilizados^{2,12,13}.

A investigação com testes cutâneos inicia-se com o *prick test* ou teste de puntura. Nos casos de resultado negativo, prossegue-se com a realização do intradérmico de leitura imediata. Apesar de amplamente utilizados na prática clínica de RHs a outras classes de medicamentos, o uso dos testes cutâneos é controverso para as quinolonas, haja vista que estas drogas podem gerar resultados positivos por dois mecanismos – presença de IgE específica e ação agonista no receptor MRGPRX2, a depender da concentração usada^{2,14}.

A determinação da diluição do medicamento a ser utilizada nos testes cutâneos é essencial. Soluções mais concentradas podem induzir reações cutâneas “irritativas” em indivíduos sem histórico de RH, ou, no caso das quinolonas, através do receptor MRGPRX2 presente nos mastócitos da pele. Portanto, o valor preditivo positivo dos testes cutâneos deve ser interpretado à luz das possíveis interferências.

Além das concentrações utilizadas na realização dos testes cutâneos, outras condições podem influenciar os resultados, como a reatividade cutânea, a presença de comorbidades, e o uso de medicamentos anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos. Desta forma, o conhecimento da reatividade cutânea em diferentes concentrações usadas nos testes cutâneos com as quinolonas, associado à análise de possíveis fatores interferentes, podem auxiliar no melhor entendimento da homeostase mastocitária, além de potencialmente prever a diluição mais adequada para a propedêutica das RH imediatas às quinolonas.

Este trabalho teve como objetivo geral a avaliação da reatividade aos testes cutâneos, epicutâneos (*prick test*) e intradérmico de leitura imediata, às quinolonas em uma população sem histórico de hipersensibilidade a estes fármacos. O estudo possibilitou a determinação de concentração do ciprofloxacino que apresenta boa especificidade nos testes cutâneos para investigação de reações imediatas ao antibiótico. Como objetivo secundário, o estudo analisou possíveis fatores associados à reatividade da pele ao ciprofloxacino nos testes cutâneos de leitura imediata.

Metodologia

Este trabalho consistiu em uma avaliação transversal e analítica da população estudada, formada por indivíduos sem história de reação de hipersensibilidade imediata às quinolonas. Foram selecionados voluntários adultos, acima de 18 anos, atendidos nos ambulatórios do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foram excluídas as pessoas com histórico de hipersensibilidade prévia a quinolonas, em uso de anti-histamínicos nos últimos 7 dias prévios à realização do teste cutâneo, a presença de anafilaxia em qualquer momento da vida, síndrome de ativação mastocitária, mastocitose cutânea ou sistêmica, urticária crônica espontânea ou induzida, e doença de pele extensa que impossibilitasse a realização de testes cutâneos.

Inicialmente, foi realizada entrevista para coleta de histórico médico – idade, sexo, uso prévio de quinolonas, presença de doenças atópicas, histórico pessoal ou familiar de hipersensibilidade a outras medicações. Em seguida, foram executados *prick test* para avaliar a sensibilização para aeroalérgenos com extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*,

epitélio de cão e gato, *Lolium perenne*, *Aspergillus sp.*, *Penicillium notatum*, *Blatella germanica* e *Periplaneta americana*.

Por fim, foi avaliada a reatividade cutânea ao ciprofloxacino. O teste de puntura foi realizado nas concentrações 2 mg/mL (solução pura), 0,2 mg/mL (1:10) e 0,04 mg/mL (1:50). O intradérmico de leitura imediata foi executado nas concentrações 0,2 mg/mL (1:10), 0,04 mg/mL (1:50), 0,02 mg/mL (1:100) e 0,0004 mg/mL (1:500). O *prick test* foi considerado positivo se houvesse a formação de pápula maior de 3 mm do controle negativo (solução salina). No intradérmico, se houvesse diferença nos tamanhos da pápula inicial com a pápula final de 3 mm a mais da diferença observada no controle negativo, o teste era positivo. Os testes cutâneos foram realizados em duplicata na face anterior de ambos os antebraços.

A análise estatística foi conduzida usando a plataforma Python, com dados fornecidos em arquivos Excel®. Os dados coletados incluíam características dos pacientes e resultados dos testes, que foram convertidos para valores binários. Todas as variáveis contínuas foram expressas como médias e seus desvios padrão. Foi realizada análise descritiva inicial, seguida da aplicação do teste *t* de Student para amostras não pareadas. As variáveis categóricas foram apresentadas como números e porcentagem, e comparadas pelo teste Qui-quadrado (χ^2). Valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados significativos. Os gráficos de barras foram gerados usando Matplotlib e Seaborn.

Resultados

Neste estudo foram incluídos 31 indivíduos sem histórico de hipersensibilidade às quinolonas. A idade média foi de 40,5 anos (desvio padrão de 13,0 anos) e 74,1% eram do sexo feminino. Doenças atópicas foram relatadas em 48,4% – dentre elas, 100% de rinite alérgica, 20% de conjuntivite alérgica, 13,3% de asma e 13,3% de dermatite atópica. Do total de participantes, 45,2% relataram uso prévio de quinolonas; destes, 32,2% tiveram contato com ciprofloxacino, 32,2% com levofloxacino e 0,03% com moxifloxacino. Estes dados estão descritos na Tabela 1. A distribuição das idades está demonstrada na Figura 2.

Na população total, o *prick test* com a solução pura e 1:10 foi positivo em 25,8% e 6,5%, respectivamente; na concentração 1:50 não mostrou positividade. O teste intradérmico nas concentrações 1:10, 1:50 e

1:100 foi positivo em 96,8%, 45,2% e 6,5%, respectivamente. Não houve resultados positivos para a concentração 1:500. Portanto, ambas as especificidades do *prick test* na diluição 1:10 e do teste intradérmico 1:100 foram de 93,5%.

O *prick test* para aeroalérgenos foi positivo em 54,9% dos avaliados. Nestes, a puntura com ciprofloxacino foi positiva em 23,5% e 11,8% nas soluções pura e 1:10, respectivamente. O teste intradérmico com o antibiótico foi positivo em 100%, 52,9% e 5,8% nas concentrações 1:10, 1:50 e 1:100, respectivamente. Portanto, a concentração de 1:100 apresentou boa especificidade, de 94,2% nos indivíduos com atopia.

Os pacientes com resultado negativo para os aeroalérgenos corresponderam a 45,1%, nos quais 28,6% foram positivos no *prick test* com ciprofloxacino puro, mas negativos nas demais concentrações. No teste intradérmico com ciprofloxacino, foi positivo em 99,9%, 35,8% e 7,2% nas concentrações 1:10, 1:50, 1:100, respectivamente.

Os resultados dos testes Qui-quadrado para cada tipo e diluição de teste cutâneo com ciprofloxacino, comparando indivíduos com resultados positivos e negativos no teste para aeroalérgenos, não mostrou diferenças estatísticas.

No subgrupo de voluntários com doenças atópicas, o teste de puntura foi positivo em 26,7% e 13,3% na concentração pura e 1:10, respectivamente. O

Tabela 1

Dados demográficos e clínicos da população

N: 31	
Idade média	40,5 anos
Gênero feminino	74,1%
Doenças atópicas	48,4%
Rinite alérgica	100%
Conjuntivite alérgica	20%
Asma	13,3%
Dermatite atópica	13,3%
Uso prévio de quinolonas	45,2%
Ciprofloxacino	32,2%
Levofloxacino	32,2%
Moxifloxacino	0,03%

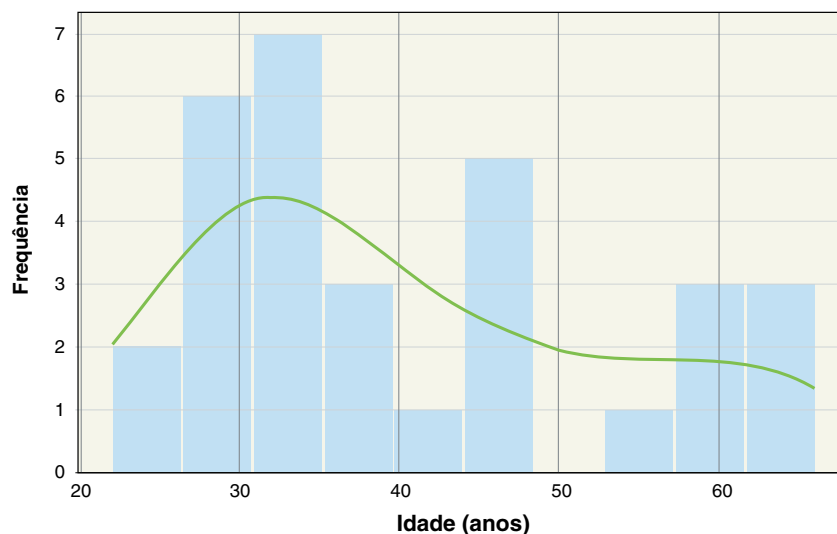


Figura 2
Distribuição de idade na população analisada

teste intradérmico 1:10, 1:50 e 1:100 foi positivo em 100%, 46,7% e 6,7%, respectivamente.

Entre os participantes sem doenças atópicas, 25% apresentaram o *prick test* com a solução pura positivo, sendo negativo nas demais concentrações. O teste intradérmico 1:10, 1:50 e 1:100 foi positivo 93,7%, 43,7%, 6,3% nos participantes não atópicos.

Na avaliação dos testes Qui-quadrado para os testes cutâneos com ciprofloxacino e a presença ou não de doenças atópicas, não foram observadas diferenças estatísticas.

Na população que relatou uso prévio de quinolonas, o *prick test* com a solução pura e 1:10 foram positivos 28,6% e 14,3%, respectivamente, *versus* 25% e 0% nos que não usaram. O teste intradérmico 1:10, 1:50 e 1:100 entre os que já usaram o antibiótico foi positivo em 100%, 57,1% e 14,3%, respectivamente. Entre os que não usaram, o teste intradérmico com as concentrações 1:10, 1:50 e 1:100 foi positivo em 93,7%, 37,6% e 0%, respectivamente.

Os resultados dos testes de Qui-quadrado comparando o uso prévio de quinolonas revelaram $p = 0,3$ para o *prick test* com a solução pura e 1:10, e $p = 0,9$, $p = 0,4$ e $p = 0,2$ para os testes intradérmicos com 1:10, 1:50 e 1:100, respectivamente.

Dentre todos os voluntários, 74,2% negaram RAM prévia a qualquer medicamento, sendo o *prick test* com a solução pura e 1:10 positivo em 26,0% e 4,3%, e o teste intradérmico 1:10, 1:50 e 1:100 apresentou reatividade cutânea em 95,6%, 52,1% e 4,3%, respectivamente.

Os participantes que relataram RAM tipo A ou B corresponderam a 25,8%, dos quais 25,0% e 12,5% apresentaram reatividade cutânea ao *prick test* com a solução pura e 1:10, respectivamente. Quando avaliados com o teste intradérmico em 1:10, 1:50 e 1:100, houve reatividade em 100%, 25% e 12,5%, respectivamente.

O testes Qui-quadrado não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os testes cutâneos dos participantes com e sem a presença de RAM prévia.

A Tabela 2 mostra a positividade dos testes cutâneos na população geral do estudo e segundo fatores associados: teste epicutâneo para aeroalérgenos positivo; presença de doença atópica; uso prévio de quinolonas; e história prévia de reação a medicamentos. As Tabelas 3, 4, 5 e 6 comparam a positividade dos testes intradérmicos segundo quatro fatores associados: sexo, teste epicutâneo para aeroalérgenos

Tabela 2

Positividade dos testes cutâneos nos subgrupos avaliados

População geral - N = 31	<i>Prick test</i> puro: 25,8% <i>Prick test</i> 1:10: 6,5% ID: 1:10: 96,8% ID: 1:50: 45,2% ID: 1:100: 6,5%
<i>Prick test</i> positivo para aeroalérgenos - N = 17	<i>Prick test</i> puro: 23,5% <i>Prick test</i> 1:10: 11,8% ID: 1:10: 100% ID: 1:50: 52,9% ID: 1:100: 5,8%
Doenças atópicas - N = 15	<i>Prick test</i> puro: 26,7% <i>Prick test</i> 1:10: 13,3% ID: 1:10: 100% ID: 1:50: 46,7% ID: 1:100: 6,7%
Uso prévio de quinolonas - N = 15	<i>Prick test</i> puro: 28,6% <i>Prick test</i> 1:10: 14,3% ID: 1:10: 100% ID: 1:50: 47,1% ID: 1:100: 14,3%
Outra RAM - N = 8	<i>Prick test</i> puro: 25,0% <i>Prick test</i> 1:10: 12,5% ID: 1:10: 100% ID: 1:50: 25% ID: 1:100: 12,5%

ID = intradérmico, RAM = reação adversa a medicamentos.

positivo, presença de doença atópica, e uso prévio de quinolonas.

Discussão

As reações de hipersensibilidade (RH) a medicamentos, alérgicas ou não, são subdiagnosticadas em alguns cenários, mas também podem ser atribuídas em excesso aos pacientes, trazendo diagnósticos equivocados de alergias a indivíduos hígidos. Isto acarreta em prejuízos nas abordagens terapêuticas futuras, nas quais fármacos menos eficazes e de custo mais elevado são utilizados como alternativas^{6,15}.

Tabela 3

Positividade dos testes intradérmicos de acordo com o sexo dos participantes

Sexo	Diluições do teste intradérmico		
	1:10	1:50	1:100
Feminino	100%	45,8%	0,8%
Masculino	85,7%	42,8%	0

A realização de testes cutâneos para antibióticos betalactâmicos já está bem estabelecida, assim como algoritmos para definir qual a porção da molécula com maior probabilidade de estar envolvida na sensibilização. Para as quinolonas, a aplicabilidade dos testes parece ser mais controversa, uma vez que as

concentrações para testes não estão bem estabelecidas, podendo os testes serem positivos por vias imunológicas e não imunológicas (irritativas).

As RH a quinolonas, antibióticos de amplo espectro e utilizados em diversas condições clínicas, são de difícil investigação. Neste trabalho, um número considerável de indivíduos sem histórico de RAM a estes medicamentos apresentou reatividade cutânea ao ciprofloxacino em diferentes concentrações. Este resultado reflete a dificuldade prática em realizar a investigação das RH para estas medicações.

Broz e cols. avaliaram a reatividade cutânea com ciprofloxacino através do teste intradérmico nas concentrações 1:300, 1:1000 e 1:3000 em 15 voluntários sem histórico de RH a quinolonas. A leitura dos testes foi realizada através de registro fotográfico e análise da progressão da pápula por *software* computacional, além da aplicação de fluxometria de Laser Doppler a fim de avaliar alterações na perfusão da pele. Para a concentração de 1:300, não foi observado progressão da pápula, apesar de aumento do fluxo sanguíneo, sendo no final considerada concentração não irritativa¹⁶.

Venturini Díaz e cols. utilizaram ciprofloxacino na concentração 0,02 mg/mL (1:100) para teste de punção e intradérmico, levofloxacino em 5 mg/mL para o *prick test* e 0,05 mg/mL no intradérmico, e outras quinolonas de apresentação oral (norfloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, ácido pipemídico, travofloxacino) em *tablets* diluídos em solução salina para *prick test*, em 12 indivíduos sem RH a quinolonas. Destes, 3 participantes tiveram *prick test* positivo para ofloxacino, 1 para moxifloxacino e 1 para ácido pipemídico¹⁷.

Em nosso trabalho, tanto o *prick test* 1:10 quanto o intradérmico 1:100 apresentaram especificidade de 93,5%, sendo as concentrações mais recomendadas para testes cutâneos para excluir hipersensibilidade a esta medicação. O uso prévio de quinolonas e RAM a outra medicação tiveram índices maiores de positividade na concentração 1:100, podendo sugerir alguma sensibilização prévia, entretanto a diferença não foi estatisticamente significativa. A atopias ou a presença de doenças atópicas não interferiram nos resultados dos testes cutâneos.

Na literatura médica, não há consenso atual sobre o uso dos testes cutâneos na abordagem das RH a quinolonas, havendo autores favoráveis, assim como desfavoráveis, os quais recomendam a realização apenas do teste de provocação, procedimento que não é isento de risco^{18,15}.

Tabela 4

Positividade dos testes intradérmicos segundo a positividade dos testes epicutâneos para aeroalérgenos

Teste epicutâneo para aeroalérgenos	Diluições do teste intradérmico		
	1:10	1:50	1:100
Positivo	100%	52,9%	5,8%
Negativo	99,9%	35,8%	7,2%

Tabela 5

Positividade dos testes intradérmicos segundo a presença ou não de doença atópica

Doença atópica	Diluições do teste intradérmico		
	1:10	1:50	1:100
Presente	100%	46,7%	6,7%
Ausente	93,7%	43,7%	6,3%

Tabela 6

Positividade dos testes intradérmicos segundo o uso prévio do antibiótico

Uso prévio de quinolonas	Diluições do teste intradérmico		
	1:10	1:50	1:100
Sim	100%	57,1%	14,3%
Não	93,7%	37,6%	0

Por conta destas limitações, pouco se realizam os testes cutâneos em indivíduos com histórico de hipersensibilidade, levando a uma escassez de dados sobre a sua sensibilidade nos indivíduos submetidos ao teste de provocação, abrindo possibilidade para estudos futuros.

Conclusão

Em nosso trabalho, o *prick test* 1:10 e o intradérmico 1:100 apresentaram especificidade de 93,5%, sendo as concentrações recomendadas para testes cutâneos para excluir hipersensibilidade a esta medicação. Indivíduos com uso prévio de quinolonas ou RAM para outras medicações tiveram tendência de maior reatividade em menores concentrações, entretanto, mais estudos são necessários para definir a sensibilidade dos testes cutâneos e a sua aplicabilidade clínica.

Referências

1. Naeem A, Badshah SL, Muska M, Ahmad N, Khan K. The Current Case of Quinolones: Synthetic Approaches and Antibacterial Activity. *Molecules*. 2016 Mar 28;21(4):268.
2. Doña I, Blanca-López N, Boteanu C, Cueva-Oliver B, Fernández-Sánchez FJ, Gajate P, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Jul 26;31(4):292-307.
3. Dalhoff A, Schmitz FJ. In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Apr;22(4):203-21.
4. Sousa J, Alves G, Fortuna A, Falcão A. Third and fourth generation fluoroquinolone antibacterials: a systematic review of safety and toxicity profiles. *Curr Drug Saf*. 2014;9(2):89-105.
5. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*. 2020 Dec 1;25(23):5662.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37.
7. Doña I, Moreno E, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Hernández Fernandez de Rojas D, Torres MJ. Update on Quinolone Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Aug;17(8):56.
8. Scherer K, Bircher AJ. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 Jan;5(1):15-21.
9. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Doña I, Rosado A, Blanca-Lopez N, Andreu I, Torres MJ. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy*. 2011 Feb;66(2):247-54.
10. Manfredi M, Severino M, Testi S, Macchia D, Ermini G, Pichler WJ, et al. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):155-60.
11. Elst J, Maurer M, Sabato V, Faber MA, Bridts CH, Mertens C, Van Houdt M, et al. Novel Insights on MRGPRX2-Mediated Hypersensitivity to Neuromuscular Blocking Agents And Fluoroquinolones. *Front Immunol*. 2021 Jul 27;12:668962.
12. Doña I, Torres MJ, Montañez MI, Fernández TD. In Vitro Diagnostic Testing for Antibiotic Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jul;9(4):288-98.
13. Giavina-Bianchi P, Gonçalves DG, Zanandrea A, Borges de Castro R, Garro LS, Kalil J, et al. Anaphylaxis to quinolones in mastocytosis: Hypothesis on the mechanism. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jul-Aug;7(6):2089-90.
14. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015 Mar 12;519(7542):237-41.
15. Kitsos N, Cassimos D, Xinias I, Agakidis C, Mavroudi A. Management of antibiotic allergy in children: a practical approach. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022 Sep 1;50(5):30-8.
16. Brož P, Harr T, Hecking C, Grize L, Scherer K, Jaeger KA, et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin. *Allergy*. 2012 May;67(5):647-52.
17. Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD, Blasco Sarramián A, González Mahave I. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):393-8.
18. Blanca-López N, Andreu I, Torres Jaén MJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;11(4):285-91.

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

Correspondência:
Wandilson Xavier Alves Junior
E-mail: wxavierjunior@gmail.com

Perfil etiológico, sociodemográfico e desfechos dos pacientes com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil de 2020 a 2022: uma análise de 83.452 internações

Etiology, sociodemographic profile, and outcomes of patients with asthma hospitalized for severe acute respiratory illness (SARI) in Brazil from 2020 to 2022: an analysis of 83,452 hospitalizations

Braian Lucas Aguiar Sousa¹, Ana Paula Beltran Moschione Castro¹, Alexandre Achanjo Ferraro², Rosana Câmara Agondi³, Pedro Giavina-Bianchi³, Antonio Carlos Pastorino¹

RESUMO

Introdução: A asma é uma das doenças crônicas mais frequentes na população brasileira. O objetivo deste estudo foi determinar as etiologias, o perfil sociodemográfico e os fatores de risco para óbito entre pacientes com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil entre 2020 e 2022.

Métodos: A partir do banco de dados SIVEP-Gripe, incluímos todos os pacientes com idade maior que 5 anos registrados no banco de 01/01/2020 até 21/07/2022, hospitalizados por SRAG, com antecedente de asma e com desfechos conhecidos. Como exposições, foram estudadas a idade, sexo, região de moradia, etnia e agentes etiológicos virais isolados. Os desfechos foram internação em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica e óbito. Para calcular a razão de chances entre exposição e desfechos, utilizamos modelos lineares generalizados mistos multinível. **Resultados:** Foram incluídas na análise 83.452 internações, sendo 14.062 crianças e adolescentes, e 69.390 adultos. A mortalidade aumentou com a idade, indo de 0,6% entre 5-10 anos para 33% nos maiores que 60 anos. Na população pediátrica, morar na região Norte e Nordeste e ter entre 10-20 anos foram associados a maior mortalidade (OR 2,14 IC95% 1,41-3,24 e OR 3,73 IC95% 2,65-5,26 respectivamente). Quanto aos agentes etiológicos, apenas o SARS-CoV-2 conferiu maior risco de óbito (OR 5,18 IC95% 3,62-7,42). Entre adultos, sexo feminino e etnias não brancas foram protetoras (OR 0,87 IC95% 0,83-0,9 e OR 0,90; IC95% 0,85-0,94 respectivamente) para óbito. Faixas

ABSTRACT

Introduction: Asthma is one of the most common chronic diseases affecting the Brazilian population. We aimed to determine the etiology, sociodemographic profile, and risk factors for death in patients with asthma hospitalized for severe acute respiratory illness (SARI) in Brazil from 2020 to 2022. **Methods:** We included all patients over 5 years of age registered in the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP Gripe) database of the Brazilian Ministry of Health from January 1, 2020 to July 21, 2022 hospitalized for SARI. Patients had to have a history of asthma and known outcomes. As exposures, age, sex, region of residence, ethnicity, and viral etiological agent were evaluated. The outcomes measured were admission to an intensive care unit, need for mechanical ventilation, and death. We used multilevel generalized linear mixed models to calculate the odds ratio between exposure and outcomes. **Results:** A total of 83,452 hospitalizations were included, of which 14,062 were children and adolescents and 69,390 were adults. Mortality increased with age, ranging from 0.6% in those aged 5-10 years to 33% in those over 60 years. In the pediatric population, living in the north and northeast regions (OR 2.14, 95%CI 1.41-3.24) and having between 10-20 years (OR 3.73, 95%CI 2.65-5.26) were associated with higher mortality. As for etiological agents, only SARS-CoV-2 was associated with a higher risk of death (OR 5.18, 95%CI 3.62-7.42). Among adults, female sex (OR 0.87, 95%CI 0.83-0.9) and non-White ethnicities (OR 0.90, 95%CI 0.85-0.94)

1. Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP - Unidade de Alergia e Imunologia Pediátrica - São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina da USP - Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

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

* Trabalho vencedor do Prêmio Oswaldo Seabra, durante o L Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia, realizado pela ASBAI em novembro de 2023, na cidade de Maceió, AL.

etárias mais avançadas, morar nas regiões Norte e Nordeste e o diagnóstico de COVID-19 foram associados a maior mortalidade.

Conclusões: Há importantes vulnerabilidades sociodemográficas nos desfechos das internações de pacientes com asma por SRAG, com maior mortalidade nas regiões Norte-Nordeste, entre adolescentes na faixa etária pediátrica e entre idosos nos adultos. Além disso, destaca-se o protagonismo da COVID-19 entre as infecções associadas a maior mortalidade.

Descritores: Asma, COVID-19, síndrome respiratória aguda grave, epidemiologia.

were protective factors against death. Older age groups, living in the north and northeast regions, and a diagnosis of COVID-19 were associated with higher mortality. **Conclusions:** There are important sociodemographic vulnerabilities in the outcomes of patients with asthma hospitalized for SARI, with higher mortality rates in the north and northeast regions, among adolescents in the pediatric age group, and among older adults. Furthermore, COVID-19 was one of the main infections associated with higher mortality.

Keywords: Asthma, COVID-19, severe acute respiratory syndrome, epidemiology.

Introdução

A asma é uma das doenças crônicas mais frequentes na população brasileira, com estimativas de prevalência entre 9 e 13% em crianças e adolescentes e 4,4% em adultos^{1,2}. Apesar da redução drástica de mortalidade após a introdução e popularização das corticoterapias inalatórias³, o número de óbitos pela doença no país se estabilizou na última década. Além do custo em vidas, o impacto da doença no sistema de saúde e na sociedade, tanto na forma de custos diretos de tratamento quanto de anos saudáveis perdidos pela doença, é alto^{4,5}.

De 2020 em diante, a situação epidemiológica da saúde no Brasil e no mundo foi dominada pela emergência da COVID-19 e suas consequências. Desde o seu início, com a adoção do distanciamento social e das medidas de barreira à transmissão do SARS-CoV-2, a pandemia tem tido um profundo impacto na dinâmica de transmissão dos vírus respiratórios, alterando a sazonalidade e o perfil das infecções virais respiratórias mais comuns^{6,7}. Essa realidade, que foi vivida mundialmente, culminou com uma explosão de casos respiratórios após o relaxamento das medidas de isolamento, especialmente na faixa etária pediátrica^{8,9}. Apesar das doenças crônicas aumentarem o risco de piores desfechos na COVID-19, estudos mais atuais mostram que a asma controlada por si só não aumenta o risco de hospitalização ou óbito pela doença, e inclusive pode ser um fator protetor^{10,11}. No entanto, entre pacientes com asma internados por sintomas respiratórios, ainda não está claro o impacto das infecções virais nos seus desfechos, especialmente considerando a alteração dinâmica na epidemiologia da transmissão viral vivida nos últimos anos.

Durante a epidemia de influenza de 2009, o Ministério da Saúde passou a registrar todas as internações por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil, as quais se tornaram de notificação compulsória, compondo o Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Com a emergência da COVID-19, a doença também passou a integrar o banco de dados de SRAG, representando uma fonte valiosa para estudos epidemiológicos sobre a evolução das internações pela síndrome, sua etiologia e desfechos. O objetivo desse trabalho foi analisar esse banco de dados nacional para determinar as etiologias, desfechos e fatores de risco para óbito entre pacientes com asma internados por SRAG no Brasil de 2020 a julho de 2022.

Metodologia

Este estudo utilizou dados do banco SIVEP-Gripe, do Ministério da Saúde, que registra os casos de internação por SRAG no país, condição de notificação compulsória. O banco registra múltiplas informações sobre cada paciente, incluindo dados sociodemográficos, apresentação clínica, comorbidades, pesquisa etiológica, desfechos, entre outras. A definição de SRAG adotada pelo Ministério da Saúde para fins de notificação inclui pacientes com síndrome gripal e que apresentem sinais de gravidade, como dispneia/desconforto respiratório ou pressão ou dor persistente no tórax ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou cianose dos lábios/face¹².

O estudo incluiu todos os pacientes com idade maior que 5 anos, registrados no banco de 01/01/2020 até 21/07/2022, hospitalizados, com antecedente de asma (reportado pelo paciente ou familiar) e com

desfechos conhecidos. Como exposições, foram estudadas a idade (divididas em grupos etários e posteriormente, em crianças/adolescentes e adultos), o sexo, a região de moradia, a etnia e os agentes etiológicos virais isolados. Consideramos como adultos os pacientes com idade de 20 anos ou mais, conforme entendimento da Organização Mundial de Saúde¹³. Para maximizar contrastes, as regiões do país foram agrupadas em macrorregiões Norte (Norte e Nordeste) e Sul (Centro-Oeste, Sudeste e Sul), estratégia comum em estudos populacionais¹⁴. Da mesma forma, as etnias foram divididas em branco e não branco (preto, pardo, indígena e amarelo). Foram reportados os agentes virais mais comuns: SARS-CoV-2, Influenza, Rinovírus e Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Utilizamos também a variável “coleta de amostra” para descrever a porcentagem de pacientes que coletaram pesquisa etiológica, embora a ficha não descreva para qual agente a pesquisa foi coletada. Descrevemos os desfechos internação em unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica e óbito, no entanto apenas o óbito foi estudado nas análises multivariadas.

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens. Nas tabelas iniciais, foi utilizado o Qui-quadrado para análise de significância das diferenças entre variáveis categóricas. Modelos lineares generalizados (GLM) mistos multinível foram construídos para calcular a razão de chances (*odds ratio* – OR) e os intervalos de confiança (IC 95%) entre exposição e desfecho, considerando a unidade de saúde onde o paciente foi atendido como efeito aleatório. A análise multivariada foi ajustada para outras variáveis com diferenças significativas para o desfecho estudado, em modelos diferentes para crianças e adolescentes (CeA) e adultos. É importante salientar que na análise multivariada os efeitos de ter uma pesquisa positiva para determinado agente foram comparados com a ausência de positividade para o agente, independente de o teste ter sido realizado ou não. Considerando as discrepâncias entre faixas etárias, os resultados das CeA e adultos foram reportados separadamente.

Das variáveis sociodemográficas estudadas, apenas etnia teve uma perda de dados importante: 17,3% das internações não tinham registro da etnia dos pacientes. Para preservar a fidedignidade dos dados, optamos por não realizar técnicas de imputação múltipla, de modo que os pacientes com dados étnicos faltantes foram excluídos das análises que envolviam essa variável, e a etnia não entrou como

variável de ajuste nos modelos multivariados.

A probabilidade de ocorrer um erro alfa foi fixada em 5%. O processamento e análise dos dados foram realizados na 17ª versão do STATA (*Data Analysis and Statistical Software*).

Como utilizou dados anonimizados, retirados de um repositório disponível em domínio público, este estudo não necessitou de aprovação em comitê de ética.

Resultados

Foram incluídas na análise 83.452 internações, sendo 14.062 CeA e 69.390 adultos. A maioria das internações ocorreu no ano de 2021 (47,6% em 2021, 42,4% em 2020 e 10% em 2022). Em relação ao número de internações, observa-se uma curva em “U”, com uma queda no número entre adolescentes em relação às crianças, seguida por um aumento gradativo nas faixas etárias seguintes. A mortalidade mostrou tendência de aumento com o aumento da faixa etária: 0,6% entre 5-10a, 2,3% entre 10-20a, 10% entre 20-40a, 18,9% entre 40-60a e 33% nos maiores que 60 anos (Figura 1).

A Tabela 1 traz as características sociodemográficas, agentes etiológicos e desfechos na faixa etária pediátrica, tanto na população geral estudada quanto apenas entre os óbitos. Observa-se que a maioria das crianças incluídas foi do sexo masculino, das etnias não brancas e das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Dentre as características sociodemográficas, apenas morar na região Norte-Nordeste foi associada a maior mortalidade ($p < 0,001$). Nota-se também que dois terços das internações foi entre crianças, mas que a maioria dos óbitos foi entre adolescentes, uma diferença também significativa. Apesar de mais de 95% dos pacientes ter pesquisa etiológica coletada, menos de 15% teve um agente etiológico viral isolado. O SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, foi o vírus mais frequente nesta coorte (53,4% dos agentes isolados), especialmente entre os óbitos (83%). Pouco mais que um quinto dos pacientes necessitou de internação em terapia intensiva, e aproximadamente 5% foram intubados. A mortalidade entre CeA foi de 1,2%.

Na Tabela 2 estão descritas as características sociodemográficas, agentes etiológicos e desfechos entre adultos, também com destaque para os óbitos. Diferente da faixa etária pediátrica, entre adultos houve um predomínio de internações entre mulheres

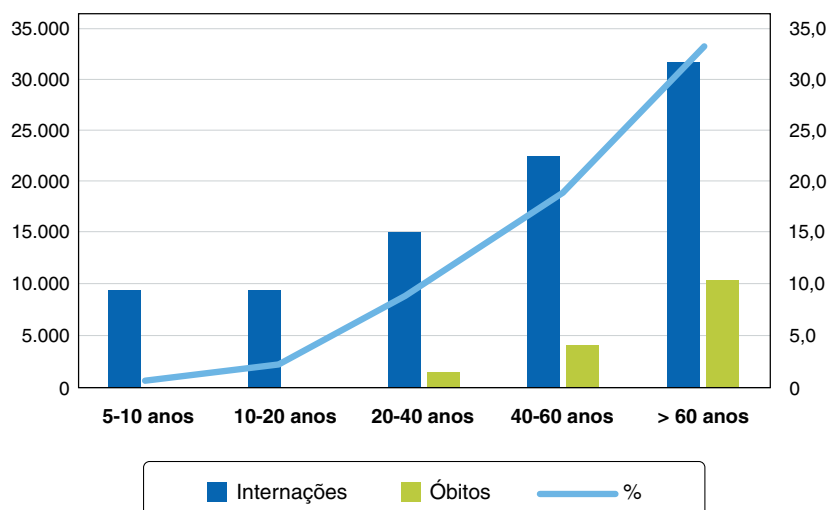


Figura 1

Número de internações, óbitos e proporção de óbitos por faixa etária entre pacientes com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG), de 2020-2022, no Brasil

Fonte: SIVEP-Gripe.

O eixo X à esquerda representa o número de internações e óbitos (barras), e à direita a porcentagem de óbitos e cada faixa etária (linha).

Tabela 1

Características sociodemográficas, agentes etiológicos e desfechos de crianças e adolescentes com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil entre 2020 e 2022

Características	Categorias	Geral (N = 14.062) N (%)	Óbitos (N = 163) N (%)	p
Região	Norte/Nordeste	2.728 (19,4)	53 (32,5)	< 0,001
Sexo	Masculino	7.664 (54,5)	78 (47,8)	0,086
Etnia	Não branco	6.402 (57)	83 (60,6)	0,395
Idade	5-10 anos	9.346 (66,5)	54 (33,1)	< 0,001
	10-20 anos	4.716 (33,5)	109 (66,9)	
Coleta de amostra	Coletada	13.408 (95,3)	151 (92,6)	0,385
Agente etiológico	Isolado	2.088 (14,8)	67 (41)	< 0,001
SARS-CoV-2	Positivo	1.115 (7,9)	56 (34,4)	< 0,001
Rinovírus	Positivo	513 (3,6)	4 (2,4)	0,413
Influenza	Positivo	264 (1,9)	5 (3,1)	0,260
VSR	Positivo	158 (1,1)	1 (0,6)	0,534
UTI	Sim	2.946 (22,7)	101 (65,6)	< 0,001
Ventilação invasiva	Sim	679 (5,3)	97 (65,5)	< 0,001

Valores de p resultados de teste Qui-quadrado.

VSR = vírus sincicial respiratório, UTI = unidade de terapia intensiva.

e pacientes da etnia branca, mantendo-se o maior número de internações na macrorregião Sul. Sexo masculino e residência nas regiões Norte e Nordeste foram associados a maior mortalidade ($p < 0,001$). A maioria das internações foi em pacientes com mais que 60 anos, assim como a maioria dos óbitos. A grande maioria dos adultos coletou pesquisa viral, e mais da metade isolou agente viral, sendo o SARS-CoV-2 o agente na grande maioria dos casos, tanto na população geral estudada quanto entre os óbitos (96,5% e 98,4% dos agentes virais isolados, respectivamente). Um terço dos pacientes foi internado em terapia intensiva e 18% necessitaram de intubação. A mortalidade entre adultos foi de 23,5%.

As Figuras 2 e 3 mostram os resultados das análises multivariadas em CeA e adultos, tendo o óbito como desfecho e as diferentes variáveis sociodemográficas e etiológicas como exposição. Nota-se que os adolescentes têm um risco de óbito quase quatro

vezes maior que as crianças (OR 3,73; IC 95% 2,65-5,26), e os moradores das regiões Norte e Nordeste morrem mais que o dobro quando comparados aos pacientes que moram nas demais regiões (OR 2,14; IC 95% 1,41-3,24). Crianças e adolescentes com SARS-CoV-2 isolado também têm um risco de morte maior quando comparados com os pacientes sem esse diagnóstico (OR 5,18; IC 95% 3,62-7,42), e essa relação se mantém tanto nas crianças quanto nos adolescentes, em análise estratificada por faixa etária. Sexo, etnia e os diagnósticos de influenza, VSR ou rinovírus não tiveram relação com o óbito. Já entre adultos, o sexo feminino foi protetor, reduzindo em 13% a mortalidade em relação ao masculino (OR 0,87; IC 95% 0,83-0,9), assim como as etnias não brancas (OR 0,90; IC 95% 0,85-0,94). Semelhante à pediatria, faixas etárias mais avançadas e residir nas regiões Norte e Nordeste também foram fator de risco. O diagnóstico de COVID-19 aumentou o risco

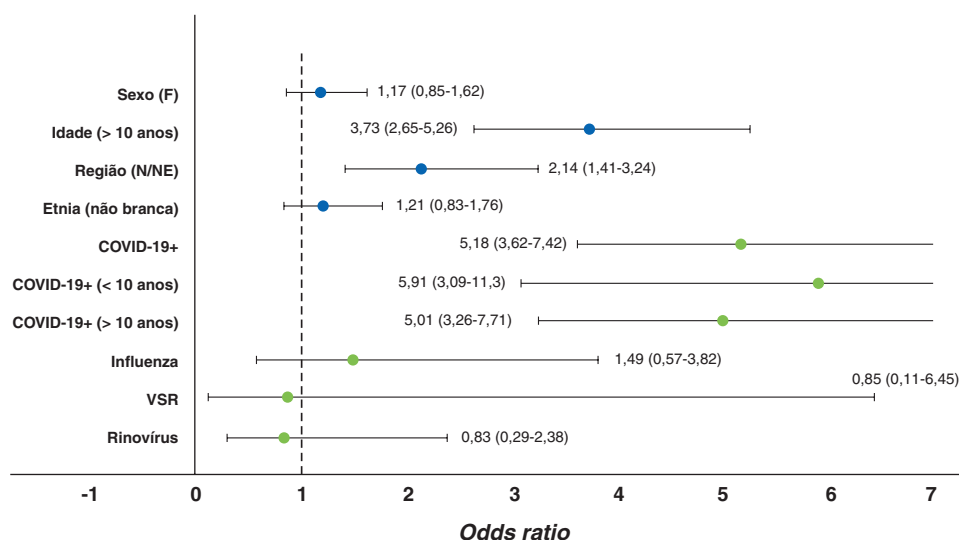
Tabela 2

Características sociodemográficas, agentes etiológicos e desfechos de adultos (≥ 20 anos) com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil entre 2020 e 2022

Características	Categorias	Geral (N = 69.390) N (%)	Óbitos (N = 16.284) N (%)	p
Região	Norte/Nordeste	10.949 (15,8)	3.121 (19,2)	< 0,001
Sexo	Masculino	26.369 (38)	6.427 (39,5)	< 0,001
Etnia	Não branco	25.228 (43,7)	6.095 (43,6)	0,771
Idade	20-40 anos	15.050 (21,7)	1.511 (9,3)	< 0,001
	40-60 anos	22.532 (32,5)	4.265 (26,2)	
	> 60 anos	31.765 (45,8)	10.500 (64,5)	
Coleta de amostra	Coletada	65.942 (95)	15.513 (95,3)	0,028
Agente etiológico	Isolado	34.856 (50,2)	10.645 (65,4)	< 0,001
SARS-CoV-2	Positivo	33.640 (48,5)	10.478 (64,3)	< 0,001
Rinovírus	Positivo	192 (0,3)	14 (0,1)	< 0,001
Influenza	Positivo	908 (1,3)	139 (0,8)	< 0,001
VSR	Positivo	118 (0,2)	12 (0,1)	0,001
UTI	Sim	21.910 (33,4)	9.993 (65,6)	< 0,001
Ventilação invasiva	Sim	11.439 (18,2)	7.810 (52,5)	< 0,001

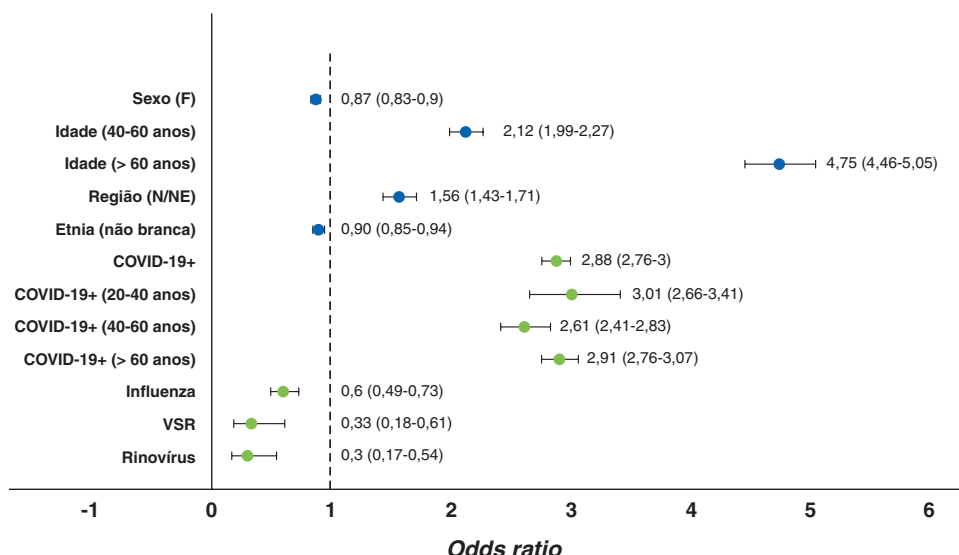
Valores de p resultados de teste Qui-quadrado.

VSR: vírus sincicial respiratório, UTI: unidade de terapia intensiva.


Figura 2

Fatores demográficos e etiológicos relacionados à mortalidade entre crianças e adolescentes com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil entre 2020-2022

Resultado de modelos lineares generalizados mistos, assumindo hospital de internação como efeito aleatório. Fatores demográficos com ajuste entre si (exceto etnia). Etnia ajustada por sexo e grupo etário. Fatores etiológicos virais ajustados por região e grupo etário. Resultados em *odds-ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança. VSR: vírus sincicial respiratório.


Figura 3

Fatores demográficos e etiológicos relacionados à mortalidade entre adultos com asma internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil entre 2020-2022

Resultado de modelos lineares generalizados mistos, assumindo hospital de internação como efeito aleatório. Fatores demográficos com ajuste entre si (exceto etnia). Fatores etiológicos virais e etnia ajustados por sexo, região e grupo etário. Resultados em *odds-ratio* seguido pelo intervalo de confiança de 95% entre parênteses. Barras representam o intervalo de confiança. VSR: vírus sincicial respiratório.

de óbito em quase 3 vezes (OR 3,01; IC 95% 2,66-3,41), associação que se manteve na desagregação por faixa etária. De maneira oposta, o isolamento de Influenza, VSR ou rinovírus foi um fator protetor.

Discussão

Este é, até o momento, o maior estudo nacional abordando epidemiologia, etiologia e fatores de risco para óbito em pacientes com asma internados por SRAG. A partir de um banco de dados populacional, incluímos um grande número de pacientes para mostrar como essas internações se distribuem no país e o impacto da região de residência, do sexo e da faixa etária no desfecho óbito. Avaliamos também a etiologia da SRAG, a partir do isolamento viral dos principais vírus respiratórios, demonstrando o protagonismo da COVID-19 no período analisado e o impacto do vírus SARS-CoV-2 na mortalidade dos pacientes. Considerando que a asma tem fenótipos predominantes diferentes em diferentes faixas etárias, nossos resultados foram reportados de maneira separada entre CeA e adultos, sendo de interesse tanto para pediatras quanto para clínicos. Nossos resultados apontam um quadro complexo e ajudam a compreender melhor a interação do antecedente de asma com os quadros infecciosos agudos, no contexto de evolução epidemiológica dinâmica que caracterizou a pandemia da COVID-19.

É importante considerar que apesar de ser um estudo focado no paciente com asma, os critérios de internação e inclusão no banco de dados não foram baseados em exacerbação da doença, e sim na presença dos critérios de SRAG. Apesar de frequentemente haver uma sobreposição entre as entidades, com o quadro infeccioso desencadeando a exacerbação da asma, não é possível afirmar que todos os pacientes tiveram piora de parâmetros funcionais respiratórios e/ou broncoespasmo. Dessa forma, o quadro infeccioso e o agente etiológico ganham protagonismo na evolução e desfecho do paciente. É sabido que pacientes com asma em geral têm piores desfechos nas infecções respiratórias^{15,16}, mas essa tendência curiosamente não foi demonstrada na COVID-19^{10,11,17}. Na nossa amostra, houve uma predominância do isolamento do SARS-CoV-2, mostrando que essa infecção foi a dominante no período estudado. Assim, os desfechos dos pacientes estão intimamente ligados aos desfechos da COVID-19 nesses grupos.

As análises mostraram uma mortalidade crescente à medida que a faixa etária avança nos pacientes

com asma internados por SRAG, em ambas as faixas etárias. É marcante a diferença de mortalidade entre CeA e adultos, que chega a ser de 55 vezes na comparação entre os extremos etários. Esse comportamento é esperado, uma vez que já foi demonstrado que pacientes mais velhos morrem mais por asma, como demonstram estudos epidemiológicos realizados no país a partir dos sistemas de registro de mortalidade do SUS^{18,19}. Também já foi demonstrado que o avanço da faixa etária é fator de risco para mortalidade por COVID-19, a infecção predominante na população estudada, tanto entre CeA quanto entre adultos^{17,20}. Dessa forma, não é surpresa que a idade também tenha sido fator de risco para morte na população estudada.

O Brasil é um país continental, com uma enorme variabilidade no acesso a serviços de saúde e desigualdades socioeconômicas profundas. Nossos dados mostram uma maior mortalidade entre pacientes residentes nas regiões Norte e Nordeste, em ambas as faixas etárias, e com ajuste por sexo e faixa etária. Essa desigualdade provavelmente reflete a dificuldade de acesso e as piores condições de saúde que os moradores das regiões Norte e Nordeste enfrentam. Os determinantes sociais da saúde estão intimamente relacionados à prevalência e aos desfechos da asma. Um grande estudo populacional americano, incluindo mais de 1.500.000 crianças e adolescentes com asma, mostrou uma associação significativa entre morar em regiões mais pobres e tanto visitas ao pronto-socorro quanto hospitalizações por asma (OR 1,06 IC 95% 1,01-1,12 e OR 1,1 IC 95% 1,03-1,17 respectivamente, em modelos ajustados)²¹. De maneira análoga, fatores socioeconômicos também se relacionam a piores desfechos da COVID-19, como demonstrado por dois estudos brasileiros que abordam a temática. O primeiro incluiu 5.857 crianças e adolescentes com COVID-19 e mostrou que morar em cidades mais desenvolvidas reduziu em quase 75% a chance de mortalidade pela doença¹⁷. Já o segundo focou na população adulta, incluindo 228.196 pacientes hospitalizados pela doença, e mostrando que morar nas regiões Norte e Nordeste do país mais que dobrou a chance de morte (OR 2,76 e 2,05 respectivamente)²².

As relações entre asma e infecção viral são complexas e se apresentam de maneiras diferentes ao longo da vida. Nos primeiros anos, a grande maioria dos episódios de sibilância é no contexto de uma infecção viral, especialmente por VSR e rinovírus²³.

Este último já foi reconhecido como um importante fator de risco para a evolução para asma²⁴. Em pacientes já com o diagnóstico estabelecido de asma, infecções virais estão entre os desencadeantes mais frequentes de crises, com predominância do rinovírus como agente etiológico^{24,25}. Apesar de altas taxas de pesquisa etiológica, nosso estudo mostrou uma baixa taxa de positividade, especialmente em crianças. Esse resultado pode estar associado ao fato de a maior parte das pesquisas etiológicas no período provavelmente corresponderem à pesquisa do SARS-CoV-2, um agente menos importante na faixa etária pediátrica quando comparados aos adultos, população na qual demonstramos uma proporção bem maior de positividade.

As principais limitações deste estudo são inerentes ao fato de utilizar um banco de dados secundário, de modo que há vieses importantes a serem considerados. Primeiro, o diagnóstico de asma foi baseado no reporte do paciente ou do familiar, com o crivo do profissional que preencheu a ficha de notificação, não havendo uma abordagem comprobatória padronizada. Essa abordagem de autorreporte é comum em grandes estudos epidemiológicos, e já foi demonstrado que a dependência do diagnóstico médico pode subestimar a prevalência de asma na população¹. Além disso, não há garantia de que todos os casos de SRAG tenham sido reportados, e pode ter havido uma seleção para casos mais graves, enviesando a proporção de desfechos negativos na população estudada.

Nas análises multivariadas, os efeitos dos agentes etiológicos compararam pacientes com o agente positivo com aqueles sem o agente positivo, sem levar em conta se realizaram a testagem ou não. Essa abordagem conservadora pode ter subestimado o tamanho dos efeitos, uma vez que nem todos os pacientes não testados eram de fato negativos. Pode haver também um viés de seleção para testagem de agentes, com maior probabilidade de testagem em pacientes mais graves. Além disso, a disponibilidade de testagem também é diferente entre os agentes: enquanto há uma maior disponibilidade de testes para COVID-19, a testagem para VSR e rinovírus depende de exames mais avançados e não tão facilmente disponíveis, o que tem impacto sobre as porcentagens de detecção apresentadas. Dessa forma, as proporções de diagnóstico etiológico devem ser interpretadas à luz dessas limitações.

Mais que 17% das internações incluídas não tinham registro étnico, e essa perda de dados foi

proporcionalmente maior na macrorregião Norte que na Sul (21,5% vs. 16,5%, $p < 0,001$). Uma vez que os pacientes sem dados étnicos foram excluídos das análises do efeito da etnia na mortalidade, uma proporção maior de pacientes da macrorregião Norte foi excluída. Considerando que morar na macrorregião Norte representou fator de risco para mortalidade em ambas as faixas etárias, o efeito protetor da etnia entre os adultos pode ter sido uma superestimação e resultado de um viés.

Esta análise nacional de internações em pacientes com asma evidenciou vulnerabilidades demográficas, com maior mortalidade nas regiões Norte-Nordeste, entre adolescentes na faixa etária CeA e entre idosos nos adultos. Além disso, destaca-se o protagonismo da COVID-19 entre as infecções associadas à mortalidade. Dessa forma, medidas populacionais devem ser direcionadas aos grupos de maior risco para a proteção da população asmática.

Referências

1. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):114-25.
2. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalence of asthma medical diagnosis among Brazilian adults: National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(2):204-13.
3. Bezerra de Menezes M, Ponte EV, Bertagni Mingotti CF, Carvalho Pinto RM, Bagatin E, Bião Lima V, et al. Provision of inhaled corticosteroids is associated with decrease in hospital admissions in Brazil: A longitudinal nationwide study. *Respir Med*. 2020;166:105950.
4. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res*. 2023;24(1):1-13.
5. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3(1):1-11.
6. Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonatto M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, et al. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community. *J Glob Health*. 2021;11:1-5.
7. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1305-9.
8. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):56-66.
9. Sousa BLA, Carneiro-Sampaio MMS. The double-edged sword: COVID-19 pandemic-related delay in immune maturation in young children. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100239.

10. Zhang J jin, Dong X, Liu G hui, Gao Y dong. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):90-107.
11. Sunjaya AP, Allida SM, Tanna GL Di, Jenkins CR. Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2022;59(3).
12. Ministério da Saúde. Saiba como é feita a definição de casos suspeitos de Covid-19 no Brasil [site na internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/artigos/definicao-e-casos-suspeitos>.
13. World Health Organization. Adolescent health [site na internet]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1.
14. Marra V, Baqui P, Bica I, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1018-e1026.
15. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002;359(9309):831-4.
16. Schwarze J, Openshaw P, Jha A, Del Giacco SR, Firinu D, Tsilochristou O, et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy*. 2018;73(6):1151-81.
17. Sousa BLA, Brentani A, Costa Ribeiro CC, Dolhnikoff M, Grisi SJFE, Ferrer APS, et al. Non-communicable diseases, sociodemographic vulnerability and the risk of mortality in hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 2021;11(9):e050724.
18. Pitchon RR, Alvim CG, Andrade CR de, Lasmar LM de LBF, Cruz AA, Reis AP. Asthma mortality in children and adolescents of Brazil over a 20-year period. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(4):432-8.
19. Brito T de S, Luiz RR, Lapa E Silva JR, Campos H da S. Asthma mortality in Brazil, 1980-2012: A regional perspective. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):354-60.
20. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1-28.
21. Keet CA, Matsui EC, McCormack MC, Peng RD. Urban residence, neighborhood poverty, race/ethnicity, and asthma morbidity among children on Medicaid. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):822-7.
22. Peres IT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Dantas LF, Antunes BBP, et al. Sociodemographic factors associated with COVID-19 in-hospital mortality in Brazil. *Public Health*. 2021;192:15-20.
23. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62-72.
24. Mikhail I, Grayson MH. Asthma and viral infections: An intricate relationship. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(4):352.
25. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):61-74.

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

Correspondência:
 Braian Lucas Aguiar Sousa
 E-mail: braianlucas@gmail.com

Principais agentes sensibilizantes na dermatite de contato alérgica em pacientes de um hospital da região oeste de Santa Catarina

Main sensitizing agents involved in allergic contact dermatitis in patients of a hospital in western Santa Catarina, Brazil

Leda das Neves Almeida Sandrin¹, Alana Olga De Avila¹, Renata Ferronato Conrado¹, Samuel Spiegelberg Züge¹

RESUMO

Introdução: A dermatite de contato alérgica (DCA) corresponde a 20% dos casos de dermatite de contato, sendo recorrente em doenças ocupacionais e causa frequente de procura por profissionais dermatologistas e alergistas. **Objetivo:** Identificar os principais agentes sensibilizantes na dermatite de contato alérgica em um centro especializado em alergia do oeste de Santa Catarina.

Metodologia: Trata-se de um estudo do tipo retrospectivo, descritivo, quantitativo e observacional, no qual se realizou a análise por meio de prontuários médicos de 394 pacientes que realizaram o teste de contato por dermatite de contato alérgica no período de 2018 a julho de 2020 no serviço de referência do oeste de Santa Catarina. Os agentes sensibilizantes avaliados no teste de contato foram conforme as baterias padrão (bateria padrão brasileira, bateria de cosméticos e higiene e bateria regional da América Latina). Foram realizadas análises de frequência para as variáveis qualitativas e avaliação da prevalência dos principais agentes sensibilizantes. Além disso, foram relacionados os principais agentes com as variáveis sexo e idade por meio do teste de Qui-quadrado de Pearson. **Resultados:** Os agentes sensibilizantes mais prevalentes foram: níquel (33,5%), PPD mix (23,2%), perfume mix (22,4%), fragrância mix (22,0%) e cobalto (18,9%). As substâncias mais prevalentes foram o níquel e o PPD mix, que são agentes sensibilizantes usados amplamente no cotidiano dos pacientes. **Conclusão:** A identificação dos alérgenos através do *patch test* possibilita aos pacientes a oportunidade de amenizarem a DCA provocada pelos agentes sensibilizantes encontrados.

Descritores: Alérgeno, alergia e imunologia, eczema, hipersensibilidade.

ABSTRACT

Introduction: Allergic contact dermatitis (ACD) corresponds to 20% of contact dermatitis cases, being the most common type of occupational skin disease and a common cause of consultation with a dermatologist or allergist. **Objective:** To identify the main sensitizing agents involved in ACD at a specialized allergy center in western Santa Catarina, a state in the south of Brazil. **Methodology:** This retrospective, descriptive, quantitative, and observational study involved the review of medical records of all patients who underwent patch testing for ACD from 2018 to July 2020 in the allergy center. The sensitizing agents evaluated in the patch test followed the standard patch series (including the standard Brazilian patch series, cosmetic series, and regional Latin America series). Frequency analyses were performed for qualitative variables and to assess the prevalence of the main sensitizing agents. In addition, the main agents were correlated with sex and age variables using Pearson's chi-square test. **Results:** The most prevalent sensitizing agents were nickel sulfate (33.5%), PPD mix (23.2%), perfume mix (22.4%), fragrance mix (22.0%), and cobalt chloride (18.9%). The most prevalent substances were nickel sulfate and PPD mix, which are widely used in patients' daily lives. **Conclusion:** The identification of allergens via patch testing provides patients with an opportunity to reduce ACD caused by the sensitizing agents identified.

Keywords: Allergen, allergy and immunology, eczema, hypersensitivity.

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

Submetido em: 30/03/2022, aceito em: 12/11/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):385-94.

Introdução

O eczema de contato ocorre pela exposição da pele a um alérgeno capaz de provocar irritação ou alergia por meio de uma reação inflamatória¹. A dermatite de contato (DC) representa 90% da totalidade de doença cutânea ocupacional, sendo a causa mais frequente dessa doença². O eczema de contato se subdivide em dermatite de contato alérgica (DCA) e em dermatite de contato irritativa (DCI), sendo elas classificadas de acordo com o agente sensibilizante³. A DCI representa a maior parte dos casos de DC, cerca de 80%, enquanto a DCA ocorre em apenas 20% dos casos³.

A DCA é uma doença que ocorre devido à reação de Hipersensibilidade tipo IV de Gel e Coombs contra antígenos exógenos⁴. De acordo com Brar⁵, há um período de sensibilização em que células T efectoras são produzidas pelo organismo, fazendo com que ocorra na segunda exposição ao agente sensibilizante uma reação eczematosa, 24 a 36 horas após a exposição, mediada pelos linfócitos T de memória.

A dermatite de contato alérgica pode se apresentar como lesões localizadas, sendo mais comuns nas mãos e na face ou ser disseminada. Durante o exame físico do paciente, a DCA pode ser encontrada em estado agudo ou crônico, sendo que o primeiro normalmente se apresenta como uma lesão de dermatite eritematosa, eczematosa ou com a presença de vesículas, e o segundo como uma liquenificação, na qual pode haver fissuras e escamas⁶. Ainda, podem ser encontrados clinicamente, sinais e sintomas como eritema, pápulas, prurido, secreção e vesículas⁵. Os locais mais comuns de acometimento da DCA são as mãos, face, pálpebras, tronco, lábios, braço e couro cabeludo⁷. As mãos são o local mais frequente de acometimento de dermatite de contato, sendo o níquel, o cobalto, as fragrâncias e os aditivos de borracha os alérgenos mais implicados⁸.

Os alérgenos são identificados através do padrão ouro para o diagnóstico de DCA, que é o *patch test*⁵. No estudo de Shane e cols., os principais alérgenos sensibilizantes encontrados no *patch test* foram o bálsamo-do-peru, o cobalto, o cromo, o formaldeído, as misturas de fragrâncias, o níquel, o quaternium e o timerosal⁹.

A DCA é uma queixa prevalente no consultório de especialistas nas áreas de alergia e dermatologia¹⁰. Ainda, ressalta-se que estudos demonstrando a epidemiologia da dermatite de contato são raros

no Brasil, pois, mesmo no caso de dermatites de contato ocupacionais que têm notificação obrigatória, os dados não podem ser considerados fidedignos pela grande subnotificação¹¹. Essa falha ocorre pelos trabalhadores não procurarem atendimento médico e pelo medo de perderem o emprego¹².

A DC ocupacional pode causar o afastamento e a demissão do trabalhador, sendo que sua prevalência é considerada entre 6,7% e 10,6%¹³. Além disso, a DCA pode influenciar nas atividades laborais e diárias, visto que pode causar eritema, bolhas, pústulas, hemorragia, crostas, escamas e erosões¹⁴, além de erupção e prurido intenso¹. Portanto, os pacientes que desenvolvem DCA têm prejuízos em relação ao seu bem-estar, e podem ficar longos períodos afastados do trabalho pelo eczema, impactando de forma significativa socioeconomicamente².

Assim, considerando que ainda são poucos os estudos sobre a epidemiologia da dermatite de contato no Brasil, esta pesquisa representa uma contribuição para que os profissionais da saúde questionem os pacientes que trabalham com alto risco de contato com agentes sensibilizantes, mesmo que sem queixas, para que as notificações se tornem mais confiáveis.

Esse estudo tem como objetivo central identificar os principais agentes sensibilizantes na dermatite de contato alérgica em pacientes de um hospital da região oeste de Santa Catarina. Além disso, busca-se analisar os principais agentes sensibilizantes de acordo com a faixa etária, a fim de comparar a existência da DCA em diferentes idades, bem como a prevalência dos agentes de acordo com o sexo dos pacientes.

Material e métodos

Trata-se de um estudo do tipo retrospectivo, descritivo, quantitativo e observacional.

Na pesquisa, foram analisados prontuários médicos de todos os pacientes que realizaram o teste de contato por dermatite de contato alérgica no período de 2018 a julho de 2020. A população de estudo foi estimada em 1.500 prontuários de pacientes, entretanto apenas 394 prontuários se enquadraram nos requisitos da pesquisa. O estudo foi realizado em um hospital da região oeste de Santa Catarina e apresentou como fator de exclusão os dados de caracterização que não estavam inclusos nos prontuários – idade, sexo, localização e tempo de duração da lesão.

A coleta de dados foi realizada por meio da pesquisa pela Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID), de números L20, L22 e L232 no sistema do serviço.

Os dados que foram coletados nos prontuários médicos dos pacientes são: data de nascimento, sexo, raça, procedência, medicamentos que o paciente faz uso, profissão/ocupação, peso, altura, localização e tempo de duração da lesão, fatores de risco para DCA (dermatite atópica), os agentes sensibilizantes testados no teste de contato conforme as baterias padrão (bateria padrão brasileira, bateria de cosméticos e higiene e bateria regional da América Latina) e seus respectivos resultados. Além disso, foram coletados os resultados dos testes de contato para produtos específicos e/ou dos exames de biópsia.

Os critérios utilizados para a leitura dos resultados dos testes das baterias padrão foram os indicados pelo *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) por meio das cruzes: (-) negativo, que representa a intensidade 1 da Tabela 1; (+) discreto eritema com algumas pápulas (intensidade 2); (++) eritema, pápulas e vesículas (intensidade 3); (+++) intenso eritema, pápulas e vesículas confluentes (intensidade 4).

Os dados foram coletados diretamente no *software* Epi Info 7.0. As análises estatísticas do estudo foram realizadas no *software* PASW Statistics® (Predictive Analytics Software, da SPSS Inc., Chicago – USA) versão 20.0 para Windows. Foram realizadas análises de frequência para as variáveis qualitativas e avaliação da prevalência dos principais agentes sensibilizantes. Além disso, foram relacionados os principais agentes com as variáveis sexo e idade por meio do teste de Qui-quadrado de Pearson. Destaca-se que para a análise dos testes estatísticos utilizou-se o nível de significância de 5%.

Salienta-se que foram seguidos os preceitos éticos da Resolução 466/2012, sendo aprovado em agosto de 2020 pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos – CEP/Unochapecó, segundo parecer 4.232.567.

Resultados

Foram identificados 394 prontuários de pacientes que foram submetidos ao *patch test* para agentes sensibilizantes das baterias padrão brasileira, regional da América Latina e de cosméticos e higiene. Entre os pacientes estudados, destaca-se que a maioria foi do sexo feminino (71,6%), raça branca (97,2%),

seguida pela parda (2,0%), amarela (0,5%) e a não identificada (0,3%).

A faixa etária de maior prevalência de sensibilidade aos alérgenos foi entre 25 e 48 anos de idade (45,9%), seguido por zero aos 12 anos (15,2%), 13 aos 24 anos (13,7%), e 49 aos 90 anos (25,1%).

A partir dos resultados obtidos, foram selecionados os agentes sensibilizantes de maior prevalência considerados como reagentes no *patch test*: níquel (33,5%), PPD mix 0,4% (23,2%), perfume mix 7% (22,4%), fragrância mix 14% (22,0%), cobalto 1% (18,9%), trietanolamina 2,5% (17,3%), cromo 0,5% (15,9%), kathon CG 0,5% (15,6%), parafenilenodiamina 1% (15,4%), e galato de octila 0,35% (13,9%) (Tabela 1).

Ao relacionar os principais agentes sensibilizantes com o sexo do paciente, foi possível identificar que apenas o níquel obteve significância ($p = 0,000$). Assim, o sexo feminino apresentou maior prevalência de testar positivo para o níquel do que o sexo masculino (Tabela 2).

Na relação entre os dez principais agentes sensibilizantes e a idade os agentes cobalto, parafenilenodiamina, perfume mix e PPD mix apresentaram significância ($p < 0,05$). Dentre os principais agentes sensibilizantes, o galato de octila esteve prevalente em todas as faixas etárias, sendo que dos 0 aos 12 anos, inclui-se o PPD mix e dos 49 anos de idade ou mais, a fragrância mix (Tabela 3).

Discussão

Observou-se neste estudo que o agente mais prevalente foi o níquel 5% (33,5%), seguido de PPD mix 0,4% (23,2%), perfume mix 7% (22,4%), fragrância mix 14% (22,0%), cobalto 1% (18,9%), trietanolamina 2,5% (17,3%), cromo 0,5% (15,9%), kathon CG 0,5% (15,6%), parafenilenodiamina 1% (15,4%), e galato de octila 0,35% (13,9%).

Em uma pesquisa realizada por Boyvat e Yildizhan¹⁵ com os resultados do *patch test* na Turquia, os agentes sensibilizantes principais encontrados foram: níquel (19,6%), cromo (6,5%), cobalto (6%), resina *Myroxylon pereirae* (bálsamo-do-peru) (5%) e parafenilenodiamina (3,7%). Desta forma, revela-se que dos 5 agentes encontrados neste estudo, 4 deles estão contidos como prevalentes na pesquisa atual.

Já em estudo realizado entre 2002 e 2007, com 2.076 pacientes com a série de baterias de base da

Tabela 1

Agentes sensibilizantes da bateria padrão brasileira, da bateria de cosméticos e higiene e da bateria regional da América Latina

Agente sensibilizante	Não reagente n (%)	Reagente n (%)	Intensidade da reação n (%)				Pr
			1	2	3	4	
Antraquinona (n = 291)	286 (98,3)	5 (1,7)	3 (1,0)	2 (20,7)	–	–	1,7
Bálsamo-do-peru (n = 299)	282 (94,3)	17 (5,7)	8 (2,7)	6 (2,0)	3 (1,0)	–	5,7
Benzocaína 5% (n = 290)	271 (93,4)	19 (6,6)	9 (3,1)	8 (2,8)	2 (0,7)	–	6,5
Cromo 0,5% (n = 327)	275 (84,1)	52 (15,9)	31 (9,5)	21 (6,4)	–	–	15,9
Butilfenol para-terciário 1% (n = 293)	283 (96,6)	10 (3,4)	7 (2,4)	3 (1,0)	–	–	3,4
Carba mix 3% (n = 299)	274 (91,6)	25 (8,4)	8 (2,7)	12 (4,0)	5 (1,7)	–	8,3
Níquel 5% (n = 340)	226 (66,5)	114 (33,5)	22 (6,5)	32 (9,4)	49 (14,4)	11 (3,2)	33,5
Cobalto 1% (n = 296)	241 (81,4)	55 (18,6)	22 (7,4)	23 (7,8)	9 (3,0)	1 (0,3)	18,9
Terebentina 10% (n = 291)	275 (94,5)	16 (5,5)	7 (2,4)	7 (2,4)	2 (0,7)	–	5,5
Colofônia 20% (n = 314)	299 (95,2)	15 (4,8)	3 (1,0)	7 (2,2)	5 (1,6)	–	4,7
Thimerosal 0,05% (n = 297)	262 (88,2)	35 (11,8)	6 (2,0)	10 (3,4)	17 (5,7)	2 (0,7)	11,8
Etilenodiamina 1% (n = 297)	292 (98,4)	5 (1,6)	4 (1,3)	1 (0,3)	–	–	1,7
Tiuram mix (n = 318)	305 (96,0)	13 (4,0)	2 (0,6)	8 (2,5)	3 (0,9)	–	4,1
Formaldeído 1% (n = 308)	296 (96,1)	12 (3,9)	7 (2,3)	4 (1,3)	1 (0,3)	–	3,9
Hidroquinona 1% (n = 293)	268 (91,5)	25 (8,5)	12 (4,1)	9 (3,1)	3 (1,0)	1 (0,3)	8,5
Irgasan 1% (n = 296)	285 (96,3)	11 (3,7)	5 (1,7)	3 (1,0)	3 (1,0)	–	3,7
Kathon CG 0,5% (n = 319)	269 (84,3)	50 (15,7)	12 (3,8)	15 (4,7)	15 (4,7)	8 (2,5)	15,6
Lanolina 30% (n = 304)	294 (96,7)	10 (3,3)	6 (2,0)	1 (0,3)	3 (1,0)	–	3,3
Mercapto mix 2% (n = 307)	293 (95,4)	14 (4,6)	9 (2,9)	4 (1,3)	–	1 (0,3)	4,5
Neomicina 20% (n = 320)	289 (90,4)	31 (9,6)	11 (3,4)	10 (3,1)	10 (3,1)	–	9,7
Nitrofurazona 1% (n = 293)	284 (97,0)	9 (3,0)	6 (2,0)	2 (0,7)	1 (0,3)	–	3,1
Paraben mix (n = 321)	311 (97,0)	10 (3,0)	4 (1,2)	2 (0,6)	4 (1,2)	–	3,1
Parafenilenodiamina 1% (n = 330)	279 (84,6)	51 (15,4)	15 (4,5)	16 (4,8)	17 (5,2)	3 (0,9)	15,4
Perfume mix 7% (n = 317)	246 (77,6)	71 (22,3)	26 (8,2)	29 (9,1)	15 (4,7)	1 (0,3)	22,4
PPD mix 0,4% (n = 293)	225 (76,8)	68 (23,2)	32 (10,9)	27 (9,2)	9 (3,1)	–	23,2
Prometazina 1% (n = 294)	280 (95,3)	14 (4,7)	8 (2,7)	3 (1,0)	3 (1,0)	–	4,7
Propilenoglicol 2% (n = 294)	287 (97,7)	7 (2,3)	5 (1,7)	1 (0,3)	1 (0,3)	–	2,4
Quartenium 15% (n = 296)	279 (94,2)	17 (5,8)	7 (2,4)	7 (2,4)	3 (1,0)	–	5,7
Quinolina mix (n = 290)	281 (96,9)	9 (3,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	2 (0,7)	–	3,1
Resina-epóxi 1% (n = 297)	285 (96,0)	12 (4,0)	6 (2,0)	3 (1,0)	3 (1,0)	–	4,0
Amerchol L-101 (n = 291)	284 (97,6)	7 (2,4)	2 (0,7)	4 (1,1)	1 (0,3)	–	2,4
Resina tonsilamina formaldeído (n = 328)	304 (92,8)	24 (7,2)	10 (3,0)	9 (2,7)	4 (1,2)	1 (0,3)	7,3
BHT (butil hidroxi-tolueno) 2% (n = 294)	288 (97,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	2 (0,7)	–	–	2,0
Trietanolamina 2,5% (n = 299)	247 (82,5)	52 (17,5)	25 (8,4)	22 (7,4)	5 (1,7)	–	17,3
Bronopol 0,5% (n = 297)	282 (95,0)	15 (5,0)	10 (3,4)	3 (1,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	5,0
Ácido sórbico 0,5% (n = 292)	287 (98,3)	5 (1,7)	4 (1,4)	1 (0,3)	–	–	1,7
Cloracetamida 0,2% (n = 290)	285 (98,3)	5 (1,7)	3 (1,0)	2 (0,7)	–	–	1,7
Dietanolamida de ácido graxo de coco 0,5% (n = 293)	276 (94,2)	17 (5,8)	7 (2,4)	7 (2,4)	3 (1,0)	–	5,8

Pr = prevalência dos reagentes positivos na população.

Intensidade 1 = nenhuma cruz na leitura dos resultados pela ICDRG. Intensidade 2 = (+) discreto eritema com algumas pápulas pela ICDRG.

Intensidade 3 = (++) eritema, pápulas e vesículas pela ICDRG. Intensidade 4 = (+++) intenso eritema, pápulas e vesículas confluentes pela ICDRG.

Tabela 1 (continuação)

Agentes sensibilizantes da bateria padrão brasileira, da bateria de cosméticos e higiene e da bateria regional da América Latina

Agente sensibilizante	Não reagente n (%)	Reagente n (%)	Intensidade da reação n (%)				Pr
			1	2	3	4	
Clorexidina 0,5% (n = 295)	286 (97,0)	9 (3,0)	5 (1,7)	–	3 (1,0)	1 (0,3)	3,0
Tioglicato de amônio 2,5% (n = 292)	284 (97,2)	8 (2,8)	4 (1,4)	2 (0,7)	2 (0,7)	–	2,7
Germall 115 2% (n = 294)	292 (99,3)	2 (0,7)	2 (0,7)	–	–	–	0,7
Azul disperse 124 0,50% (n = 196)	170 (86,7)	26 (13,3)	15 (7,7)	9 (4,6)	2 (1,0)	–	13,2
Caina mix 10% (n = 180)	172 (95,6)	8 (4,4)	4 (2,2)	4 (2,2)	–	–	4,4
Paládio 2% (n = 179)	161 (89,9)	18 (10,0)	5 (2,8)	8 (4,5)	5 (2,8)	–	10,0
Diazolidinil ureia 2% (n = 179)	175 (97,7)	4 (2,3)	3 (1,7)	1 (0,6)	–	–	2,2
Dialquil tiourea mix 1% (n = 179)	175 (97,8)	4 (2,2)	2 (1,1)	2 (1,1)	–	–	2,2
Fragrância mix 14% (n = 219)	171 (78,1)	48 (21,9)	19 (8,7)	12 (5,5)	17 (7,8)	–	22,0
Galato de octila 0,35% (n = 180)	155 (86,1)	25 (13,9)	17 (9,4)	6 (3,3)	2 (1,1)	–	13,9
Metilsotiazolinona 0,02% (n = 212)	187 (88,2)	25 (11,8)	6 (2,8)	9 (4,2)	9 (4,2)	1 (0,5)	11,8
Metildibromo glutaronitrilo 0,50% (n = 192)	176 (91,7)	16 (8,3)	4 (2,1)	9 (4,7)	3 (1,6)	–	8,3
Paraformaldeído 1% (n = 180)	166 (92,2)	14 (7,8)	7 (3,9)	6 (3,3)	1 (0,6)	–	7,7

Pr = prevalência dos reagentes positivos na população.

Intensidade 1 = nenhuma cruz na leitura dos resultados pela ICDRG. Intensidade 2 = (+) discreto eritema com algumas pápulas pela ICDRG.

Intensidade 3 = (++) eritema, pápulas e vesículas pela ICDRG. Intensidade 4 = (+++) intenso eritema, pápulas e vesículas confluentes pela ICDRG.

Sociedade Britânica de Dermatite de Contato, foi encontrado níquel, mistura de fragrâncias (FM) I, *Myroxylon pereirae*, cobalto, colofônio, p-fenilenodiamina (PPD), neomicina, mistura de tiuram, mistura de carba e mistura de fragrâncias II¹⁶. A maior prevalência do níquel encontrado neste estudo, de 33,5%, corrobora a literatura científica. Em estudo realizado com pacientes de 13 centros na América do Norte, o níquel apareceu como o alérgeno mais detectado, com 17,5%¹⁷. Da mesma maneira, conforme Rubins³ entre os pacientes testados o níquel foi identificado como o alérgeno mais comum.

Além de ser o agente de maior prevalência, o níquel foi mais presente no sexo feminino (39,8%) e na faixa etária dos 25 aos 48 anos (37,1%). Em estudo realizado por Rubins³, constatou-se que o alérgeno mais prevalente causador de DCA foi o níquel no sexo feminino. Um dos motivos que justificam essa prevalência é o aumento da exposição de jovens do sexo feminino menores de 18 anos às joias e bijuterias³.

Ainda, conforme Rubins³, essa exposição precoce sensibiliza as crianças, fazendo com que ao entrarem em contato novamente com o níquel, provoquem a

dermatite de contato alérgica. Por conseguinte, os celulares também contêm metais, e hoje, o contato com essa tecnologia se inicia desde cedo, o que facilita a instalação da DCA.

Outros aspectos importantes a serem salientados, é que o níquel está envolvido em procedimentos cirúrgicos-ortopédicos. Conforme Nassau e Fonacier⁷, a sensibilização ao níquel aumentou após a artroplastia, visto que à medida que o metal se desgasta, íons livres são liberados e depositam-se ao redor do local da prótese. Os mesmos autores revelam que em alguns alimentos já pode ser encontrado níquel, em concentrações elevadas, como em chocolate, legumes, nozes, figos, manteiga de amendoim, pastas de chocolate e cereais matinais.

O PPD mix 0,4% é composto por 3N-fenil-N-isopropil-p-fenilenodiamina e N-N-difenil-p-fenilenodiamina, 0,2% cada¹⁸. No atual estudo obteve prevalência de 23,2%, sendo mais prevalente no sexo feminino (23,4%) e mais comum na faixa etária de zero a 12 anos (26,3%).

Em um estudo brasileiro, com 630 pacientes, dentre esses 69 com eczema de contato ocupacional, o

PPD mix 0,4% foi um dos principais alérgenos que apresentaram quadro clínico na dermatite de contato ocupacional¹⁸. Além disso, os mesmos autores citam que o PPD mix é utilizado principalmente como corante em produtos como tintas de cabelo, maquiagem, indústria têxtil e tatuagens de henna. Tais utilizações são mais comuns em mulheres, o que corrobora com o achado da pesquisa.

Os alérgenos perfume mix e fragrância mix são a junção de vários perfumes, sendo que eles apresentam componentes similares, por esse motivo a prevalência dos dois foram semelhantes, de 22,4% e 22,0%, respectivamente. Aponta-se que as duas fragrâncias foram testadas em números de pacientes diferentes, 317 no perfume mix e 219 na fragrância mix.

Tabela 2

Principais agentes sensibilizantes relacionados com o sexo

Agentes sensibilizantes	Sexo		p	Pr	
	Feminino n (%)	Masculino n (%)		F	M
Cromo 0,5%					
Reagente	36 (15,5)	16 (16,8)	0,766	15,5	16,8
Não Reagente	196 (84,5)	79 (83,2)			
Cobalto 1%					
Reagente	39 (18,1)	16 (19,8)	0,750	18,1	19,8
Não Reagente	176 (81,9)	65 (80,2)			
Fragrância mix 14%					
Reagente	30 (19,7)	18 (26,9)	0,240	19,7	26,9
Não reagente	122 (80,3)	49 (73,1)			
Galato de octila 0,35%					
Reagente	15 (11,8)	10 (18,9)	0,212	11,8	18,9
Não reagente	112 (88,2)	43 (81,1)			
Kathon CG 0,5%					
Reagente	40 (17,2)	10 (11,5)	0,209	17,2	11,5
Não reagente	192 (82,8)	77 (88,5)			
Parafenilenodiamina 1%					
Reagente	33 (14,0)	18 (19,1)	0,241	14,0	19,1
Não reagente	203 (86,0)	76 (80,9)			
Perfume mix 7%					
Reagente	51 (22,5)	20 (22,2)	0,962	22,5	22,2
Não reagente	176 (77,8)	70 (77,5)			
PPD mix 0,4%					
Reagente	50 (23,4)	18 (22,8)	0,917	23,4	22,8
Não reagente	164 (76,6)	61 (77,2)			
Níquel 5%					
Reagente	98 (39,8)	16 (17,0)	0,000	39,8	17,0
Não reagente	148 (60,2)	78 (83,0)			
Trietanolamina 2,5%					
Reagente	34 (15,5)	18 (22,5)	0,159	15,5	22,5
Não reagente	185 (84,5)	62 (77,5)			

Pr = prevalência dos reagentes positivos por sexo, feminino (F), masculino (M).

Tabela 3

Prevalência dos agentes sensibilizantes conforme a idade

Agente sensibilizante	Pacientes reagentes n (%)	Pacientes não reagentes n (%)	Prevalência	p
Cromo 0,5%				
0-12 anos	15 (28,9)	37 (71,1)	28,8	0,038
13-24 anos	7 (16,6)	35 (83,4)	16,6	
25-48 anos	21 (13,9)	131 (86,1)	13,8	
49 anos ou mais	9 (11,1)	72 (88,9)	11,1	
Cobalto 1%				
0-12 anos	8 (22,2)	28 (77,8)	22,2	0,040
13-24 anos	4 (10,0)	36 (90,0)	10	
25-48 anos	35 (24,2)	110 (75,8)	24,1	
49 anos ou mais	8 (10,6)	67 (89,3)	10,6	
Fragrância mix 14%				
0-12 anos	5 (14,2)	30 (85,8)	14,2	0,107
13-24 anos	3 (9,7)	28 (90,3)	9,67	
25-48 anos	24 (24,3)	75 (75,7)	24,2	
49 anos ou mais	16 (29,7)	38 (70,3)	29,6	
Galato de octila 0,35%				
0-12 anos	1 (5,9)	16 (94,1)	5,88	0,216
13-24 anos	1 (3,8)	26 (96,2)	3,70	
25-48 anos	16 (17,8)	74 (82,2)	17,7	
49 anos ou mais	7 (15,3)	39 (84,7)	15,2	
Kathon CG 0,5%				
0-12 anos	3 (12,5)	35 (87,5)	7,8	0,068
13-24 anos	12 (26,7)	33 (73,3)	26,6	
25-48 anos	20 (13,0)	134 (87,0)	12,9	
49 anos ou mais	15 (18,3)	67 (81,7)	18,2	
Parafenilenodiamina 1%				
0-12 anos	6 (16,3)	31 (83,7)	16,2	0,302
13-24 anos	5 (11,2)	40 (88,8)	11,1	
25-48 anos	21 (13,2)	138 (86,8)	13,2	
49 anos ou mais	19 (21,4)	70 (78,6)	21,3	
Perfume mix 7%				
0-12 anos	10 (26,4)	28 (73,6)	51,7	0,640
13-24 anos	7 (15,6)	38 (84,4)	27,8	
25-48 anos	34 (22,6)	117 (77,4)	34,8	
49 anos ou mais	20 (24,1)	63 (75,9)	33,3	
PPD mix 0,4%				
0-12 anos	21 (56,8)	16 (43,2)	26,3	0,000
13-24 anos	11 (26,9)	30 (73,1)	15,5	
25-48 anos	23 (16,2)	119 (83,8)	22,5	
49 anos ou mais	13 (17,8)	60 (82,2)	24	
Níquel 5%				
0-12 anos	16 (30,2)	37 (69,8)	30,1	0,358
13-24 anos	10 (23,3)	33 (76,7)	23,2	
25-48 anos	59 (37,1)	100 (62,9)	37,1	
49 anos ou mais	29 (34,2)	56 (65,8)	34,1	
Trietanolamina 2,5%				
0-12 anos	2 (5,4)	35 (94,6)	5,4	0,065
13-24 anos	9 (21,5)	33 (78,5)	21,4	
25-48 anos	32 (21,7)	116 (78,3)	21,6	
49 anos ou mais	9 (12,5)	63 (87,5)	12,5	

Além disso, os dois agentes sensibilizantes estão em baterias diferentes, fragrância mix é um alérgeno da bateria regional da América Latina, e o perfume mix da bateria padrão brasileira. Ainda, conforme os autores Geier e Brans¹⁹, está havendo uma diminuição na frequência de resultados positivos à fragrância mix II nos últimos anos.

Fragrância mix apresentou maior prevalência na faixa dos 49 anos ou mais (29,6%), o que está em consonância ao encontrado na revisão de Garg, McDonagh e Gawkrödger¹⁶, em que a alergia às fragrâncias aumentou com a faixa etária. Ainda conforme os autores, esse aumento pode ser devido à exposição cumulativa a produtos de higiene pessoal e ao aumento do uso de medicamentos ou a uma diminuição na função de barreira epidérmica, devido à idade.

No mesmo estudo de Garg, McDonagh e Gawkrödger¹⁶, que testou 2.076 pacientes com o *patch test* com a série de base da Sociedade Britânica de Dermatite de Contato, as mulheres predominaram em todas as faixas etárias de agentes sensibilizantes. Porém, no presente estudo, observou-se que a prevalência de fragrância mix é maior no sexo masculino (26,9%) frente ao sexo feminino (19,7%). Todavia, a prevalência de perfume mix é maior no sexo feminino (22,5%), contra 22,2% no sexo masculino.

As fragrâncias estão presentes em produtos de higiene pessoal, produtos de limpeza e aromaterapia²⁰. Ainda, conforme o autor, a taxa de reações alérgicas a fragrâncias vai de 0,7% a 2,6% na população em geral. Além disso, as fragrâncias e muitos ingredientes são segredos comerciais pela *Fair Packaging and Labeling Act*, o que justifica muitos produtos serem rotulados como hipoalergênicos ou sem perfumes, apresentarem essas fragrâncias na composição⁷. Segundo Rubens e cols., em seu estudo foi observado que a maioria das reações de DCA ocorreu após a exposição a fragrâncias, conservantes e tintura de cabelo; isso também pode explicar o aumento da incidência de DCA em mulheres³. Mesmo que as reações a fragrâncias sejam encontradas em mulheres mais velhas, crianças também costumam ser sensibilizadas por este agente. Isso acontece não apenas pela exposição da própria criança ao agente, mas também pelos produtos utilizados por seus pais²¹.

O cobalto 1% apresentou prevalência de 18,9%, sendo o segundo alérgeno metal mais encontrado. O alérgeno é mais prevalente nos pacientes com idades entre 25 e 48 anos (24,1%), portanto, os dois metais – cobalto e níquel – estão entre os principais

agentes sensibilizantes desta faixa etária. O cobalto 1% é encontrado em várias ligas dentais, tintas e colorantes componentes de porcelana e vidro³. Em relação ao sexo do paciente, os homens apresentaram uma prevalência de 19,8% e as mulheres de 18,1%, sendo que em um estudo multicêntrico realizado pelo *Swedish Contact Dermatitis Research Group* houve maior proporção de mulheres com teste positivo para o cobalto 1%²².

O alérgeno trietanolamina é um emulsificante de produtos cosméticos amplamente utilizado em protetores solares e hidratantes no Brasil, o qual obteve uma prevalência de 17,3%, sendo maior em homens e na faixa etária de 25 a 48 anos²³.

O cromo apresentou maior prevalência no sexo masculino (16,8%) e na faixa etária dos 0 aos 12 anos (28,8%), no entanto, a maior proporção dessa sensibilização ocorre em homens adultos e pode ser atribuída ao contato com cimento e o uso de calçados de couro²⁴.

O kathon CG obteve 15,6% de prevalência e também houve mais resultados positivos no sexo feminino (17,2%), a faixa etária que apresentou maior prevalência para o kathon foi entre 13 e 24 anos (26,6%). Em comparação com uma pesquisa brasileira, realizada em São Paulo, com 297 pacientes, o kathon CG obteve uma prevalência de 15,1%, acometendo predominantemente mulheres²⁵, assim, tais resultados estão de acordo com o encontrado na corrente pesquisa.

O kathon é formado pela combinação de metilisotiazolinona e metilcloroisotiazolinona⁵. Na década de 1970 o kathon CG, que é um conservante altamente eficaz, foi inserido no mercado, ocasionando uma epidemia global de DCA causada por este agente²⁶.

Além disso, os principais produtos em que o kathon é encontrado são em cosméticos, produtos de limpeza, produtos de cuidados pessoais, cola escolar e lenços umedecidos⁵. Provavelmente, as mulheres são mais acometidas pelo eczema de contato alérgico por esse alérgeno por usar no seu cotidiano mais os produtos onde ele está inserido do que os homens, indo ao encontro com o resultado desta pesquisa.

O agente parafenilenodiamina, que apresentou uma prevalência de 15,4%, é um componente em tintura de cabelo permanente, tatuagens temporárias de henna para escurecer a cor e diminuir o tempo de secagem, couro, peles, têxteis e produtos industriais de borracha⁷. No estudo, foi mais encontrado no sexo masculino (19,1%), podendo estar mais relacionado

à ocorrência de dermatite de contato ocupacional, conforme Nassau e Fonacier⁷, dado consoante com a faixa etária mais prevalente no atual estudo, que foi entre 49 anos ou mais.

Em um estudo no qual foram pesquisados os alérgenos mais prevalentes na queilite de contato alérgica, o galato de octila esteve em terceiro lugar²⁷. Este agente sensibilizante, que foi mais prevalente entre 25 a 48 anos e no sexo masculino, teve uma prevalência de 13,9%. Além disso, o galato de octila é encontrado como um antioxidante usado em cosméticos, medicamentos e pela indústria alimentícia²⁸.

Ao realizar este estudo foram identificadas algumas limitações, primeiramente pela escassez de pesquisas sobre essa temática, principalmente no Brasil. E outro fator limitador é a presença de inúmeros termos diferentes utilizados para o mesmo agente sensibilizante, o que dificulta encontrar literatura acerca desses produtos.

Evidencia-se que a atual pesquisa contribui para aumentar o acervo sobre os agentes sensibilizantes causadores da DCA, com caracterização de faixa etária e sexo, que poderão ser utilizados para embasar novas pesquisas e discussões.

Considerações finais

Os principais agentes sensibilizantes encontrados na população estudada foram níquel 5%, PPD mix 0,4%, perfume mix 7%, fragrância mix 14%, cobalto 1%, trietanolamina 2,5%, cromo 0,5%, kathon CG 0,5%, parafenilenodiamina 1% e galato de octila 0,35%. No sexo masculino foram mais prevalentes cromo, cobalto, fragrância mix, galato de octila, parafenilenodiamina, trietanolamina. Já no sexo feminino, kathon CG, perfume mix, PPD mix e níquel foram predominantes. Na faixa etária de 0-12 anos, prevaleceram PPD mix, perfume mix e cromo. Já entre 14-24 anos, apenas kathon CG se mostrou prevalente. O predomínio no intervalo de idades 25-48 anos esteve com níquel, cobalto, galato de octila e trietanolamina. Ainda, fragrância mix e parafenilenodiamina tiveram prevalência entre pacientes de 49 anos ou mais.

Desta forma, entende-se que a aplicação das baterias (bateria padrão brasileira, bateria de cosméticos e higiene e bateria regional da América Latina) seja importante para que os pacientes identifiquem o agente causador da dermatite de contato alérgica e a partir disso, possam evitar o uso de produtos

ou se expor a esses agentes alérgenos. Sugere-se, ainda, haver uma padronização do nome de cada agente sensibilizante para facilitar a pesquisa dos dados na literatura. Sendo assim, torna-se possível para o paciente evitar tais agentes previamente sensibilizado.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Dermatite de Contato [Internet]. Disponível em: www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/dermatite-de-contato/2/#sintomas. Acessado em: 17/07/2020.
2. Kostner L, Anzengruber F, Guillod C, Recher M, Schmid-Grendelmeier P, Navarini AA. Allergic Contact Dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2017;37(1):141-52.
3. Rubins A, Romanova A, Septe M, Maddukuri S, Schwartz RA, Rubins S. Contact dermatitis: etiologies of the allergic and irritant type. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2020 Dec;29(4):181-4.
4. Litchman G, Nair PA, Atwater AR, Gossman WG. Contact Dermatitis [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459230/>. Acessado em: 17/07/2020.
5. Brar KK. A review of contact dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(1):32-9.
6. Murphy PB, Hooten JN, Atwater AR, Gossman W. Allergic Contact Dermatitis [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532866/>. Acessado em: 17/07/2020.
7. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(1):61-76.
8. Rosmaninho I, Moreira A, Silva JPD. Dermatite de contacto: revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2016;24(4):197-209.
9. Shane HL, Long CM, Anderson SE. Novel cutaneous mediators of chemical allergy. *Journal of Immunotoxicology*. 2019;16(1):13-27.
10. Calamita Z, Calamita ABP. Principais sensibilizantes em pacientes idosos e não idosos com dermatite de contato. *Scientia Medica*. 2016;26(4):24281.
11. Melo M das GM. Epidemiologia das dermatites de contato relacionadas ao trabalho em um serviço especializado [Internet]. www.arca.fiocruz.br. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/33999>. Acessado em: 28/03/2022.
12. Alchorne A de O de A, Alchorne MM de A, Silva MM. Dermatoses Ocupacionais. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85(2):137-47.
13. Chu C, Marks JG, Flamm A. Occupational Contact Dermatitis. *Dermatologic Clinics*. 2020;38(3):339-49.
14. Novak-Bilic G. Irritant and Allergic Contact Dermatitis – Skin Lesion Characteristics. *Acta Clinica Croatica*. 2018;57:713-20.
15. Boyvat A, Kalay Yildizhan I. Patch test results of the European baseline series among 1309 patients in Turkey between 2013 and 2019. *Contact Dermatitis*. 2020 ;84(1):15-23.
16. Garg S, McDonagh AJG, Gawkrödger DJ. Age- and sex-related variations in allergic contact dermatitis to common allergens. *Contact Dermatitis*. 2009;61(1):46-7.
17. DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, Maibach HI, Belsito DV, Sasseville D, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-16. *Dermatitis*. 2018;29(6):297-309.
18. Duarte I, Rotter A, Lazzarini R. Frequência da dermatite de contato ocupacional em ambulatório de alergia dermatológica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85(4):455-9.

19. Geier J, Brans R. Wie häufig ist die Duftstoffallergie wirklich? [How common is fragrance allergy really?]. *Hautarzt*. 2020 Mar;71(3):197-204.
20. Reeder MJ. Allergic Contact Dermatitis to Fragrances. *Dermatologic Clinics*. 2020 Jul;38(3):371-7.
21. Boonchai W, Chaiyabutr C, Charoenpipatsin N, Sukakul T. Pediatric contact allergy: A comparative study with adults. *Contact Dermatitis*. 2020;84:30-40.
22. Isaksson M, Hagvall L, Glas B, Lagrelus M, Lidén C, Matura M, et al. Suitable test concentration of cobalt and concomitant reactivity to nickel and chromium: A multicentre study from the Swedish Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2020;84(3):153-8.
23. Rocha VB. Prevalência de alérgenos nos produtos dermatológicos brasileiros [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-9VZK3E>.
24. Kanthraj G, Kumar B, Ashwini Pk, Jayadev Bb. Patch testing in allergic contact dermatitis over the lower extremities. *Indian Journal of Dermatology*. 2019;64(2):164.
25. Silva EA, Bosco MRM, Lozano RR, Latini ACP, Souza VNB de. High rate of sensitization to Kathon CG, detected by patch tests in patients with suspected allergic contact dermatitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2020;95(2):194-9.
26. Pónyai G, Németh I, Temesvári E. Methylchloroisothiazolinone/ Methylisothiazolinone and Methylisothiazolinone Sensitivity in Hungary. *Dermatology Research and Practice*. 2016;2016:1-5.
27. O’Gorman SM, Torgerson RR. Contact allergy in cheilitis. *International Journal of Dermatology*. 2015;55(7):e386-91.
28. Lima KG. Avaliação do efeito do galato de octila sobre a proliferação celular e metabolismo lipídico na linhagem de carcinoma hepatocelular HepG2 [tese]. Porto Alegre: PUCRS; 2018. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/7983>.

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

Correspondência:
Alana Olga De Avila
E-mail: alanadeavila@unochapeco.edu.br

Exposição ambiental e risco à saúde - Brasil

Environmental exposure and health risks in Brazil

Marilyn Urrutia-Pereira^{1,2}, Raquel Prudente Baldaçara^{2,3}, Adelmir Souza Machado^{2,4},
Raphael Coelho Figueredo², Lucas Pitrez Mocelin¹, Paulo Oliveira Lima¹,
Herberto Jose Chong-Neto^{5,6}, Dirceu Solé^{2,7}

RESUMO

Objetivo: Identificar possíveis fatores sociodemográficos, econômicos, de saúde, ambientais e de hábitos de vida associados a efeitos adversos sobre a saúde de moradores em três cidades brasileiras. **Método:** Estudo transversal com abordagem quantitativa realizado nas cidades de Imperatriz (Maranhão), Palmas (Tocantins) e Salvador (Bahia). Participaram 975 pacientes (18 a 75 anos) atendidos em unidades básicas de saúde no período de junho de 2021 a junho de 2022. Esses indivíduos foram selecionados aleatoriamente (amostra de conveniência). Foi aplicado o questionário padronizado sobre fatores sociodemográficos e exposição a fatores ambientais, assim como o de hábitos de vida. Empregou-se a situação de saúde (excelente/boa x regular/má/péssima) como desfecho, foi realizada análise multivariada seguida por regressão logística respeitando-se cada município individualmente e o seu coletivo. Os dados foram apresentados como *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%). **Resultados:** Em todas as cidades houve predomínio de pacientes do sexo feminino: 58,3% em Imperatriz, 67,5% em Tocantins e 65,4% em Salvador. A prevalência de tabagismo (presente e/ou passado) foi significativamente mais elevada em Salvador, assim como a de consumo de álcool. Houve maior referência de saúde regular/má/péssima entre os moradores de Imperatriz, apesar de em Salvador haver o maior relato de comorbidades. Os fatores ambientais associados à condição precária de saúde, em ambos os modelos de análise, foram: ter sido exposto durante a infância a fogueira a lenha/carvão/queosene/outro; passar mais de duas horas

ABSTRACT

Objective: To identify potential sociodemographic, socioeconomic, health, environmental, and lifestyle factors associated with adverse health effects in residents of 3 Brazilian cities. **Methods:** This cross-sectional study with a quantitative approach was conducted in the cities of Imperatriz (Maranhão), Palmas (Tocantins), and Salvador (Bahia). A total of 975 patients aged 18 to 75 years treated at primary health care units from June 2021 to June 2022 were selected via convenience sampling. A standardized questionnaire on sociodemographic characteristics, exposure to environmental factors, and lifestyle habits was administered. The outcome measured was health status (excellent/good vs fair/bad/very poor). Multivariate analysis was performed using logistic regression, respecting each municipality individually and collectively. Data were presented as odds ratios (OR) and 95% CIs. **Results:** Women predominated in all cities: 58.3% in Imperatriz, 67.5% in Tocantins, and 65.4% in Salvador. The prevalence of smoking (present and/or past) was significantly higher in Salvador, as was the prevalence of alcohol consumption. Despite Salvador having the highest rate of comorbidities, residents of Imperatriz reported more instances of fair/poor/very poor health. Environmental factors significantly associated with poor health conditions in both analysis models included exposure to wood/coal/kerosene/other stoves during childhood, spending more than 2 hours in the kitchen with a working stove, and living close to a pollution source. Residents of Imperatriz were 1.8 times and 1.7 times more likely to have poor health compared with residents of

1. Universidade Federal do Pampa, Faculdade de Medicina - Uruguaiana, RS, Brasil.
2. Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunologia (SLAAI), Comité Científico de Polución - SLAAI, Brasil.
3. Universidade Federal do Tocantins, Faculdade de Medicina - Palmas, TO, Brasil.
4. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.
5. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.
6. Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunologia (SLAAI), Diretor Científico - Brasil.
7. Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 27/11/2023, aceito em: 14/12/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):395-404.

na cozinha, com fogão em funcionamento; e residir próximo a uma fonte poluidora. Morar em Imperatriz revelou chance 1,8 vezes maior de ter saúde debilitada quando comparado aos moradores de Salvador, e de 1,7 vezes para os de Palmas. **Conclusões:** Profissionais de saúde deverão orientar a população quanto as questões socioambientais que interferem nos índices de saúde. Os dados demográficos, ambientais e econômicos podem interferir nas condições de saúde.

Descritores: Exposição ambiental, poluição ambiental, hipersensibilidade.

Salvador (a more developed center with more health resources) and Palmas, respectively. **Conclusions:** Health professionals should guide the population regarding socio-environmental issues affecting health indices. Demographic, environmental, and economic data can impact health conditions.

Keywords: Environmental exposure, environmental pollution, hypersensitivity.

Introdução

A exposição a poluentes ambientais tem sido consistentemente associada a consequências adversas para a saúde, desencadeando uma série de condições patológicas^{1,2}. Este fenômeno é especialmente evidente em comunidades de baixa renda e de minorias étnicas, que enfrentam taxas mais elevadas de exposição a esses poluentes como consequência de estruturas sociais e históricas desfavoráveis^{1,2}. Um dos resultados mais preocupantes dessa exposição é a prevalência aumentada de doenças alérgicas nessas populações, criando uma interseção preocupante entre poluição ambiental e alergia^{1,2}.

As emissões provenientes de fontes fixas, como instalações industriais, desencadeiam a liberação de substâncias nocivas, como dióxido de enxofre (SO₂), dióxido de nitrogênio (NO₂) e material particulado (PM)^{1,3,4}. Esses poluentes têm sido extensivamente estudados por seu papel na incidência e agravamento de doenças respiratórias, como asma, redução da função pulmonar e aumento da mortalidade^{5,6}. Populações vulneráveis, muitas vezes localizadas em áreas de baixa renda, são particularmente suscetíveis a esses impactos adversos. As emissões de fontes móveis, como veículos automotores, representam uma ameaça significativa à qualidade do ar^{1,7}. A poluição do ar relacionada ao tráfego é composta por gases e partículas provenientes da combustão de combustíveis fósseis. Essa forma de queima tem sido associada a uma variedade de problemas de saúde, incluindo morbidade respiratória, câncer e doenças cardíacas. Comunidades de minorias étnicas e de baixa renda muitas vezes residem em áreas com maior exposição a esses poluentes, intensificando seu risco de desenvolver doenças alérgicas^{1,7,8}.

Por sua vez, a qualidade precária da habitação desempenha papel crucial na exposição a poluentes e alérgenos. Casas com infraestrutura inadequada, pro-

pensas a vazamentos e infiltrações, criam condições ideais para o crescimento de alérgenos, como mofo. Populações de baixa renda e minorias étnicas são mais propensas a viver em ambientes de habitação precária, aumentando sua exposição a esses agentes desencadeadores de alergias^{1,9-11}.

Este panorama destaca a interconexão complexa entre poluição e doenças alérgicas, ressaltando a necessidade de ações imediatas. Políticas ambientais mais equitativas, pesquisa contínua sobre os impactos dessas exposições e educação pública são essenciais para mitigar os efeitos adversos sobre a saúde e promover um ambiente mais saudável e justo para todas as comunidades. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi identificar possíveis fatores sociodemográficos, socioeconômicos, de saúde, ambientais e de hábitos de vida associados a efeitos adversos sobre a saúde de moradores em três cidades brasileiras no intuito de identificar fatores de risco a serem abordados em futuras campanhas de prevenção.

Métodos

Estudo transversal com abordagem quantitativa realizado nas cidades de Imperatriz (Maranhão), Palmas (Tocantins) ambas na região Norte e em Salvador (Bahia) na região Nordeste do Brasil. Foram convidados a participar pacientes (18 a 75 anos) atendidos em unidades básicas de saúde de três municípios brasileiros, independentemente do motivo da consulta, durante o período de junho de 2021 a junho de 2022. Os participantes foram selecionados aleatoriamente (amostra de conveniência) e responderam de modo voluntário e apropriado ao questionário padronizado sobre fatores sociodemográficos e exposição a fatores ambientais, assim como o de hábitos de vida adaptado do *Clinical Screening Tool for Air Pollution Risk*¹².

Os indivíduos foram inquiridos quanto a: sexo, raça, grau de escolaridade, estado civil, emprego, renda familiar, estar no programa social Bolsa Família, local de residência, estado de saúde, doenças, consumo de álcool, exposição a fontes poluentes no trabalho, moradia, exposição à queima de combustíveis: biomassa, fósseis entre outros, consumo de álcool, ventilação dos ambientes domésticos, produtos de limpeza, fumo de cigarro, prática regular de exercício entre outros. Com relação ao nível econômico, os pacientes foram divididos segundo ter renda de até dois salários-mínimos (SM, aproximadamente US\$ 450)^{13,14} ou mais de dois SM¹⁵. Os participantes foram categorizados segundo o estado atual de saúde em: saúde regular/má/péssima ou saúde excelente/boa.

A Tabela 1 reúne as principais características sociodemográficas dos municípios participantes do estudo¹⁶, dois são capitais estaduais: Palmas e Salvador¹⁵. Este estudo é parte do realizado em outras localidades da América Latina.

Análise dos dados

Os dados obtidos foram digitados em planilha Excel® e as variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequência e proporções e para comparação entre os grupos foram utilizados testes não paramétricos (Qui-quadrado, ou Teste exato de Fisher). Empregando-se a situação de saúde (excelente/boa x regular/má/péssima) como desfecho, foi realizada análise multivariada seguida por regressão logística respeitando-se cada município individualmente e o seu coletivo. Os dados foram apresentados como *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%). Foram utilizados dois modelos de avaliação. O modelo 1 empregou apenas variáveis ambientais, e o modelo 2 variáveis ambientais, socio-demográficas, de saúde e de hábitos de vida, além de comorbidades (doenças inquiridas no questionário) e comorbidades oftalmológicas. Em todas as análises manteve-se em 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Tabela 1

Algumas características sociodemográficas dos municípios integrantes do estudo¹⁶

Característica	Imperatriz	Palmas	Salvador
População estimada [2021] pessoas	259.980	313.349	2.900,319
Área da unidade territorial [2021] km ²	1.369,039	2.227,329	693.453
Bioma [2019]	Amazônia, Cerrado	Cerrado	Mata Atlântica
PIB <i>per capita</i> [2019] R\$	28.830,95	34.933,66	22.213,24
Salário médio mensal dos trabalhadores formais [2020] salários mínimos ^a	2,0	3,9	3,3
Taxa de escolarização de 6 a 14 anos de idade [2010] %	98,4	98	95,9
Mortalidade infantil [2020] óbitos por mil nascidos vivos	10,64	12,13	14,76
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) [2010]	0,731	0,788	0,759
Latitude - Sul	5° 31' 33"	10° 11' 04"	12° 58' 16"
Longitude - Oeste	47° 28' 33"	48° 20' 01"	38° 30' 39"
Altitude - metros	95	260	8,3

^a Aproximadamente US\$ 225^{4,5}.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pampa e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Nº: 31930620.0.0000.5323).

Resultados

Em todas as cidades houve predomínio de pacientes do sexo feminino: 58,3% em Imperatriz, 67,5% em Tocantins e 65,4% em Salvador. Exceto por Palmas, houve maioria de indivíduos que se denominaram ser de raça não branca. Exceto por Imperatriz, houve predomínio de escolaridade alta. A maioria dos pacientes referia viver em união estável ou casamento e estavam empregados ou trabalhando por conta própria. Em Imperatriz a prevalência de indivíduos com renda familiar de até 2 SM (56,1%) foi significativamente maior que a das outras cidades e 28,1% recebiam auxílio governamental.

Nas três populações avaliadas houve predomínio de moradores da região urbana. Apesar das divergências observadas com relação às características socio-demográficas, verificamos que os três municípios têm IDH muito próximos (Tabela 1).

Na Tabela 2 são apresentados os resultados das análises univariada e multivariada (modelos 1 e 2) tendo-se como base todos os pacientes avaliados e o desfecho ter uma saúde precária. Nela verificamos que os fatores ambientais que estiveram significativamente associados à condição precária de saúde, em ambos os modelos de análise: ter sido exposto durante a infância a fogão a lenha/carvão/querosene/outro, passar mais de duas horas na cozinha, com fogão em funcionamento, e residir próximo a uma fonte poluidora. Levando-se em consideração, além das variáveis ambientais, as sociodemográficas, as de saúde, os hábitos de vida e a presença de comorbidades, identificamos: ter renda inferior a dois SM, viver em Imperatriz ou Palmas, ter comorbidades, ter comorbidades oftalmológicas e praticar exercícios ao ar livre como associadas a piores condições de saúde.

Na Tabela 3 verificamos que a exposição durante a infância a fogão de lenha/carvão/querosene, passar duas horas ou mais na cozinha, residir próximo a uma fonte poluidora, ter renda média mensal de até dois salários-mínimos, ter comorbidades incluindo as oftalmológicas, e praticar exercícios em local aberto foram associados a maior risco à saúde. Morar em Imperatriz revelou chance 1,8 vezes maior de ter

saúde debilitada quando comparado aos moradores de Salvador (centro mais desenvolvido e com maiores recursos de saúde) e de 1,7 vezes para os de Palmas.

Discussão

No presente estudo foram avaliados indivíduos residentes em três municípios brasileiros: Salvador, Imperatriz e Palmas. Embora esses municípios tenham IDH muito próximos, há divergências entre eles com relação ao PIB *per capita* (menor em Salvador); salário médio mensal de trabalhadores formais (menor em Imperatriz) e mortalidade infantil (maior em Salvador) (Tabela 1).

A análise dos fatores associados a piores condições de saúde revelou identificou como significantes: a exposição precoce à queima de lenha/carvão /querosene/outro, passar mais de duas horas na cozinha, com fogão em funcionamento, residir próximo a uma fonte poluidora, ter renda inferior a dois SM, viver em Imperatriz ou em Palmas, ter comorbidades, ter comorbidades oftalmológicas e praticar exercícios ao ar livre como associadas a piores condições de saúde.

Vários estudos comprovam que populações que vivem em regiões de pobreza extrema, sem coleta de lixo e resíduos adequada, em locais com saneamento inadequado com esgoto a céu aberto, localidades onde os indivíduos são expostos a poluentes, a queima de biomassa apresenta piores índices de saúde com aumento de morbimortalidade, interferindo no tempo de expectativa de vida dessas populações^{17,18}.

Vários poluentes são os principais fatores de doenças em humanos. Entre eles, o material particulado (PM¹⁰, PM^{2.5}, PM^{0.1}), óxido de nitrogênio, dióxido de enxofre, compostos orgânicos voláteis (VOC), dioxinas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), monóxido de carbono, ozônio principalmente no solo, além de metais pesados. As doenças decorrentes da exposição às substâncias mencionadas incluem principalmente problemas respiratórios, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), asma, câncer de pulmão, eventos cardiovasculares, disfunções do sistema nervoso central, doenças cutâneas e oftalmológicas. Além disso, as mudanças climáticas resultantes da poluição ambiental afetam a distribuição geográfica de muitas doenças infecciosas, assim como os desastres naturais^{17,19}.

Tabela 2Regressão logística avaliando fatores associados ao autorrelato de uma condição de saúde precária^a

Variáveis	Modelo univariado				Modelo multivariado 1 N = 895 RV = -123,91				Modelo multivariado 2 N = 892 RV = -445,26			
	OR	Valor p	IC 95%		OR	Valor p	IC 95%		OR	Valor p	IC 95%	
			Limite mínimo	Limite máximo			Limite mínimo	Limite máximo			Limite mínimo	Limite máximo
Fatores ambientais												
Tipo de fogão que utiliza												
Lenha/carvão/querosene/solvente/outra	1,28	0,276	0,82	2,00	0,79	0,376	0,48	1,32				
Gás natural/GLP	1,00				1,00							
Tipo de fogão que tinha em casa quando era criança												
Lenha/carvão/querosene/outra	1,88	< 0,001	1,40	2,52	1,86	< 0,001	1,32	2,63	1,54	0,028	1,05	2,25
Gás natural/GLP	1,00				1,00				1,00			
Quantidade de horas que passa na cozinha com o fogão ligado												
Mais de 2 horas	1,66	0,004	1,18	2,34	1,48	0,026	1,05	2,08	1,51	0,034	1,03	2,20
Até 2 horas	1,00				1,00				1,00			
Possui ambientes úmidos na sua residência												
Sim	1,29	0,172	0,89	1,87	1,31	0,162	0,90	1,91				
Não	1,00				1,00							
Reside perto de uma fonte de poluição												
Sim	1,75	< 0,001	1,32	2,33	1,73	0,002	1,23	2,43	1,55	0,010	1,11	2,16
Não	1,00				1,00				1,00			
Trabalha perto de uma fonte de poluição												
Sim	1,25	0,158	0,92	1,69	0,99	0,940	0,69	1,42				
Não	1,00				1,00							
Realiza a queima de algum material dentro de casa												
Sim	1,63	0,044	1,01	2,62	1,45	0,204	0,82	2,55	1,61	0,121	0,88	2,92
Não	1,00				1,00				1,00			
Local de residência												
Urbano	0,57	0,024	0,34	0,93	0,77	0,388	0,42	1,40	1,12	0,720	0,60	2,12
Rural	1,00				1,00				1,00			
Fatores sociodemográficos												
Renda familiar (salários mínimos)												
Até 2	1,82	< 0,001	1,36	2,42					1,85	0,008	1,17	2,91
Mais de 2	1,00								1,00			
Sexo												
Mulher	1,50	0,008	1,11	2,03					1,39	0,066	0,98	1,98
Homem	1,00								1,00			

^a Regular/má/péssima.

IC95% = intervalo de confiança de 95%, RV = razão de verossimilhança, RC = razão de chances.

Tabela 2 (continuação)Regressão logística avaliando fatores associados ao autorrelato de uma condição de saúde precária^a

Variáveis	Modelo univariado				Modelo multivariado 1 N = 895 RV = -123,91				Modelo multivariado 2 N = 892 RV = -445,26			
	OR	Valor p	IC 95%		OR	Valor p	IC 95%		OR	Valor p	IC 95%	
			Limite mínimo	Limite máximo			Limite mínimo	Limite máximo			Limite mínimo	Limite máximo
Fatores sociodemográficos												
Faixa etária (anos)												
60 ou mais	0,41	0,041	0,17	0,96					0,33	0,066	0,10	1,08
40 a 59	0,49	0,042	0,25	0,97					0,45	0,111	0,17	1,20
25 a 39	0,38	0,004	0,19	0,74					0,26	0,006	0,10	0,68
18 a 24	0,42	0,017	0,21	0,86					0,27	0,008	0,10	0,71
0 a 17	1,00								1,00			
Escolaridade												
Até fundamental completo	2,57	0,001	1,47	4,51					1,46	0,345	0,67	3,19
Ensino médio	1,53	0,027	1,05	2,24					1,01	0,968	0,57	1,81
Superior incompleto	1,29	0,240	0,84	1,97					1,04	0,890	0,60	1,80
Superior completo	1,22	0,354	0,80	1,87					1,16	0,550	0,71	1,90
Pós-graduação	1,00								1,00			
Raça/Cor												
Não branca	1,20	0,217	0,90	1,61					1,09	0,609	0,77	1,55
Branca	1,00								1,00			
Região do Brasil												
Imperatriz	1,24	0,336	0,80	1,92					1,70	0,045	1,01	2,85
Palmas	1,80	0,001	1,28	2,53					1,81	0,015	1,12	2,92
Salvador	1,00								1,00			
Fator relacionado à saúde												
Presença de comorbidades (exceto as oftalmológicas)												
Possui	1,69	< 0,001	1,27	2,24					2,35	< 0,001	1,63	3,40
Não possui	1,00								1,00			
Presença de comorbidades oftalmológicas												
Possui	2,10	< 0,001	1,57	2,83					2,07	< 0,001	1,44	2,98
Não possui	1,00								1,00			
Fatores relacionados aos hábitos de vida												
Prática de exercícios ao ar livre												
Sim	1,23	0,155	0,93	1,63					1,46	0,022	1,06	2,02
Não	1,00								1,00			
Tabagismo												
Sim	1,43	0,070	0,97	2,11					1,53	0,072	0,96	2,44
Não	1,00								1,00			

^a Regular/má/péssima.

IC95% = intervalo de confiança de 95%, RV = razão de verossimilhança, RC = razão de chances.

Tabela 3Regressão logística avaliando fatores associados ao autorrelato de uma condição de saúde precária^a

Fatores	Modelo multivariado			
	OR	Valor p	IC 95% mínimo	IC 95% máximo
Ambientais				
<i>Tipo de fogão que utiliza</i>				
Lenha/carvão/querosene/solvente/outro	0,79	0,376	0,48	1,32
Gás natural/GLP	1,00			
<i>Tipo de fogão que tinha em casa quando era criança</i>				
Lenha/carvão/querosene/outro	1,54	0,028 ^b	1,05	2,25
Gás natural/GLP	1,00			
<i>Quantidade de horas que passa na cozinha com o fogão ligado</i>				
Mais de 2 horas	1,51	0,034 ^b	1,03	2,20
Até 2 horas	1,00			
<i>Reside perto de uma fonte de poluição</i>				
Sim	1,55	0,010 ^b	1,11	2,16
Não	1,00			
<i>Realiza a queima de algum material dentro de casa</i>				
Sim	1,61	0,121	0,88	2,92
Não	1,00			
<i>Local de residência</i>				
Urbano	1,12	0,720	0,60	2,12
Rural	1,00			
Sociodemográficos				
<i>Renda familiar (salários mínimos)</i>				
Até 2	1,85	0,008 ^b	1,17	2,91
Mais de 2	1,00			
<i>Sexo</i>				
Mulher	1,39	0,066	0,98	1,98
Homem	1,00			
<i>Faixa etária (anos)</i>				
60 ou mais	0,33	0,066	0,10	1,08
40 a 59	0,45	0,111	0,17	1,20
25 a 39	0,26	0,006 ^b	0,10	0,68
18 a 24	0,27	0,008 ^b	0,10	0,71
0 a 17	1,00			
<i>Escolaridade</i>				
Até fundamental completo	1,46	0,345	0,67	3,19
Ensino médio	1,01	0,968	0,57	1,81
Superior incompleto	1,04	0,890	0,60	1,80
Superior completo	1,16	0,550	0,71	1,90
Pós-graduação	1,00			

^a Regular/má/péssima.^b Significantes.

IC 95% = intervalo de confiança de 95%, RV = razão de verossimilhança.

Tabela 3 (continuação)Regressão logística avaliando fatores associados ao autorrelato de uma condição de saúde precária^a

Fatores	Modelo multivariado			
	OR	Valor p	IC 95% mínimo	IC 95% máximo
Sociodemográficos	1,00			
<i>Raça/Cor</i>				
Não branca	1,09	0,609	0,77	1,55
Branca	1,00			
<i>Região do Brasil</i>				
Imperatriz	1,70	0,045 ^b	1,01	2,85
Palmas	1,81	0,015 ^b	1,12	2,92
Salvador	1,00			
Relacionado à saúde				
<i>Presença de comorbidades (exceto as oftalmológicas)</i>				
Possui	2,35	< 0,001 ^b	1,63	3,40
Não possui	1,00			
<i>Presença de comorbidades oftalmológicas</i>				
Possui	2,07	< 0,001 ^b	1,44	2,98
Não possui	1,00			
Relacionados aos hábitos de vida				
<i>Prática de exercícios ao ar livre</i>				
Sim	1,46	0,022 ^b	1,06	2,02
Não	1,00			
<i>Tabagismo</i>				
Sim	1,53	0,072	0,96	2,44
Não	1,00			

^a Regular/má/péssima.^b Significantes.

IC 95% = intervalo de confiança de 95%, RV = razão de verossimilhança.

A poluição é responsável por 9 milhões de mortes prematuras/ano no mundo, correspondendo uma em cada 6 mortes em todo planeta. As mortes causadas pela poluição, que são em virtude de uma consequência não intencional da industrialização e urbanização, sendo que estes índices de mortalidade aumentaram 7% desde 2015 e mais de 66% desde 2000. Em relação a perdas econômicas, o Estudo Global de Carga de Doenças, Lesões e Fatores de Risco (GBD) de 2015 demonstrou que a poluição é responsável por uma perda econômica de US\$ 4,6 trilhões (6,2% da produção econômica global)

em 2015. Além disso, neste estudo verificou-se que 92% das mortes relacionadas à poluição e à maior carga de perdas econômicas decorrentes da poluição ocorrem em países de baixa e média renda. No nosso estudo, destaca-se a razão de chances de 1,55 vezes em relação à população que mora próximo a uma fonte poluidora.

Estudo realizado em Palmas em 2014 observou terem os fatores ambientais uma relação causal com o aumento de internações por doenças respiratórias em hospital público pediátrico de referência da cidade. Neste estudo, demonstrou-se correlação negativa

entre o índice pluviométrico e o número total de internações por doenças respiratórias ($R = 0,606$; $p < 0,03$), especialmente, por pneumonia ($R = 0,375$; $p < 0,01$). Sabe-se que meses de seca extrema representam riscos de exacerbações de doenças respiratórias em virtude do aumento de poluentes aéreos e redução da umidade relativa do ar²⁰. O índice de queimadas principalmente nos meses de seca no estado do Tocantins é bem elevado, comprometendo o bioma do Cerrado com média de 44 focos de incêndio/1.000 km², dados entre anos de 2002 a 2011²¹. As questões de poluição aérea, focos de queimadas, internações por doenças respiratórias em crianças podem relacionar-se com fatores observados em nosso estudo como a exposição durante a infância a fogueira de lenha/carvão/queosene/outro, passar duas horas ou mais na cozinha, residir próximo a uma fonte poluidora, ter comorbidades incluindo as oftalmológicas, e praticar exercícios em local aberto.

Os determinantes sociais da saúde abrangem a qualidade da vida de um indivíduo. As disparidades em áreas sociais, econômicas, ambientais interferem com a saúde global e a visão. Williams e cols. descrevem que fatores como renda, escolaridade, acesso a cuidados à saúde, questões ambientais e contexto social podem interferir nos cuidados oftalmológicos e saúde da visão²². Baixo nível socioeconômico está associado à deficiência visual grave ou cegueira (RC 2,55; IC95% 1,36-4,79)²³.

Em nosso estudo foi significativo o relato de comorbidades oftalmológicas (razão de chances de 2,07; $p < 0,001$). Como também teve relevância, o número de pessoas que relatavam ter outras comorbidades não oftalmológicas (RC 2,35; $p < 0,001$).

Na China, estudo que avaliou os dados do CGSS (*Chinese General Social Survey*) de 2013 para investigar o impacto dos mecanismos de problemas ambientais e desigualdades sociais em saúde, verificou que além da poluição ambiental (tanto poluição do ar como a contaminação ou poluição de alimentos), a baixa renda, a baixa escolaridade, as deficiências de espaços verdes impactaram negativamente na saúde da população²⁴. O mesmo foi observado em nosso estudo ao documentar relação positiva de baixa renda (até dois SM) com condição precária de saúde (RC: 1,85; $p < 0,008$).

Ao comparamos os moradores dos três municípios verificamos que os de Imperatriz estiveram

mais expostos a poluentes ambientais (tabagismo passivo, grande circulação de veículos, queima de biomassa, exposição a tintas e vernizes e moradores de zona rural, moram próximo a esgoto a céu aberto, trabalham próximos a fonte de fumaça e poeira) e manifestaram condições de saúde precária. Já em Salvador, houve número maior de tabagistas ativos, maior proporção de consumo de álcool, de trabalho próximo à fonte poluidora e rua de tráfego intenso. Em Palmas observou-se maior proporção de indivíduos que têm conhecimentos sobre o dano do fumo e menor proporção de pessoas que consideram a saúde boa ou excelente.

É notório haver relação direta entre a escolaridade e as condições de saúde, pois o acesso a informações é fundamental para adesão e acessibilidade ao tratamento e prevenção de doenças. Em Imperatriz, dentre os três municípios, foi o que apresentou o índice de escolaridade mais baixa e menor renda, sendo que estes dados podem explicar em parte o fato de morar em Imperatriz possui uma chance de 1,8 vezes maior de ter saúde debilitada quando comparado aos moradores de Salvador (centro mais desenvolvido e com maiores recursos de saúde) e de 1,7 vezes para os de Palmas. Se analisarmos, o Índice de Desenvolvimento de Educação Básica (IDEB) 2022, Palmas obteve o segundo lugar entre as capitais no que se refere ao rendimento obtido nos anos iniciais do ensino fundamental (1° ao 5° ano), com média 6,1. Nos anos finais (6° ao 9° ano), Palmas obteve o primeiro lugar dentre as capitais brasileiras. Vale ressaltar que Palmas é um município novo, onde grande parte da população economicamente ativa é do funcionalismo público e prestador de serviços²⁵.

Profissionais de saúde, além de estudarem a fisiopatologia de doenças e novas terapêuticas, deverão compreender, divulgar e orientar a população quanto as questões socioambientais e assim interferir nos índices de saúde para uma visão holística de seus pacientes de determinada região. É com este conhecimento que as políticas públicas serão realizadas no intuito de diminuir morbimortalidade, aumentar a expectativa de vida e diminuir custos econômicos com a saúde pública. Apresentamos dados demográficos, ambientais, econômicos e riscos de agravos à saúde de três municípios brasileiros com índices IDH próximos, localizados na região Norte/Nordeste do Brasil.

Referências

- Burbank AJ, Hernandez ML, Jefferson A, Perry TT, Phipatanakul W, Poole J, et al. Environmental justice and allergic disease: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposure and Respiratory Health Committee and the Diversity, Equity and Inclusion Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):656-70.
- Bazyar J, Pourvakhshoori N, Khankeh H, Farrokhi M, Delshad V, Rajabi E. A comprehensive evaluation of the association between ambient air pollution and adverse health outcomes of major organ systems: a systematic review with a worldwide approach. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(13):12648-61.
- Barbone F, Catelan D, Pistelli R, Accetta G, Grechi D, Rusconi F, et al. A Panel Study on Lung Function and Bronchial Inflammation among Children Exposed to Ambient SO from an Oil Refinery. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6):1057.
- Amster E, Lew Levy C. Impact of Coal-fired Power Plant Emissions on Children's Health: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(11).
- Yu S, Park S, Park CS, Kim S. Association between the Ratio of FEV(1) to FVC and the Exposure Level to Air Pollution in Never-smoking Adult Refractory Asthmatics Using Data Clustered by Patient in the Soonchunhyang Asthma Cohort Database. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11).
- Gehring U, Gruzieva O, Agius RM, Beelen R, Custovic A, Cyrus J, et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect*. 2013;121(11-12):1357-64.
- Health Effects Institute - HEI. Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects [Internet]. Disponível em: <https://www.healtheffects.org/publication/traffic-related-air-pollution-critical-review-literature-emissions-exposure-and-health>.
- Kravitz-Wirtz N, Teixeira S, Hajat A, Woo B, Crowder K, Takeuchi D. Early-Life Air Pollution Exposure, Neighborhood Poverty, and Childhood Asthma in the United States, 1990-2014. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1114.
- Hughes HK, Matsui EC, Tschudy MM, Pollack CE, Keet CA. Pediatric Asthma Health Disparities: Race, Hardship, Housing, and Asthma in a National Survey. *Acad Pediatr*. 2017;17(2):127-34.
- Bryant-Stephens TC, Strane D, Robinson EK, Bhambhani S, Kenyon CC. Housing and asthma disparities. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1121-9.
- Krieger J, Higgins DL. Housing and health: time again for public health action. *Am J Public Health*. 2002;92(5):758-68.
- Hadley MB, Baumgartner J, Vedanthan R. Developing a Clinical Approach to Air Pollution and Cardiovascular Health. *Circulation*. 2018;137(7):725-42.
- Brasil. D.O.U. Lei N° 14.358, de 1° de junho de 2022. Dispõe sobre o valor do salário-mínimo a vigorar a partir de 1° de janeiro de 2022. Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.358-de-1-de-junho-de-2022-404843135>.
- Exchange. Exchange - cotação do dólar americano [Site na Internet]. Disponível em: https://exchangenow.net/servicos/remessas-internacionais?gclid=CjwKCAjwp9qZBhBkEiwAsYFsb-phpRt4TknwrbIHmGS2xmLJWkVvVxgbKicU-R3ytiuxOKtc09YOLxoCsD0QAvD_BwE.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. ISM - Indicadores Sociais Mínimos [Internet]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/17374-indicadores-sociais-minimos.html?=&t=resultados>.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. IBGE cidades [Internet]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>.
- Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health*. 2020 Feb 20;8:14.
- Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018;391(10119):462-512.
- Fuller R, Rahona E, Fisher S, Caravanas J, Webb D, Kass D, et al. Pollution and non-communicable disease: time to end the neglect. *Lancet Planet Health*. 2018 Mar;2(3):e96-e98.
- Batista KC, Leal PB, Cardoso PCOF, Araújo BP, Silva CMM, Pacheco GQ, et al. Há relação entre internações hospitalares por doenças respiratórias, mudanças climáticas e focos de queimadas numa população pediátrica? *Pediatr Mod*. 2014;50(9):415.
- Lazzarini GMJ, Ferreira LCC, Felicíssimo MFG, Lira RG, Justino AG, Gomes CS, et al. Análise da distribuição de focos de calor no Tocantins entre 2002 e 2011. *Revista Interface (Porto Nacional)*. 2012;5(5):24-35. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/interface/article/view/362>.
- Williams AM, Sahel JA. Addressing Social Determinants of Vision Health. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(4):1371-82.
- Rahi JS, Cumberland PM, Peckham CS. Visual function in working-age adults: early life influences and associations with health and social outcomes. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1866-71.
- Zhou P, Sun S, Chen T, Pan Y, Xu W, Zhang H. Impacts of Social Inequality, Air Pollution, Rural-Urban Divides, and Insufficient Green Space on Residents' Health in China: Insight from Chinese General Social Survey Data Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14225.
- Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira - Inep. Índice de Desenvolvimento da Educação Básica (Ideb) [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/inep/pt-br/areas-de-atuacao/pesquisas-estatisticas-e-indicadores/ideb>.

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

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



Relatório Lancet Countdown South America 2023 - saúde e mudanças climáticas: confie na ciência. Agora que sabemos, devemos agir

*The 2023 South America report of The Lancet Countdown on health and climate change:
trust the science. Now that we know, we must act*

Marilyn Urrutia-Pereira¹, Herberto José Chong-Neto², Dirceu Solé³

RESUMO

O Relatório *Lancet Countdown* tem feito importantes contribuições ao denunciar os principais agravos à saúde ambiental, graças à ação antropogênica, cada vez mais intensa. O desflorestamento, os incêndios florestais, cada vez mais incontroláveis, a seca, o consumo de combustíveis fósseis, o uso de energia não renovável, propiciam o aparecimento de alterações climáticas caracterizadas por ondas de calor, tempestades cada vez mais intensas, inundações e o consequente comprometimento da saúde dos humanos. A versão *Lancet Countdown South America* apresenta de forma clara e chocante as alterações no continente e faz chamamento para que essas alterações sejam bloqueadas, pois ainda há tempo.

Descritores: Poluição, ondas de calor, saúde humana, enchentes, alterações climáticas.

ABSTRACT

The Lancet Countdown Report has made significant contributions by exposing the main impacts on environmental health caused primarily by increasingly intense anthropogenic action. Deforestation, increasingly uncontrollable forest fires, drought, fossil fuels, and nonrenewable energy contribute to the onset of climate change. This change is characterized by heat waves, increasingly intense storms, and floods that, consequently, compromise human health. The South America report of The Lancet Countdown highlights the alarming changes occurring in the continent and urges action to stop these changes while there is still time.

Keywords: Pollution, heat waves, human health, floods, climate change.

Introdução

A saúde humana é a principal forma pela qual as alterações climáticas afetarão o bem-estar da população. Esses impactos têm implicações econômicas devido às perdas individuais: anos de vida perdidos, diminuição da produtividade do trabalho, redução da capacidade de gerar renda, acumular capital humano, investimentos em educação ambiental, determinando

menor consumo, menor crescimento, maior pobreza e necessidade de alocar maiores recursos, públicos e privados para adaptar a população aos riscos climáticos¹.

As mudanças climáticas antropogênicas impactam significativamente a América do Sul, desencadeando diversas transformações ambientais nos ecossiste-

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pampa - Uruguaiana, RS, Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná - Curitiba, PR, Brasil.

3. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - São Paulo, SP, Brasil.

mas naturais e nas sociedades humanas. Os países da América do Sul são altamente vulneráveis em diferentes níveis devido à sua limitada preparação e capacidade para responder aos perigos das alterações climáticas e aos seus impactos na saúde e no bem-estar humanos, principalmente porque as estimativas globais muitas vezes mascaram diferenças significativas em níveis regional e local¹.

Compreender a relação direta e as vias de exposição indireta aos perigos climáticos e aos efeitos na saúde e no bem-estar é fundamental para conceber com sucesso planos e políticas eficazes de adaptação e mitigação baseados em evidências¹.

O relatório *The Lancet Countdown South America* (LCSA) 2023 é o resultado da colaboração de 21 instituições acadêmicas e agências das Organizações das Nações Unidas (ONU) com 28 pesquisadores que abrangem diversas disciplinas, para desenvolver experiências e compreensão das ligações entre saúde e alterações climáticas em nível regional¹.

Os dados e resultados para os 12 países da região, fornecidos neste relatório, abrangem 25 indicadores que estão resumidos em quatro mensagens principais, que fornecem evidências para apoiar estratégias de resposta específicas para ajudar os decisores a enfrentar as consequências das alterações climáticas¹.

Os países da América do Sul, apesar de gerarem menos de 10% das emissões globais de gases de efeito estufa (GEE), contribuem ao aumento das ondas de calor, secas, incêndios florestais, doenças transmitidas por vetores e outros perigos. Estes efeitos adversos das alterações climáticas estão a acelerar-se e afetam desproporcionalmente as pessoas mais vulneráveis na América do Sul¹.

O LCSA analisou e discute as evidências regionais atuais sobre saúde e mudanças climáticas em cinco domínios principais: (i) Riscos, exposições e impactos à saúde; (ii) Adaptação, planeamento e resiliência para a saúde; (iii) O impacto econômico das alterações climáticas e sua mitigação; (iv) Impacto econômico das alterações climáticas e finanças; e (v) Compromisso público e político, que serão apresentados em seções, a seguir¹.

Seção 1: Riscos, exposições e impactos à saúde¹

A temperatura ambiente e as ondas de calor representam um elevado risco para a saúde das

pessoas mais vulneráveis, resultando em aumento da mortalidade relacionada com o calor.

O elevado perigo dos incêndios florestais aumenta o risco de lesões potencialmente fatais, doenças respiratórias e lesões na córnea, enquanto a perda de infraestruturas, a interrupção de serviços essenciais e a degradação ambiental adicional podem causar danos indiretos à saúde.

As elevadas temperaturas ambientes ameaçam o rendimento das culturas, com efeitos negativos no setor agrícola, na segurança alimentar e na nutrição. A variabilidade climática cíclica leva a cenários sub-regionais únicos que abordam situações de diferentes riscos climáticos para a saúde.

Saúde mental e alterações climáticas

As alterações climáticas estão a desgastar os determinantes sociais, econômicos e ambientais do bem-estar psicossocial, causando impactos abrangentes e inter-relacionados na saúde mental.

Estes impactos vão desde perturbações mentais comuns a perturbações mentais graves e suicídio, representando uma ameaça maior para populações carentes num contexto de desigualdades sociais históricas. Os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYS) associados à doença mental de 1990 a 2019 na América Latina tropical foram os mais elevados do mundo.

As alterações climáticas ameaçam atuar ainda mais como um amplificador destes riscos existentes para a saúde mental, principalmente nas populações afetadas por desigualdades estruturais e grupos marginalizados, com uma necessidade urgente de desenvolver a monitorização de indicadores globais e regionais fiáveis.

Seção 2: Adaptação, planeamento e resiliência para a saúde¹

Poucos países da região realizaram análises de vulnerabilidade para orientar as intervenções de adaptação, o que limita a articulação de políticas de saúde específicas, políticas de intervenção e a capacidade de atribuição de recursos.

Como resultado, existe uma profunda falta de financiamento em nível nacional e implementação limitada de ações de adaptação, como demonstrado por alguns países. Os recursos para esta área poderiam espalhar-se por amplas áreas da sociedade.

A ciência pode apoiar o planejamento da adaptação à saúde, identificando melhores práticas e obstáculos na implementação de ações e benefícios de estimular mais investigação.

Sistemas de saúde resilientes

Garantir o acesso equitativo a serviços de saúde de alta qualidade é um direito humano fundamental. No entanto, este direito está ameaçado pelas desigualdades sociais e pelas disparidades nos cuidados de saúde entre e dentro dos países da América do Sul, que afetam principalmente a população mais vulnerável.

O impacto crescente das doenças relacionadas com o clima nas comunidades sensíveis exerce pressão sobre os sistemas de saúde já sobrecarregados e fragmentados da região.

É prioridade na América do Sul garantir o acesso universal aos cuidados de saúde; serviços essenciais nas instalações de saúde, tais como serviços de água e saneamento, fornecimento de eletricidade e conectividade à Internet; número adequado de profissionais de saúde *per capita*, acesso a cuidados de saúde locais para todos; reforço das capacidades técnicas relacionadas com o clima em nível local e educação dos prestadores locais de cuidados de saúde e profissionais de saúde; investir no reforço e na adaptação das infraestruturas de saúde e mudanças climáticas.

Seção 3: Ações de mitigação e benefícios de saúde¹

Acelerar a ação no sentido de uma transição de baixo carbono poderia produzir benefícios significativos para a América do Sul em curto e em longo prazos. Os benefícios para a saúde decorrentes da mitigação das alterações climáticas é um componente crítico e inclui: melhor saúde com dietas mais saudáveis e sem emissões de carbono; práticas agrícolas sustentáveis, gestão de terras; planejamento urbano mais saudável e centrado nas pessoas; menor dependência do transporte motorizado; melhorias na qualidade do ar; e menor dependência de mercados internacionais voláteis.

Perda de cobertura arbórea e alterações climáticas

A América do Sul é conhecida por suas importantes áreas naturais, como a Floresta Amazônica

e os ecossistemas da Patagônia. As árvores e a vegetação são componentes-chave do ciclo do carbono e podem ajudar a reduzir o acúmulo de CO₂ na atmosfera, transformando-o em biomassa por meio da fotossíntese.

A desflorestação é um fator de risco para a saúde e pode levar a aumento de propagação de doenças infecciosas, exacerbar a insegurança alimentar nas comunidades próximas, reduzir a disponibilidade local de água potável, e aumentar a degradação e a erosão do solo, o que por sua vez agrava a poluição por poeiras, aumentando o risco de inundações.

A intensa produção de bens básicos associados à desflorestação também leva ao aumento dos riscos para a saúde, incluindo os decorrentes da utilização de compostos agroquímicos e deslocamento de comunidades indígenas e locais.

A urbanização e a expansão são outros fatores que impulsionam a perda florestal na região. O planejamento urbano sustentável pode beneficiar a mitigação das alterações climáticas e benefícios conjuntos para a saúde.

Seção 4: O impacto econômico das alterações climáticas e a sua mitigação¹

Os dados disponíveis para os países da América do Sul sugerem que os custos das alterações climáticas para a saúde aumentaram nos últimos 20 anos, as mortes relacionadas ao calor e à poluição do ar ambiente aumentaram em um ritmo mais rápido do que as médias globais.

A transição para uma economia de carbono zero, que é essencial para proteger a saúde humana, requer vontade política, eliminação dos subsídios aos combustíveis fósseis acompanhada de políticas bem planejadas para evitar possíveis aumentos nos preços da energia que afetem as populações vulneráveis.

Essas políticas poderiam incluir a reorientação das despesas, a implementação de reformas fiscais verdes, a geração de novas fontes de receitas a partir dos combustíveis fósseis e o aumento da disponibilidade e do acesso a fontes de energia acessíveis e isentas de carbono.

Compreendendo os custos relacionados à transmissão da dengue

A dengue é endêmica na maior parte da América do Sul, com 16 milhões de casos registrados em

2011-2021. Os países altamente urbanizados do Cone Sul (Argentina e Uruguai) aumentaram a vulnerabilidade a casos graves de dengue, afetando desproporcionalmente as crianças, com aumento da mortalidade, morbidade e sobrecarga dos sistemas locais de saúde.

Compreender e quantificar os custos econômicos da dengue em termos do valor da mortalidade relacionada com a doença e do custo do tratamento é essencial para o desenvolvimento de análises precisas de custo-benefício, que podem orientar políticas de prevenção e intervenções de saúde pública que reduzam a propagação de doenças e o fardo socioeconômico desta doença sensível ao clima.

Seção 5: Compromisso público e político¹

O compromisso de múltiplas partes interessadas com a saúde, especialmente governos, empresas, meios de comunicação, comunidade científica e as comunidades de cidadãos são essenciais para gerar demandas para a tomada de medidas proporcionais aos riscos, determinando oportunidades de aceitação de intervenções climáticas para prevenir e reduzir os impactos atuais na saúde.

Neste sentido, a opinião pública desempenha um papel fundamental na influência na tomada de decisões políticas. A cobertura dos meios de comunicação, dos compromissos científicos e empresariais atingirão o nível mais elevado em 2023.

No entanto, apesar do progresso, o nível de compromisso ainda não corresponde à magnitude do desafio. Os indicadores utilizados para medir a participação pública e governamental representam um primeiro passo para a compreensão da realidade sul-americana. O acesso à informação, especialmente para grupos específicos, é um passo fundamental na redução das desigualdades sociais e no empoderamento das populações mais desfavorecidas para agirem.

Compromisso público com as dimensões sanitárias das alterações climáticas

Medir o envolvimento público é fundamental para compreender como as pessoas interagem com aspectos cruciais da saúde e do clima. No entanto, quantificar a participação pública apresenta desafios únicos devido às diferenças culturais e regionais.

Levando em consideração esses primeiros resultados, a equipe de pesquisa do LCSA publicou

recentemente uma série de artigos sobre a lacuna de informação científica sobre saúde e mudanças climáticas na região. Os eixos temáticos selecionados foram “Governança e participação pública”, “Economia e finanças”, “Mitigação”, “Adaptação” e “Impactos”²⁻⁷.

Os resultados dessa nova análise demonstraram que a América do Sul sofre os impactos das mudanças climáticas, incluindo eventos climáticos extremos e mudanças nos padrões de temperatura e precipitação pluvial. Estes efeitos interagem com as vulnerabilidades sociais existentes, com graves consequências na saúde e no bem-estar das populações.

Os autores destacam quatro mensagens principais da série, que apresentaram lacunas importantes de cinco perspectivas diferentes de saúde e clima. Em primeiro lugar, existe uma necessidade geral de análises locais de temas prioritários para subsidiar as políticas públicas, para que incluam evidências nacionais e regionais para fortalecer adequadamente as respostas e a preparação e adaptação aos perigos das mudanças climáticas e abordar as vulnerabilidades sociais relevantes nos países da América do Sul.

Em segundo lugar, a investigação sobre saúde e clima é feita isoladamente e a intersecção não é clara em termos de responsabilidade e liderança; portanto, a pesquisa e a ação transdisciplinares são fundamentais. Há uma necessidade urgente de maior ação dos meios de comunicação, da cobertura acadêmica e pública sobre o clima.

Terceiro, a investigação, as políticas e as medidas climáticas devem refletir-se em planos de financiamento eficazes, que até agora são muito limitados. Para que as políticas de adaptação e mitigação sejam eficazes, necessitam de um esquema de financiamento sólido e de longo prazo.

Finalmente, a ação climática é uma grande oportunidade para que sociedades mais saudáveis e prósperas na América do Sul aproveitem as estratégias políticas climáticas para enfrentar os desafios das alterações climáticas e abordem as desigualdades sociais existentes.

Conclusões do *The Lancet Countdown South America* sobre saúde e mudanças climáticas – 2023¹

Este relatório inaugural da LCSA acompanha 25 questões de saúde e indicadores de alterações climáticas para 12 países da América do Sul centrado no

monitoramento sistemático dos efeitos das alterações climáticas na saúde e a resposta em nível regional.

Os riscos para a saúde decorrentes das alterações climáticas que afetam a América do Sul incluem o aumento das temperaturas, ondas de calor e incêndios florestais mais frequentes e intensos, menores rendimentos agrícolas e maior exposição a doenças sensíveis ao clima,

A América do Sul registra um aumento acentuado na adequação climática à dengue, uma doença que representa um importante problema de saúde pública na região, com aumento médio de 35,3% para todos os países, exceto o Chile.

Embora toda a população seja afetada até certo ponto, aquelas famílias que já vivem na pobreza são as mais vulneráveis, menos resilientes e, portanto, mais afetadas.

Até agora, o conhecimento dos efeitos quantificáveis das mudanças climáticas sobre a saúde das populações sul-americanas é limitado entre líderes políticos e o público em geral. Mesmo nos casos em que existia conhecimento, a ação não foi proporcional às ameaças e oportunidades.

Embora vários países da América do Sul incluam a saúde nas suas Contribuições Nacionais (NDC), as ações são realizadas lentamente, se é que o são. Esse atraso contribui para milhares de mortes relacionadas à poluição interna e externa a material particulado com diâmetro inferior a 2,5 µg (PM 2,5) e ao carbono e às dietas intensivas e pouco saudáveis em toda a região. O Brasil é o único país que desenvolveu um Plano Nacional de Adaptação (PNA), até 2020, alocando recursos apropriados para implementá-lo e executá-lo.

O lento progresso da ação em matéria de saúde e clima reflete em baixos níveis de compromisso a questões interligadas de algumas das principais partes envolvidas na sociedade. Em relação à participação no envolvimento e cobertura da saúde e das alterações climáticas nos meios de comunicação social (crucial para promover a mudança a nível individual e político), é uma das mais baixas do mundo.

O relatório destaca as ameaças imediatas à saúde, a falta de planos de adaptação à saúde e o financiamento inadequado atribuído aos diferentes países para enfrentar o fardo das alterações climáticas. A atual trajetória de inação climática

conduzirá apenas a mais desigualdade, pobreza e vulnerabilidade.

A América do Sul deve intensificar os seus esforços, criar sistemas de saúde resilientes e preparar-se para a mudança, exigindo políticas locais que construam uma resposta bem sucedida, definindo caminhos claros para enfrentar os desafios atuais e os que virão.

A mensagem dos 28 investigadores do LCSA é clara. Confie na ciência: agora que todos sabemos o que está acontecendo, temos de agir.

Referências

1. Hartinger SM, Yglesias-González M, Blanco-Villafuerte L, Palmeiro-Silva YK, Lescano AG, Stewart-Ibarra A, et al. The 2022 South America report of The Lancet Countdown on health and climate change: trust the science. Now that we know, we must act. *Lancet Reg Health Am.* 2023;20:100470.
2. Fernandez-Guzman D, Romina Lavarello R, Yglesias-González M, Hartinger SM, Rojas-Rueda D. A scoping review of the health co-benefits of climate mitigation strategies in South America. *Lancet Reg Health Am.* 2023;26:100602.
3. Palmeiro-Silva YK, Lescano AG, Flores EC, Astorga Y, Rojas L, Chavez MG. Identifying gaps on health impacts, exposures, and vulnerabilities to climate change on human health and wellbeing in South America: a scoping review. *Lancet Reg Health Am.* 2023;26:100580.
4. Palmeiro-Silva YK, Yglesias-Gonzales M, Blanco-Villafuerte L, Canal-Solis K, Neyra RC, Fernandez-Guzmán D, et al. The Lancet Countdown South America: The Lancet Countdown South America: increasing health opportunities by identifying the gaps in health and climate change research. *Lancet Reg Health Am.* 2023;26:100605.
5. Paz-Soldán VA, Valcarcel A, Canal-Solis K, Miranda-Chacon Z, Palmeiro-Silva YK, Hartinger SM, et al. A critical analysis of national plans for climate adaptation for health in South America. *Lancet Reg Health Am.* 2023;26:100604.
6. Sarmiento JH, Melo O, Ortiz-Alvarado L, Pantoja Vallejos C, Reyes-Mandujano IF. Economic impacts associated with the health effects of climate change in South America: a scoping review. *Lancet Reg Health Am.* 2023;26:100606.
7. Takahashi B, Posse CG, Sergeeva M, Salas MF, Wojczynski S, Hartinger S, et al. Climate change and public health in South America: a scoping review of governance and public engagement research. *Lancet Reg Health Am.* 2023;26:100603.

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

Correspondência:
Dirceu Solé
E-mail: dirceu.sole@unifesp.br

Angioedema hereditário com deficiência do Inibidor de C1 – Armadilhas no diagnóstico, tratamento e compreensão

Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: traps in the diagnosis, treatment, and understanding

Camilla Resende da Matta Amaral Brum¹, Sérgio Duarte Dortas-Junior¹, Leticiane Munhoz Socreppa¹, Maria Luiza Oliva Alonso¹, Alfeu Tavares França¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹

RESUMO

Angioedema hereditário (AEH) é uma condição rara, subdiagnosticada e de elevada morbimortalidade, devido ao caráter de suas manifestações clínicas. O AEH se diferencia do angioedema histaminérgico por não responder aos anti-histamínicos, corticosteroides ou epinefrina. Por esse motivo, é extremamente importante o diagnóstico dessa situação, a fim de instituir a terapia adequada. Tal afecção deve ser suspeitada a partir da história clínica de episódios imprevisíveis e recorrentes de edema que quando se manifesta sob a forma de edema laríngeo, pode levar a óbito por asfixia, se não for adequadamente tratado. Relatamos o caso de uma paciente de 18 anos que, apesar de previamente diagnosticada com AEH tipo 1, ao procurar um serviço de emergência devido a crise de angioedema, não dispunha de medicação específica nem apresentou plano de ação com as opções possíveis para crises. Este caso reforça a necessidade de maior divulgação da doença, além da conscientização de pacientes e familiares sobre a doença e eventuais crises, assim como o acesso às medicações.

Descritores: Emergência, angioedema, angioedemas hereditário, angioedema hereditário tipos I e II, insuficiência respiratória.

ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, underdiagnosed condition with high morbidity and mortality due to the characteristics of its clinical presentation. HAE differs from histaminergic angioedema by not responding to antihistamines, corticosteroids, or epinephrine. Therefore, early diagnosis is crucial to initiate adequate therapy. HAE is suspected in patients with a clinical history of unpredictable and recurrent episodes of edema. When laryngeal edema occurs, it can lead to death from asphyxiation if not treated properly. We report the case of an 18-year-old patient previously diagnosed with HAE type 1 who sought emergency care during an angioedema attack. However, the patient was not taking any specific medication and did not have an action plan to manage attacks. This case highlights the importance of increasing awareness about the disease, educating patients and their families about the disease and potential attacks, and ensuring access to medications.

Keywords: Emergency care, angioedema, hereditary angioedema, hereditary angioedema types I and II, respiratory failure.

Introdução

O angioedema hereditário (AEH) com deficiência do C1-INH é uma doença genética de origem autosômica dominante, que acomete cerca de 1:67,000¹. Ocorre um excesso de ativação do sistema de contato (calicreína-cinina), da coagulação e fibrinólise, com

consequente aumento da bradicinina (BRA), sendo esta seu principal mediador^{1,2}.

As manifestações clínicas podem ter início na primeira ou segunda década de vida, se caracterizam por angioedema recorrente e transitório (duração de

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

Submetido em: 12/09/2023, aceito em: 12/11/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):410-4.

2 a 5 dias), não associado a urticas, que acomete mucosa ou submucosa de qualquer parte do corpo, principalmente extremidades, face, genitália, trato digestório e respiratório^{1,3}. Os episódios, tipicamente não respondem à terapia com anti-histamínicos, corticosteroides e epinefrina⁴. Os principais motivos de procura a grandes emergências incluem o angioedema de alças intestinais, que se apresenta com dor abdominal de forte intensidade, e tem sido associado a laparotomias exploratórias desnecessárias, devido à dificuldade em se estabelecer diagnóstico diferencial com outras causas de abdome agudo cirúrgico⁵. E o edema laríngeo, que é o evento mais temido devido a sua possível progressão para asfixia e morte, se não for prontamente revertido^{6,7}.

As crises de edema laríngeo requerem particular atenção, a fim de garantir acesso rápido a unidades de emergência para seu tratamento precoce. O angiodema laríngeo não deve ser confundido com outras causas de angiodema comumente encontradas em emergências, mediados por histamina^{4,7}. Os sinais de alarme que indicam a necessidade de intervenção imediata incluem sensação de aperto no peito, desconforto na orofaringe e/ou dificuldade de deglutição⁶.

Apesar dos avanços na compreensão da doença nos últimos anos, ainda tem sido descrito atraso diagnóstico significativo, confirmando que ainda é uma afecção desconhecida por muitos profissionais de saúde^{8,9}. A ausência do conhecimento da doença tem sido associada à realização de procedimentos invasivos desnecessários, além de terapêuticas inadequadas, piorando a qualidade de vida do paciente e a morbidade relacionada à doença⁹.

Relato de caso

Paciente feminina, negra, 18 anos, solteira, com angioedema recorrente que acometia membros e genitália desde os 2 anos, posteriormente evoluindo com dor abdominal recorrente. Os episódios cediam espontaneamente em três a cinco dias. Menarca aos 11 anos, quando evoluiu com aumento da frequência das crises, associadas ao estresse emocional. Apresentava história familiar de AEH, pai e irmão com história de angioedema recorrente, tendo este último falecido por edema laríngeo aos 23 anos. Aos 13 anos, durante investigação laboratorial verificou-se níveis reduzidos de C4 e do C1-INH, sendo diagnosticada com AEH com deficiência quantitativa do C1-INH.

Foi iniciada profilaxia de longo prazo com antibriolíticos sem controle satisfatório dos sintomas, o qual foi substituído por andrógenos atenuados, apesar da faixa etária. Como medicamento específico para crises foi prescrito o concentrado do inibidor de C1-INH, ao qual a paciente não obteve acesso. A paciente também foi orientada a evitar possíveis fatores desencadeantes, como uso de estrógenos (contraceptivos orais), trauma, e, na medida do possível, estresse emocional. Foi fornecido plano de ação para crises de AEH e orientações de procurar emergência médica no caso de crises.

Aos 18 anos, em uso irregular da profilaxia de longo prazo, e devido a estresse emocional importante, a paciente apresentou episódio súbito de desconforto na orofaringe e dispneia, sendo levada à emergência por familiares. Com a suspeita clínica de angioedema laríngeo, sem ter sido informada do plano de ação para crises, a equipe que a atendeu administrou anti-histamínicos e corticosteroide intravenoso, e orientou a aguardar para observação. A despeito da recomendação, a paciente evadiu-se do serviço de emergência. Posteriormente, evoluiu com quadro de insuficiência respiratória aguda, seguida de crise convulsiva, sendo levada novamente para a emergência. Foi submetida à intubação orotraqueal (IOT) na tentativa de garantir suporte ventilatório. Nesse momento, a equipe local entrou em contato com os médicos especialistas, sendo informada do diagnóstico de AEH. O hospital não dispunha dos medicamentos específicos nem do plasma fresco congelado. Apesar de todas as tentativas da equipe local, a paciente evoluiu para óbito.

Discussão

O AEH é uma condição complexa, que afeta bastante a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. Esta enfermidade deve sempre ser considerada em pacientes com história de edema recorrente sem urticas, em especial se há história familiar de crises semelhantes. O AEH pode se apresentar com episódios súbitos de angiodema em qualquer região do corpo^{1,2}. Estima-se que aproximadamente metade dos pacientes irão apresentar, pelo menos, um episódio de edema laríngeo na vida⁶. Como no caso apresentado, o comprometimento das vias respiratórias é a principal emergência médica com potencial evolução para óbito, necessitando de intervenção precoce^{4,7}. Nesse cenário, diante do acometimento de vias respiratórias superiores, úvula, ou língua, o primeiro passo

no atendimento é estabelecer perviabilidade das vias respiratórias. Pacientes com risco iminente de asfixia devem ser prontamente submetidos à IOT^{1,4,7}.

Em caso de suspeita de crises de AEH, principalmente com comprometimento de face e abdome, os pacientes devem ser sempre encorajados a procurar imediatamente o serviço de emergência⁷. Cabe ressaltar que durante as admissões hospitalares não é incomum a confusão diagnóstica com outras condições que também cursam com angioedema, como o decorrente de reações anafiláticas, mediadas por histamina. Diferente do angioedema histaminérgico, o AEH não responde a anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina^{4,7}. Esta ausência de resposta ao tratamento convencional, bem como o conhecimento das opções terapêuticas disponíveis para o AEH e seu acesso, necessitam de maior divulgação, principalmente entre profissionais emergencistas^{4,9,10}. Uma vez diagnosticado o AEH, um plano de ação por escrito deve ser fornecido ao paciente, o qual visa reduzir significativamente a interferência da doença nas atividades cotidianas de pacientes e seus familiares, além de facilitar a abordagem das crises¹¹. Apesar das orientações, a paciente não seguia as recomendações de uso regular das medicações, nem portava o plano de ação consigo no dia da crise. Diferente do ocorrido no caso relatado, este plano de ação deve ser compartilhado com o emergencista¹¹. Assim, a paciente recebeu medicações que não eram indicadas no manejo de uma crise de AEH.

O plano de ação de crises, estabelecido pelos profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento de pacientes com AEH, visa auxiliar os emergencistas nas decisões sobre o tratamento^{2,11}. A maioria das crises tem caráter espontâneo, entretanto alguns gatilhos são descritos, portanto, para prevenção das mesmas os pacientes são orientados sobre condições individuais que merecem atenção especial no manejo da doença, como procedimentos cirúrgicos e odontológicos, gestação, bem como evitar uso de medicamentos anti-hipertensivos (inibidores da ECA), determinados hipoglicemiantes orais (gliptinas), e medicamentos contendo estrogênio, através de um processo chamado “tomada de decisão compartilhada”^{1,12}. A avaliação da frequência e gravidade de crises visa indicar a necessidade de profilaxias de longo prazo para prevenção de sua recorrência, sendo necessário monitoramento contínuo desses pacientes^{1,2,12}.

O AEH compromete muito a qualidade de vida dos pacientes, sendo assim, essas medidas visam reduzir a significativa morbi-mortalidade associada ao

AEH, visto que a estratégia envolvendo o tratamento cuidadoso das crises e a sua prevenção é essencial para o adequado manejo dos pacientes¹¹.

Um estudo recente identificou que planos de ação digitais ajudam a reduzir o tempo de atendimento nas emergências e permitem a administração terapêutica apropriada. Além disso, ter um médico especialista disponível para estabelecer contato com o paciente e o emergencista durante os episódios de crises permite melhor adesão ao tratamento, e auxilia no manejo dessa condição que ainda é desconhecida por muitos profissionais de saúde^{12,13}. No caso relatado, apesar do acesso ao especialista e ao plano de ação, devido à não apresentação do mesmo pela paciente e familiares, não houve adequada comunicação no atendimento inicial, postergando a informação do diagnóstico e a tomada de medidas fundamentais para a reversão do quadro.

Além de todos os aspectos supracitados, a imprevisibilidade das crises tem sido associada a importante prejuízo psicossomático nos pacientes com AEH¹⁴. Apesar de todos os esforços da família em tentar evitar condições que causassem estresse ou desconforto emocional à paciente, a mesma relatava estresse emocional importante, que sabidamente é um fator desencadeante para as crises de AEH. A convivência com uma doença rara, e ainda desconhecida por muitos, associada à dificuldade de acesso aos medicamentos de crise têm sido os maiores desafios enfrentados pelos pacientes^{9,11}.

Diversos estudos têm avaliado o impacto dos distúrbios emocionais na população com AEH^{14,15}. Um deles, realizado em diferentes países, destacou que ansiedade e depressão foram descritas em 38% e 17,4% dos pacientes, respectivamente¹⁵.

Savarese e cols. também associaram as disordens emocionais e a falta de conhecimento da condição à baixa adesão ao tratamento¹⁶. De acordo com Graffigna e cols., quando um indivíduo recebe um diagnóstico importante pode não ser tão ativo no engajamento terapêutico devido à instabilidade emocional inerente ao processo¹⁷.

Os processos psicológicos associados ao AEH são extremamente relevantes, uma vez que podem agir como gatilhos de crises e interferir no enfrentamento da doença ao impactar na qualidade de vida dos pacientes. Depressão e ansiedade não apenas têm sido descritas como comorbidades frequentes em decorrência da doença, como também são listadas como importantes fatores desencadeantes

das crises¹⁷. Estudos crescentes têm relacionado a depressão ao angioedema através de fatores neurobiológicos comuns¹⁸.

O estresse, descrito como o principal gatilho, parece também modificar a atividade da doença¹⁹. Segundo Felger e cols., exposições crônicas a citocinas inflamatórias podem levar a alterações persistentes de neurotransmissores e consequentes desordens psiquiátricas, como a depressão²⁰. Além disso, o estresse psíquico altera a atividade funcional da cascata do complemento, intensificando o processo inflamatório. A produção aumentada de bradicinina em situações de estresse pode explicar a correlação entre disfunções do sistema nervoso autônomo (SNA) e ativação do sistema contato/complemento²¹. Metabólitos da bradicina, como des-arg-9-bradicinina e IL1-beta, responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular, também têm sido associados à depressão em modelos experimentais¹⁸. Dessa forma, estudar a interface entre desordens imunopatológicas como angioedema e esses distúrbios emocionais é fundamental¹⁸.

Outra desordem atualmente estudada é a alexitimia, ou percepção aumentada do estresse, que ocorre com maior frequência em crianças e adultos jovens com AEH. O alexitímico tem dificuldade para lidar com o estresse e de reconhecer e regular emoções. Um estudo revelou que a alexitimia afeta 84% das crianças com AEH-C1-INH, podendo também estar associada à gravidade da doença²². Entretanto, esses dados não foram confirmados em adultos, de acordo com Savarese e cols.¹⁶.

A constatação desses achados demonstra a importância do acompanhamento do bem-estar psicológico no curso do AEH. A interferência da doença deve ser avaliada individualmente, sendo fundamental realizar avaliações periódicas da frequência e gravidade dos sintomas, bem como da eficácia do tratamento de profilaxia, quando indicado. A aplicação de questionários de qualidade de vida como o *Hereditary Angioedema Quality of Life questionnaire* (HAE-QoL) é feita de rotina, a fim de identificar precocemente o controle da doença, bem como os impactos da mesma no cotidiano dos pacientes, e possíveis distúrbios psíquicos associados^{11,23}.

Além disso, com este objetivo, centros de referência em diversos países criaram grupos de apoio aos pacientes com AEH, sem fins lucrativos, cujo objetivo é fornecer suporte e representar os interesses dos mesmos, a fim de reduzir a morbidade e potencial de fatalidades, caso não adequadamente tratados.

No Brasil, a Associação Brasileira de Angioedema Hereditário (Abranghe) representa este grupo que tem atuação na educação sobre reconhecimento da doença e gatilhos para crises, rastreio de familiares, além do incentivo a políticas públicas, sendo o acesso aos medicamentos de alto custo ainda um desafio constantemente enfrentado¹¹.

Para o manejo adequado de uma crise de AEH é fundamental o acesso e disponibilidade de medicações como o concentrado do inibidor de C1, ou o antagonista do receptor B2 da bradicinina^{2,4,7,11}. Entretanto, quando não disponíveis, está indicada a reposição com plasma fresco congelado (2-4 unidades)^{2,4,7,11}. No caso relatado, a equipe da emergência, após contato com o médico assistente, foi informada das opções terapêuticas adequadas para manejo da crise, porém a unidade não dispunha das mesmas, sendo indicada a IOT. Na ausência de medicamentos de crise, medidas invasivas de suporte ventilatório devem ser prontamente indicadas, a fim de impedir a rápida progressão para asfixia^{4,7,11}. O procedimento deve ser feito preferencialmente por um profissional médico qualificado, uma vez que qualquer manipulação mecânica das vias aéreas nesses pacientes pode provocar piora do edema, sendo geralmente uma via aérea de difícil acesso^{7,24}. Em alguns casos ainda, indicações de traqueostomia ou cricotireoidostomia podem ser tentadas a fim de garantir agilidade no suporte ventilatório, visando a estabilização do paciente^{7,24}.

De acordo com diretrizes atuais, recomenda-se que pacientes devam portar ao menos duas doses do medicamento em seu domicílio para eventuais crises^{2,11,25}. Em nosso país, todos os medicamentos aprovados para crises permitem autoadministração domiciliar, sendo fundamental para o tratamento precoce das mesmas e prevenção de eventos fatais, evitando expor os pacientes a unidades de saúde ainda precárias em nosso país. Entretanto, devido ao alto custo, grande parte dos pacientes no Brasil não possuem acesso a tais medicações, e continuam utilizando tratamentos inadequados, tanto para profilaxias quanto para as crises¹¹. Nesse cenário, é importante a elaboração de políticas públicas para melhorar o acesso a medicações específicas por meio da inclusão das mesmas no protocolo clínico das diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde. Na ausência das mesmas, é necessário que o emergencista conheça a opção de tratar as crises com plasma fresco congelado, além de estar bem treinado no manejo de vias aéreas. Entretanto, em

algumas regiões do Brasil, o acesso à transfusão de plasma não é possível, assim como no caso relatado. Deste modo, enfatizamos a necessidade de disponibilização de uma terapêutica específica, eficaz e passível de autoadministração¹¹. Quanto ao paciente, este deve ser educado sobre os possíveis desencadeantes, o uso regular da medicação profilática, quando indicada; além de quando procurar o serviço de emergência para o tratamento das crises e da importância de fornecer ao emergencista o plano de ação com orientações terapêuticas e contato do especialista^{2,4,11,15}.

O AEH é uma condição rara e associada a grande morbidade e que pode levar ao óbito. Embora haja maior divulgação e conhecimento por parte dos especialistas, a falta de conhecimento pelos médicos pediatras, clínicos, generalistas e emergencistas, e o subdiagnóstico ainda são obstáculos a serem enfrentados^{9,10}. O AEH é uma doença que tem tratamento, portanto, esperamos, nos próximos anos, um crescimento do conhecimento de todos sobre a mesma, tanto de profissionais de saúde, quanto de pacientes e familiares, e conseqüentemente, que desfechos positivos sejam alcançados.

Referências

- Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):151-69.
- Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-90.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May;69(5):602-16.
- Serpa FS, Mansour E, Aun MV, Giavina-Bianchi P, Chong Neto HJ, Arruda LK, et al. Angioedema hereditário: como abordar na emergência? *Einstein (São Paulo)*. 2021;19:eRW5498.
- Gutierrez M, Veronez CL, Rodrigues Valle SO, Gonçalves RF, Ferriani MPL, Moreno AS, et al. Unnecessary abdominal surgeries in attacks of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):60-5.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):267-74.
- Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo Jr. CA, et al. American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Society for Academic Emergency Medicine (SAEM). A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2014;21:469-84.
- Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França AT, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol*. 2020;59(3):341-4.
- Ucar R, Arslan S, Baran M, Caliskaner AZ. Difficulties encountered in the emergency department by patients with hereditary angioedema experiencing acute attacks. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:72-5.
- Otani IM, Christiansen SC, Busse P, Camargo CA Jr, Zuraw BL, Riedl MA, et al. Emergency Department Management of Hereditary Angioedema Attacks: Patient Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):128-134.e4.
- Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):170-96.
- Settipane RA, Bukstein DA, Ried MA. Hereditary Angioedema and Shared Decision Making. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41 (Suppl1):S55-S60.
- Paige D, Maina N, Anderson JT. Hereditary angioedema: Comprehensive management plans and patient support. *Allergy Asthma Proc*. 2020 Nov 1;41(Suppl 1):S38-S42.
- Banerji A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5):329-36.
- Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):94.
- Savarese L, Bova M, Maiello A, Petraroli A, Mormile I, Cancian M, et al. Psychological processes in the experience of hereditary angioedema in adult patients: an observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):23.
- Graffigna G, Barelo S, Bonanomi A, Lozza E. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) Scale. *Front Psychol*. 2015 Mar 27;6:274.
- Fouche AS, Saunders EF, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:371-5.
- Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Czaller I, Nebenfuhrer Z, Temesszentandrasi G, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):44.
- Felger JC, Lotrich F. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuroscience*. 2013; 246:199-229.
- Mormile I, Palestra F, Petraroli A, Loffredo S, Rossi FW, Spadaro G, et al. Neurologic and Psychiatric Manifestations of Bradykinin-Mediated Angioedema: Old and New Challenges. *Int J Mol Sci*. 2023;24:12184.
- Savarese L, Bova M, De Falco R, Guarino MD, De Luca Picione R, Petraroli A, et al. Emotional processes and stress in children affected by hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a multicenter, prospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):115.
- Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):40.
- Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2021 Jan;60(1):35-43.
- Christiansen SC, Bygum A, Banerji A, Busse P, Li H, Lumry W, et al. Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(2):145-50.

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

Correspondência:
Camilla Resende da Matta Amaral Brum
E-mail: camilladamatta@gmail.com

Anaphylactic reaction to ondansetron in a pediatric patient: a rare case report

Anafilaxia a ondasetron em idade pediátrica: um caso clínico raro

Filipa Rodrigues dos Santos¹, Joana Gouveia¹, Eva Gomes¹

ABSTRACT

Although ondansetron is a widely used antiemetic medication, hypersensitivity to ondansetron is rare. We report a clinical case of a child who had an anaphylactic reaction after a single oral dose of ondansetron. An immunoglobulin E-mediated mechanism was determined by positive intradermal tests.

Keywords: Anaphylaxis, case reports, antiemetics, pediatrics.

RESUMO

Ondansetron é um medicamento antiemético amplamente utilizado, mas a hipersensibilidade ao mesmo é rara. Apresentamos um caso clínico de uma criança com anafilaxia após tomar dose única de ondansetron, via oral, onde se demonstra um mecanismo mediado por IgE através de testes intradérmicos positivos.

Descritores: Anafilaxia, relatos de casos, antieméticos, pediatria.

Introduction

Ondansetron, an antiemetic drug that acts as a 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonist, is commonly used to treat or prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting and as a prophylactic treatment for nausea and vomiting in perioperative settings. The most commonly reported adverse effects include headache, feeling hot, and constipation. Hypersensitivity reactions to ondansetron appear to be rare. Only a few cases have been reported in the literature, including systemic reactions¹⁻⁷ and isolated cutaneous reactions.⁸

Only 7 cases of anaphylaxis have been documented^{1,2,9-13}, with an IgE-mediated mechanism confirmed by skin tests in 3 cases^{1,9,10}, 2 of which were pediatric.^{10,11}

The authors describe a rare case of immediate hypersensitivity to ondansetron in a 9-year-old boy

who presented with anaphylaxis. A suspected IgE-mediated mechanism was validated by positive intradermal tests.

Case report

A 9-year-old boy presented to the emergency department with a 2-day history of nausea and vomiting. He had no fever or other gastrointestinal symptoms and denied other associated symptoms or complaints. He was given ondansetron 4mg per os, but 20 minutes after administration a generalized urticarial rash appeared with associated pruritus but no angioedema or associated respiratory or cardiovascular symptoms. He was administered an antihistamine (hydroxyzine 25mg per os), which resulted in clinical improvement, and he was discharged after 2 hours.

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

Submitted: Sep 20 2023, accepted: Dec 14 2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):415-8.

However, he returned 2 hours after discharge due to renewed vomiting and progression of the skin rash. In addition to the previous cutaneous symptoms, he had angioedema of the lower and upper lips and wheezing. Vital signs were within normal limits. He was treated with adrenaline (0.3mg/0.3mL, IM), methylprednisolone 20mg IV, clemastine 2g IV, and 400µg of nebulized salbutamol, which resulted in clinical improvement. Four hours later the skin lesions worsened and wheezing recurred, so adrenaline, methylprednisolone, clemastine, and salbutamol were administered again. Treatment with methylprednisolone 20mg IV and clemastine 2g IV was repeated four hours later due to the recurrence of cutaneous symptoms. The patient remained under surveillance and was discharged 12 hours later with a prescription of oral prednisolone 20mg and levocetirizine 5mg for 3 days. He was referred to the allergy department for diagnostic investigation. No information on tryptase

levels was provided. The patient had no other medical history apart from a previous diagnosis of asthma and allergic rhinitis (controlled with daily fluticasone furoate 27.5µg and levocetirizine 5mg, with salbutamol 100µg/dose as needed) and had never been exposed to ondansetron.

Despite the nonexistence of validated concentrations, given the severity of the reaction, a basophil activation test was performed (Basotest®, ORPEGEN Pharma, Heidelberg, Germany) with an ondansetron solution (2mg/mL), the result of which was negative.

The patient also underwent skin testing with ondansetron (Figure 1). The recommended concentrations found in literature for both prick and intradermal tests were used.¹ In addition, 4 control tests (2 exposed patients, 2 non-exposed volunteers) were also performed to exclude possible false positive results.

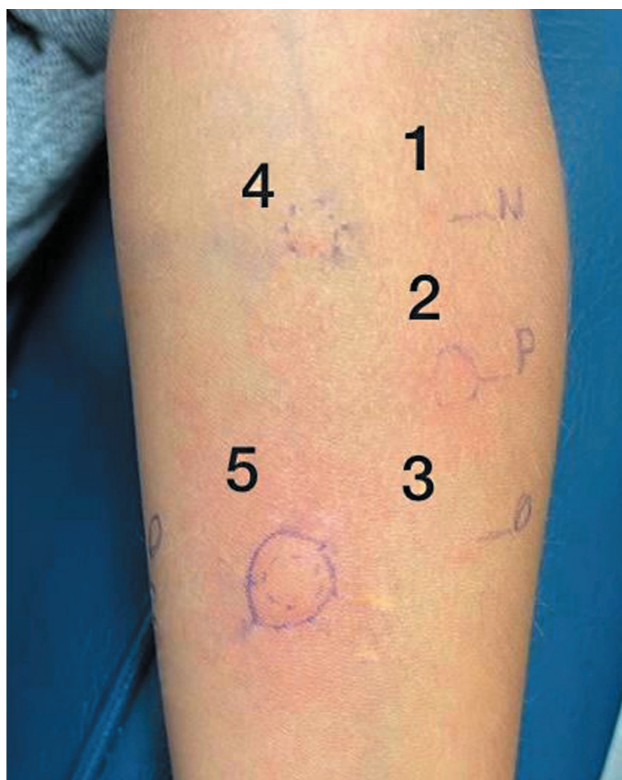


Figure 1

Skin tests with ondansetron: 1) skin prick test with saline solution; 2) skin prick test with histamine; 3) skin prick test with ondansetron at a concentration of 2mg/mL; 4) intradermal test with ondansetron at a concentration of 0.002mg/mL; 5) intradermal test with ondansetron at a concentration of 0.02mg/mL

The skin prick test results for ondansetron at a concentration of 2mg/mL were negative; the intradermal test results for ondansetron at a concentration of 0.002mg/mL was negative, but the patient tested positive in an intradermal test at a concentration of 0.02mg/mL: the initial wheal diameter increased 8 mm and erythema increased 6mm. None of the 4 controls had a positive wheal reaction at this concentration.

Due to the severity of the initial reaction, no oral provocation test with ondansetron was performed. The patient was told to avoid ondansetron and has not had similar episodes to date.

Discussion

Although ondansetron is commonly used, hypersensitivity reactions seem to be rare. Still, life threatening reactions can occur.² Chen et al. analyzed U.S. Food and Drug Administration records, identifying 24 reports of adverse anaphylactoid-anaphylactic reactions associated with ondansetron.⁵ Sapkota et al. described the case of an anaphylactic reaction to ondansetron with a rapid and severe onset, which unfortunately was fatal despite prompt medical treatment.²

We found 7 cases reports of allergic reactions to ondansetron in the literature,^{1,2,9-13} of which 3 involved an IgE-mediated mechanism confirmed by skin prick and/or intradermal tests.^{1,9,10} Two of these 3 occurred in pediatric patients. Tan et al. described a case of anaphylaxis after initial sublingual administration of ondansetron in a 12-year-old child, and an IgE-associated mechanism was confirmed through intradermal tests.¹⁰ Demir et al. reported a case of anaphylaxis after the fourth dose of ondansetron in a 1-year-old child undergoing chemotherapy for neuroblastoma.¹¹

Our case involved a similar clinical presentation, with cutaneous symptoms appearing in the first few minutes after exposure and progression to anaphylaxis. As in the case reported by Tan et al., the patient had no previous exposure to the drug.

This is a rare case of immediate hypersensitivity to ondansetron in a pediatric patient, in which an IgE-mediated mechanism was confirmed by a positive intradermal skin test, as also described by Tan et al.¹⁰

Skin prick/intradermal tests for other 5-HT3 antagonists were not performed, since the patient did not require recurrent treatment with antiemetics. Since

the basophil activation test results were negative, it was not useful for diagnosis in this case. The mechanism by which the patient became sensitized to ondansetron remains unknown, given that this was most likely his first contact with the drug.

Some authors suggest that a class effect, possibly involving cross-reactivity, may be involved in ondansetron anaphylaxis.¹⁴ However, other authors reported successful ondansetron use in a patient allergic to granisetron.¹⁵ This would suggest a drug-specific effect rather than a class effect. The authors do not recommend using ondansetron or other 5-HT3 receptor antagonists in patients who have had a severe hypersensitivity reaction to another 5-HT3 receptor antagonist.

For ondansetron-allergic patients indicated for long-term antiemetic treatment, allergological study with a skin prick/intradermal test and, if necessary, a drug provocation test for alternative drugs under medical supervision seems advisable.

We highlight the importance of using ondansetron with caution, especially in children. Healthcare professionals must be prepared to identify and manage uncommon, but severe, adverse effects, including anaphylactic reactions.

References

1. Fernando SL, Broadfoot AJ. Ondansetron anaphylaxis: a case report and protocol for skin testing. *Br J Anaesth*. 2009 Feb;102(2):285-6. doi: 10.1093/bja/aen376.
2. Sapkota K, Bhagat R. Fatal anaphylaxis to intravenous ondansetron: A case report. *Clin Case Rep*. 2021 May 5;9(5):e04110. doi: 10.1002/ccr3.4110.
3. Ouni B. Fatal anaphylactic reaction to intravenous infusion of Ondansetron: a report of two cases. *Int J Pharmacovigil* 2(2):1-3. doi: <http://dx.doi.org/10.15226/2476-2431/2/2/00119>.
4. Ross AK, Ferrero-Conover D. Anaphylactoid reaction due to the administration of ondansetron in a pediatric neurosurgical patient. *Anesth Analg*. 1998 Oct;87(4):779-80. doi: 10.1097/00000539-199810000-00007.
5. Chen M, Tanner A, Gallo-Torres H. Anaphylactoid-anaphylactic reactions associated with ondansetron. *Ann Intern Med*. 1993 Oct 15;119(8):862. doi: 10.7326/0003-4819-119-8-199310150-00026.
6. Kossey JL, Kwok KK. Anaphylactoid reactions associated with ondansetron. *Ann Pharmacother*. 1994 Sep;28(9):1029-30. doi: 10.1177/106002809402800906.
7. Firew E, Huang H, Anand A, Asfaw YA, Parikh C, Khan HR. Ondansetron-induced pseudoallergy with non-ischemic myocardial injury: A rare case report of Kounis syndrome. *Clin Case Rep*. 2022 Dec 22;10(12):e6781. doi: 10.1002/ccr3.6781.
8. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Demoly P. Isolated urticaria to ondansetron and successful treatment with granisetron. *Allergy*. 2005 Apr;60(4):543-4. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00754.x

9. Goyal P, Paramesh K, Puranik S, Proctor M, Sanghvi M. Delayed diagnosis of anaphylaxis secondary to ondansetron: A case report. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Feb;33(2):146-7. doi: 10.1097/EJA.0000000000000372.
10. Tan J, Mehr S. Anaphylaxis to an ondansetron wafer. *J Paediatr Child Health*. 2012 Jun;48(6):543-4. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02124.x.
11. Demir HA, Batu ED, Yalçın B, Civelek E, Saçkesen C, Büyükpamukçu M. Anaphylactic reaction owing to ondansetron administration in a child with neuroblastoma and safe use of granisetron: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Nov;32(8):e341-2. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181ea214a.
12. Weiss KS. Anaphylactic reaction to ondansetron. *Arch Intern Med*. 2001 Oct 8;161(18):2263. doi: 10.1001/archinte.161.18.2263.
13. Mehra KK, Gogtay NJ, Ainchwar R, Bichile LS. Hypersensitivity to intravenous ondansetron: a case report. *J Med Case Rep*. 2008 Aug 14;2:274. doi: 10.1186/1752-1947-2-274.
14. Kataja V, de Bruijn KM. Hypersensitivity reactions associated with 5- hydroxytryptamine(3)-receptor antagonists: a class effect? *Lancet*. 1996 Mar 2;347(9001):584-5. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91275-1.
15. Kanny G, Beaudouin E, Moneret-Vautrin DA. IgE-mediated allergy to granisetron and safe use of ondansetron. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Dec;108(6):1059-60. doi: 10.1067/mai.2001.119744.

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

Corresponding author:
Filipa Rodrigues dos Santos
E-mail: filipair.santos@gmail.com

Indução oral rápida de tolerância a alopurinol: um relato de caso

Rapid induction of oral tolerance to allopurinol: a case report

Caroline Rosa Emergente Coutinho¹, Larissa Oliveira F. Silva-Lima¹,
Mariana S. Soares Peron¹, Bruna C. Valdivieso¹, Erika P. Souza¹, Eli Mansour¹

RESUMO

O alopurinol, de uso contínuo oral, é o tratamento de escolha para os distúrbios hereditários do glicogênio. Apesar de não ser comum, a reação de hipersensibilidade ao alopurinol se torna um problema quando esta é a única medicação disponível para o controle da doença de base. Nestes casos, a dessensibilização é uma alternativa viável. No presente relato, descrevemos o caso de um paciente com diagnóstico de doença de depósito de glicogênio tipo I, com exantema pruriginoso generalizado ao alopurinol, tratado com um protocolo de dessensibilização oral acelerado. Este tratamento permitiu o uso contínuo deste medicamento sem novas reações em longo prazo.

Descritores: Hipersensibilidade a drogas, dessensibilização imunológica, doença de depósito de glicogênio.

ABSTRACT

Continuous oral allopurinol use is the first-line treatment for hereditary glycogen disorders. While hypersensitivity reactions to allopurinol are uncommon, they can pose challenges when this medication is the only available option for the long-term treatment of the underlying disorder. In such cases, desensitization emerges as a viable alternative. We report the case of a patient with glycogen storage disease type I who developed a generalized pruritic rash due to allopurinol. Drug intolerance was successfully managed using a rapid oral desensitization protocol, which allowed an uneventful long-term use of allopurinol.

Keywords: Drug hypersensitivity, immunologic desensitization, glycogen storage disease.

Introdução

As doenças de armazenamento do glicogênio, ou glicogenoses (*Glycogen Storage Diseases* - GSD), são distúrbios metabólicos hereditários, decorrentes de defeitos da síntese ou da degradação do glicogênio¹. Dos subtipos existentes, a doença de armazenamento tipo I (GSD I) foi a primeira a ter seu mecanismo identificado, e por isso é assim denominada. Possui herança autossômica recessiva, com incidência de 1 em 100.000 indivíduos. Quanto à sua etiologia, pode ser causada por uma deficiência de

glicose-6-fosfatase (subtipo GSD-Ia), ou do transportador de glicose-6-fosfato (GSD-Ib). A GSD-I pode apresentar retardo de crescimento, hipoglicemia intermitente, hepatomegalia, insuficiência renal progressiva, hiperlactatemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, anemia e neutropenia². Cerca de 71% dos acometidos apresentarão alterações metabólicas, dentre elas a hiperuricemia, que é secundária à diminuição da depuração renal e ao aumento da produção por meio da degradação de nucleotídeos de adenina³. Uma

1. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Serviço de Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas - Campinas, SP, Brasil.

Submetido em: 01/12/2023, aceito em: 26/12/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):419-24.

vez que a associação entre hiperuricemia e doenças renais, cardiovasculares, diabetes e gota é conhecida, reforça-se a importância do tratamento desta condição a fim de minimizar tais complicações^{4,5}. O tratamento atual da hiperuricemia consiste em restrição alimentar, com alguns tipos de dieta em estudo, como dieta DASH, dieta mediterrânea e dieta com baixo teor de purinas; e uso de alopurinol⁶.

O alopurinol é um medicamento amplamente utilizado no tratamento dos pacientes portadores de hiperuricemia e/ou gota. É considerada uma terapia de primeira linha e de baixo custo. A maior parte da ação do alopurinol é resultado da atividade do seu principal metabólito funcional, o oxipurinol, inibindo a xantina oxidase, enzima responsável por catalisar a oxidação da hipoxantina e da xantina em ácido úrico, resultando então na diminuição da produção de ácido úrico e consequente redução dos níveis deste no sangue e na urina^{7,8}. Apesar de muito utilizado e geralmente bem tolerado, o alopurinol pode levar a reações de hipersensibilidade, sendo este medicamento uma importante causa de reações adversas cutâneas graves em todo o mundo. No entanto, estas reações relacionadas ao alopurinol podem variar desde erupção maculopapular leve até reações cutâneas graves e potencialmente fatais, como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), a necrólise epidérmica tóxica (NET) e a reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)⁷. Nas últimas décadas, alguns estudos vêm tentando identificar uma relação entre predisposição genética e as reações adversas medicamentosas cutâneas induzidas pelo alopurinol. Dentre estes, um estudo com pacientes chineses, demonstrou uma forte relação entre marcadores genômicos HLA e o risco de desenvolver SSJ e NET⁹. Até o momento, alguns dos fatores identificados como de risco para esta associação são: sexo feminino, idade avançada, portadores de doença renal crônica ou doenças cardiovasculares, uso inicial de doses elevadas do alopurinol e portadores de HLA-B 58:01⁷.

Reação adversa a drogas (RAD) é definida como qualquer efeito não terapêutico decorrente do uso de um fármaco em doses habitualmente terapêuticas. É possível classificar as RADs em previsíveis e imprevisíveis. As reações previsíveis, ou do tipo A, são aquelas causadas diretamente pela medicação administrada. Já as reações imprevisíveis, ou do tipo B, não estão diretamente relacionadas com os efeitos da medicação, mas são por intolerância e de hipersensibilidade, podendo ser alérgica ou resultantes da interação direta do fármaco com receptores de

células imunes. O mecanismo de hipersensibilidade das RADs se dá pelo estímulo ao sistema imune por partículas potencialmente imunogênicas. Em alguns casos, um determinado fármaco, um hapteno, se liga a uma proteína carreadora, formando assim um complexo alergênico. A alergia aos betalactâmicos é um exemplo deste mecanismo. Nas reações pseudoalérgicas ocorre a ativação de mecanismos inflamatórios, sem o envolvimento do sistema imune adaptativo, provocando quadro clinicamente semelhante às reações IgE-mediadas. Este processo se dá pela ativação de receptores celulares de inflamação ou pelo bloqueio de enzimas, levando, por consequência, a um aumento de mediadores inflamatórios. São exemplos a ativação direta do MRGPRX2 nos mastócitos e a inibição da cicloxigenase pelos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). O Conceito p-i é um fenômeno que ocorre pela ligação não covalente entre um fármaco e receptores de células do sistema imune, HLA e TCR, levando à formação de uma resposta mediada por células T, desencadeando o quadro de hipersensibilidade aloimune. Este mecanismo não requer uma segunda sinalização para desencadear uma forte reação mediada por célula T, sendo algumas RADs ao alopurinol um exemplo^{10,11}.

O tratamento das RADs envolve a descontinuação imediata dos medicamentos suspeitos, o tratamento dos sintomas e medidas de suporte quando necessárias. Na anafilaxia, a epinefrina é o único medicamento comprovadamente eficaz e deve ser administrado prontamente. A dessensibilização ao medicamento deve ser considerada em pacientes com confirmação ou alta probabilidade de RAD por hipersensibilidade, em que seu uso for indispensável e outra opção não estiver disponível. A dessensibilização envolve a administração de um medicamento em doses crescentes até que a dose terapêutica seja atingida¹². Se o tratamento com o alopurinol for necessário e a reação de hipersensibilidade inicial não for grave, a dessensibilização pode ser uma boa opção terapêutica¹³.

No presente relato, descrevemos uma dessensibilização oral ao alopurinol com um protocolo acelerado, garantindo em um curto intervalo de tempo um tratamento eficaz para pacientes que necessitam desta medicação.

Relato de caso

Um homem branco de 31 anos de idade, com diagnóstico de GSD-I, foi encaminhado ao nosso ser-

viço após desenvolver um exantema maculopapular pruriginoso generalizado, uma hora após ingestão de 300 mg de alopurinol. Como o alopurinol é a única medicação disponível para o tratamento de hiperuricemia associada à doença de base, consideramos a dessensibilização ao medicamento como a melhor opção terapêutica para este paciente.

Inicialmente, foi proposta dessensibilização oral baseada em um protocolo com duração de 30 dias¹⁴ com a administração diária do medicamento, aumentando de 3 a 5 vezes a dosagem de um dia para o outro. A dose inicial foi de 0,01 mg, com o objetivo de alcançar 300 mg no trigésimo dia. Porém, com 1 mg de alopurinol, o paciente apresentou um leve eritema pruriginoso nas mãos e com 3 mg o quadro se estendeu para os pés. Julgando as reações como leves, optamos por continuar a progressão do protocolo. Ao atingir a dose de 100 mg, o paciente apresentou um exantema maculopapular, pruriginoso e generalizado, porém de leve intensidade. Uma semana após alcançar e manter a dose de 300 mg ao dia, houve piora do exantema e o paciente interrompeu o uso diário do alopurinol (Figuras 1 e 2). O exantema foi tratado com um curso de 21 dias de prednisona 60 mg ao dia associado a fexofenadina 180 mg duas vezes ao dia. Posteriormente, realizada retirada progressiva do corticoide sistêmico, sem intercorrências.

No momento da realização desta dessensibilização, havia apenas descrição de um protocolo acelerado com alopurinol endovenoso¹⁵, porém esta apresentação já não estava mais comercialmente

disponível. Portanto, foi optado por realizar uma adaptação, com administração da medicação via oral em ambiente hospitalar. O protocolo acelerado consistiu na administração de doses progressivas da medicação, com intervalo de 15 minutos entre elas, em que a dose inicial foi 0,01 mg e dose final alcançada foi de 100 mg, conforme apresentado na Figura 3.

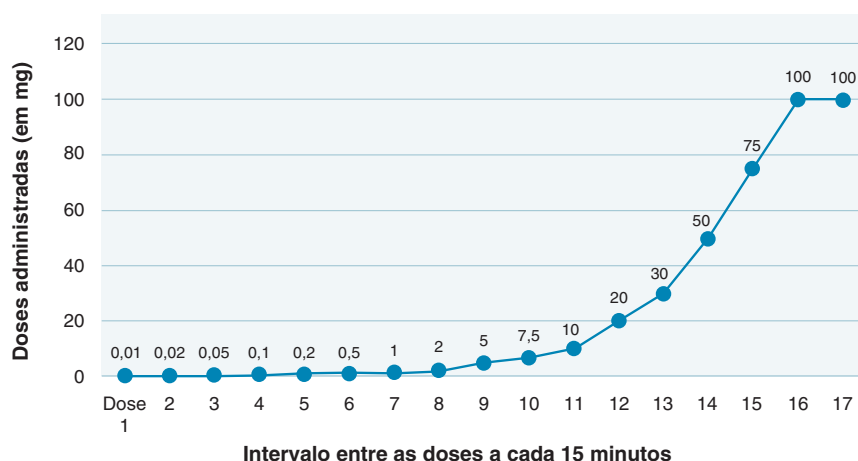
Inicialmente, o paciente foi orientado a manter alopurinol 300 mg ao dia, divididos em 3 doses (100 mg a cada 8 horas) no intuito de manter o intervalo entre as doses menor que 12 horas. Porém, algumas horas após, o paciente apresentou novamente exantema pruriginoso generalizado. Optado então por manter o alopurinol 100 mg a cada 8 horas em associação com prednisona 40 mg ao dia e cetirizina 10 mg duas vezes ao dia. Após 3 dias, o paciente apresentou resolução completa do exantema.

Após duas semanas do uso destas medicações, foi iniciada redução da dose da prednisona, com redução de 5 mg por semana. Ao alcançar 20 mg por dia de prednisona, o ritmo de redução foi de 2,5 mg por semana. Porém, ao atingir a dose 15/10 mg em dias alternados, houve novamente recidiva do exantema. Por este motivo, foi necessário aumentar a dose da prednisona para 40 mg ao dia por uma semana, em seguida 30 mg ao dia por mais uma semana e por fim, 20 mg ao dia por 2 semanas. A partir desta dose a redução foi no ritmo de 2,5 mg a cada 3 semanas. Após atingir 2,5 mg ao dia em dias alternados por 3 semanas, a prednisona foi suspensa. Dois meses após a cetirizina também foi suspensa.



Figuras 1 e 2

Exantema maculopapular pruriginoso e generalizado após dose diária de 300 mg de alopurinol

**Figura 3**

Protocolo acelerado de dessensibilização ao alopurinol

Após a suspensão do corticoide e do anti-histamínico, o paciente não apresentou novas recidivas do exantema desde 2009. Tem feito uso de alopurinol 100 mg a cada 8 horas, sem a necessidade de associação de corticoides ou anti-histamínicos até o momento. Exames laboratoriais, incluindo hemograma e enzimas hepáticas, foram coletados periodicamente. O paciente não apresentou alterações destes exames antes, durante ou após o período da dessensibilização. A Figura 4 mostra as alterações articulares do paciente antes do início do tratamento, e a Figura 5 mostra a redução dos tofos gotosos após uso prolongado do alopurinol por este paciente.

**Figura 4**

Alterações articulares antes do uso contínuo do alopurinol

Discussão

A dessensibilização é um procedimento realizado com objetivo de reduzir temporariamente a hipersensibilidade, permitindo o uso de uma droga continuamente ou por um determinado tempo para completar um regime terapêutico¹⁶. Diferentes mecanismos podem estar relacionados à tolerância a drogas pela dessensibilização, como a inibição de haptenos, o consumo de IgE, a depleção de mediadores de mastócitos e basófilos e a dessensibilização de mastócitos¹⁷.

Embora a intolerância ao alopurinol seja pouco comum, aproximadamente 2% dos pacientes que usam este medicamento apresentam reações de hipersensibilidade. Apesar de novos medicamentos para o tra-

**Figura 5**

Redução dos tofos gotosos após uso prolongado de alopurinol

tamento de hiperuricemia já terem sido desenvolvidos, estes são de difícil acesso em nosso meio, e assim, as escolhas ainda permanecem limitadas. Na maioria dos casos de pacientes com hipersensibilidade ao alopurinol a dessensibilização deve ser considerada, exceto para pacientes que apresentaram reações graves¹⁷. Para o paciente descrito neste relato, optamos por realizar a dessensibilização, visto que as reações apresentadas eram leves e não havia disponibilidade de tratamentos alternativos.

Na literatura, encontramos vários protocolos de dessensibilização com alopurinol, variando de 28 a 81 dias de duração, até que se atinja a dose terapêutica almejada. A duração mais prolongada dos protocolos tem como objetivo minimizar possíveis riscos, porém se houver urgência clínica, tais protocolos podem ser adaptados¹⁷.

No período da avaliação do paciente, havia apenas um relato de dessensibilização acelerada com alopurinol endovenoso (EV), porém esta apresentação da medicação não estava mais disponível comercialmente¹⁵. Baseado nisso, optou-se por realizar uma adaptação de um protocolo acelerado com o alopurinol EV, para a via oral. A administração da medicação via oral foi realizada em ambiente hospitalar supervisionado, sendo ofertado inicialmente a dose de 0,01 mg, com aumento progressivo em intervalos de 15 minutos, alcançando uma dose final de 100 mg em um único dia. O paciente foi orientado a manter dose de 100 mg a cada 8 horas, evitando o risco de ficar por um longo intervalo sem a dose atingida na dessensibilização.

Os protocolos para a dessensibilização empregam a administração de doses crescentes do medicamento com intervalos de tempo regulares para diminuir a frequência e a gravidade das reações. Ao longo do processo de dessensibilização, apesar de o paciente ter apresentado reações, nenhuma delas foi considerada grave. Além disso, a resposta ao tratamento instituído durante as reações leves foi adequada, o que permitiu manter a dessensibilização com segurança. Também foi levado em conta o impacto do não uso da medicação para tratamento da gota e o risco conhecido de acometimento de outros órgãos vitais¹⁸. Com base nestas considerações, manter a dessensibilização mostrou-se a melhor opção, apesar das reações. O protocolo foi posteriormente readaptado às necessidades do paciente, a fim de minimizar as reações e aumentar a tolerância, lançando mão de anti-histamínicos e corticoide sistêmico por um tempo suficiente, até atingir estabilidade clínica com o uso do

alopurinol na dose desejada. Vale ressaltar ainda que a manutenção do uso regular e contínuo da droga é de fundamental importância para que não ocorra perda da tolerância induzida pela dessensibilização.

Com base na literatura, observamos que a maioria dos protocolos publicados para a dessensibilização oral ao alopurinol são lentos e graduais, sendo o protocolo oral de 28 dias o mais frequentemente utilizado e tolerado pelos pacientes. A dose de manutenção atingida neste protocolo é de 100 mg/dia^{13,19}. Ao contrário do que se descreve nos trabalhos, o paciente relatado apresentou reação a baixas doses do alopurinol oral durante o protocolo longo, de 30 dias, inicialmente proposto¹⁴, sendo optado por iniciar o protocolo acelerado adaptado. Apesar de ainda ser pouco utilizada, a dessensibilização acelerada em ambiente hospitalar, ou mesmo ambulatorial quando adequado, deve ser considerada ponderando os riscos e benefícios relacionados a cada paciente de forma individualizada²⁰.

Mais recentemente, foram publicados alguns relatos de indução de tolerância com alopurinol, por via oral, empregando protocolos com o objetivo de atingir a dose desejada em menor tempo. O tempo de duração da dessensibilização variou de 1 a 16 dias, sem aumento da frequência de reações^{17,21}.

Conclusão

O tratamento da hiperuricemia é fundamental para evitar as complicações relacionadas às glicogenoses, trazendo maior qualidade de vida, redução das complicações metabólicas e cardiovasculares. Em pacientes intolerantes ao alopurinol e na indisponibilidade de tratamento alternativo, a dessensibilização deve ser considerada, e adaptações podem ser realizadas para que o melhor tratamento seja oferecido, desde que realizado em ambiente seguro e por equipe especializada. O protocolo acelerado de dessensibilização com alopurinol oral mostrou-se ser uma alternativa com bons resultados no caso descrito, mantendo o paciente com estabilidade clínica em curto e longo prazo.

Referências

1. Hannah WB, Derks TGJ, Drumm ML, Grünert SC, Kishnani PS, Vissing J. Glycogen storage diseases. *Nat Rev Dis Primer*. 2023;9:46.
2. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2541-53.

3. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014;16:e1-e29.
4. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32:71-9.
5. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35:101723.
6. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen Y-T. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med*. 2002;2:121-43.
7. Wang C-W, Dao R-L, Chung W-H. Immunopathogenesis and risk factors for allopurinol severe cutaneous adverse reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:339-45.
8. Halevy S, Ghislain P-D, Mockenhaupt M, Fagot J-P, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:25-32.
9. Jarjour S, Barrette M, Normand V, Rouleau JL, Dubé M-P, de Denus S. Genetic markers associated with cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2015;16:755-67.
10. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:1457-71.
11. Pichler WJ. The important role of non-covalent drug-protein interactions in drug hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2022;77:404-15.
12. Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. *Med Clin North Am*. 2020;104:109-28.
13. Fleisher TA. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Introduction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:S1-S2.
14. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum*. 2001;44:231-8.
15. Schumacher MJ, Copeland JG. Intravenous desensitization to allopurinol in a heart transplant patient with gout. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:374-6.
16. Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E, Foti C, Ferrannini A, Butani L. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013;12:19-28.
17. Dursun AB, Sahin OZ. Allopurinol desensitization with A 2 weeks modified protocol in an elderly patients with multiple comorbidities: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):52.
18. Chandratte P, Roddy E, Clarson L, Richardson J, Hider SL, Mallen CD. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology*. 2013;52:2031-40.
19. Soares J, Caiado J, Lopes A, Pereira BM. Allopurinol Desensitization: A Fast or Slow Protocol? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:295-7.
20. Nitti F, Fumagalli M, Incorvaia C. Rush desensitization to allopurinol. *Allergy*. 2003;58:690.
21. Toker O, Tvito A, Rowe JM, Ashkenazi J, Ganzel C, Tal Y, et al. Rapid oral allopurinol desensitization in a patient with chronic myeloid leukemia. *Isr Med Assoc J*. 2014;16:461-2.

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

Correspondência:
 Caroline Rosa Emergente Coutinho
 E-mail: c.rosacoutinho@gmail.com

Eficácia e segurança de um algoritmo para tratamento de gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):425-7.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230063>

A ciência proporciona grandes oportunidades acadêmicas, além de ser essencial para o desenvolvimento de qualquer sociedade. E graças ao incentivo diário que tive durante minha formação como Alergista e Imunologista tive a grande felicidade de apresentar meu trabalho de mestrado “Algorithm for treatment of pregnant women with syphilis and history of allergy to penicillin - effectiveness and safety” em um evento internacional, que foi o Congresso Mundial de Alergia (WAC – 2023) realizado pela World Allergy Organization, na Tailândia. O nosso estudo foi o único realizado fora da Ásia que ganhou o prêmio de melhor estudo com apresentação oral. O Congresso teve 1.336 participantes, de 57 países, com 148 palestrantes.

Nosso estudo é sobre um algoritmo para tratamento de gestantes com sífilis e história de alergia à penicilina. Além de sua importância acadêmica, o estudo é muito relevante para a sociedade, visto o que ele proporciona para as pacientes que aderiram e ainda irão aderir à pesquisa.

No caso das gestantes, o tratamento da sífilis deve ser iniciado imediatamente após um teste reagente, independente do teste utilizado e do valor encontrado. Além disso, nos casos em que as evidências não são claras para confirmar a infecção, ou mesmo para as gestantes que tenham tido contato sexual com pessoa sabidamente portadora de sífilis, o tratamento imediato também deve ser iniciado. A sífilis congênita é uma condição evitável, desde que haja identificação da infecção durante a gestação (por meio de um pré-natal eficaz) e tratamento adequado¹⁻⁶.

O único tratamento eficaz para sífilis gestacional envolve o uso da penicilina benzatina, devido à biodisponibi-

lidade da medicação para o feto, garantindo o tratamento do binômio mãe-filho. É importante ressaltar que não há evidências de resistência de *T. pallidum* à penicilina no Brasil e no mundo, e que o tratamento de primeira linha para sífilis em pacientes não gestantes também envolve o uso da penicilina. No caso de gestantes comprovadamente alérgicas à penicilina benzatina, o Ministério da Saúde no Brasil recomenda o encaminhamento da paciente a serviço terciário especializado para realizar o procedimento de dessensibilização, de acordo com protocolos existentes^{2,3,5}.

As penicilinas estão entre as causas mais comuns de reações alérgicas induzidas por drogas e podem se manifestar como uma variedade de quadros clínicos, desde reações alérgicas mais leves (exantema, urticária ou angioedema) até anafilaxia⁷. No entanto, as consequências associadas à rotulagem equivocada de alergia à penicilina estão bem documentadas e ocorrem tanto em nível individual quanto de saúde pública⁸. E em gestantes, também há efeitos adversos à saúde associados à alergia à penicilina autorreferida, incluindo aumento do risco de cesariana e aumento do tempo de internação hospitalar⁹. Portanto, o rótulo equivocado de alergia à penicilina deve ser visto como uma ameaça à saúde individual e pública, e as histórias clínicas de supostas reações ao medicamento devem ser detalhadas e abordadas¹⁰.

O objetivo de detalhar a história clínica é identificar as pacientes de alto risco e de baixo risco para reações imediatas ao antibiótico, e assim optarmos por qual caminho seguir diante daquela história. A combinação da avaliação da história clínica com testes *in vivo* e *in vitro* é a abordagem mais segura para guiar a reexposição à penicilina¹⁰.

Nos casos suspeitos de reações de hipersensibilidade imediatas (RHI), seguimos com a investigação clínica para confirmar ou afastar a hipótese diagnóstica, utilizando um algoritmo de atendimento. Esse algoritmo envolve a aplicação de questionário clínico específico desenvolvido pelos pesquisadores do presente estudo (com pontuação padronizada para critérios clínicos definidos previamente, que levaram em consideração: reação com manifestações clínicas compatíveis com reação de hipersensibilidade imediata; RHI inicial há 10 anos ou menos da data atual; exposição/re-exposição aos betalactâmicos), além de realização de testes *in vivo* (testes cutâneos de leitura imediata, de punctura e intradérmico) e, se possível, testes *in vitro* (detecção de IgE sérica específica para penicilina G, penicilina V e amoxicilina).

História clínica compatível com reação imediata associada a testes *in vivo* ou *in vitro* positivos confirmam a alergia à penicilina, e a paciente deve ser encaminhada para o procedimento de dessensibilização. História clínica duvidosa ou história clínica não sugestiva de história de hipersensibilidade imediata, ou seja, de baixo risco de nova reação, com avaliação *in vivo* e *in vitro* negativas, permitem a realização do procedimento de provocação para confirmar ou afastar o diagnóstico de alergia à penicilina^{2,3,5}.

A provocação com medicamentos é considerada o padrão ouro para descartar o diagnóstico de alergia. Seu principal objetivo é desrotular as pacientes, visto que as implicações negativas associadas a um rótulo equivocado de alergia à penicilina incluem risco de falha no tratamento antimicrobiano, resistência antimicrobiana, reações adversas a medicamentos pelo uso de um antibiótico de espectro mais amplo ou alternativo, e aumento dos custos de saúde¹⁴.

A dessensibilização rápida a medicamentos (DRM) é indicada para qualquer reação de hipersensibilidade imediata, alérgica ou não alérgica, representando assim um importante avanço no tratamento e melhorando o prognóstico dos pacientes¹¹. A DRM é um processo seguro e eficaz no qual ocorre a indução de um estado temporário de hiporresposta de mastócitos e basófilos por meio da administração incremental de doses subótimas do fármaco que causou a reação de hipersensibilidade, até atingir a dose terapêutica necessária¹². A dessensibilização possibilita que o paciente tenha acesso ao tratamento antimicrobiano de escolha, sendo que seu sucesso terapêutico tem sido evidenciado em estudos clínicos bem-sucedidos. Até o momento, não existe um protocolo de dessensibilização universal ou consensual a medicamentos para reações de hipersensibilidade com betalactâmicos (BLs). Todas as dessensibilizações para

BLs devem ser aplicadas por equipes especializadas, coordenadas por médicos especialistas em alergia e imunologia, em ambiente hospitalar, na presença de estrutura de ressuscitação¹¹⁻¹³.

Nosso estudo já incluiu cerca de 200 gestantes. Análise interina de 165 participantes identificou 81 (81/165; 49,1%) com história clínica de alto risco para anafilaxia, as quais foram dessensibilizadas; enquanto 84 com história clínica de baixo risco e testes cutâneos negativos foram submetidas à provocação. Os testes intradérmicos foram positivos em 11/165 (6,7%) pacientes, todas com história clínica de alto risco. Houve associação entre teste intradérmico positivo e reação durante a dessensibilização ($p < 0,0001$). Apenas uma paciente com teste negativo reagiu durante a dessensibilização. Apenas duas pacientes tiveram IgE específica positiva, uma reagiu à reexposição à penicilina, e a outra não. As 84 pacientes (84/165; 50,9%) consideradas de baixo risco foram submetidas à provocação, sendo que apenas três reagiram, duas (2,4%) com reação de hipersensibilidade imediata, e outra tardia (1,2%). O diagnóstico de alergia à penicilina foi confirmado em 9,7% das nossas pacientes. A eficácia do algoritmo foi de 98,8% e apenas duas pacientes não tiveram sua infecção tratada com penicilina. A segurança do algoritmo foi de 92,1%, considerando-se que apenas 13 pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade com a reexposição à penicilina, 10 com reações leves.

Portanto, convidamos o leitor a conhecer um pouco mais sobre esse projeto e caso você tenha interesse em participar do mesmo com seu serviço, ou local de trabalho, ficaremos felizes e disponíveis para sanar dúvidas e ajudar nessa implementação, visto que temos o desejo de tornar esse estudo multicêntrico. A ciência vai além das salas de aula e estudos experimentais, pois através de estudos clínicos conseguimos confirmar nossas hipóteses científicas e reproduzi-las. Espero que essa mensagem e nosso estudo estimulem e ajudem a despertar em você a vontade de ser pesquisador.

Referências

1. Avelaira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol*. 200;81(2):111-26.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para infecções sexualmente transmissíveis. Relatório de recomendação do Ministério da Saúde, 2015.
4. Tsimis ME, Sheffield JS. Update on pyphilis and pregnancy. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):347-52.

5. Garcia JFB, Aun MV, Motta AA, Castells M, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Algorithm to guide re-exposure to penicillin in allergic pregnant women with syphilis: Efficacy and safety. *World Allergy Organ J*. 2021 May 21;14(6):100549.
 6. Pinto RM, Valentim RAM, da Silva LF, Lima TGFMS, Kumar V, de Oliveira CAP, et al. Analyzing the reach of public health campaigns based on multidimensional aspects: the case of the syphilis epidemic in Brazil. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1632.
 7. Doña I, Guidolin L, Bogas G, Olivieri E, Labella M, Schiappoli M, et al. Resensitization in suspected penicillin allergy. *Allergy*. 2023 Jan;78(1):214-24.
 8. Ramsey A. Penicillin Allergy and Perioperative Anaphylaxis. *Front Allergy*. 2022 Jun 9;3:903161.
 9. Kuder MM, Lennox MG, Li M, Lang DM, Pien L. Skin testing and oral amoxicillin challenge in the outpatient allergy and clinical immunology clinic in pregnant women with penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(6):646-51.
 10. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-99.
 11. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M. Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. *Curr Treat Options Allergy*. 2015; 2:268-85.
 12. Cardona R, Santamaría L, Guevara-Saldaña L, Calle A. Hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos: algoritmos de manejo y desensibilización como alternativa terapéutica vital [Hypersensitivity to β -lactam antibiotics: algorithms of management and desensitization as a vital therapeutic alternative]. *Rev Alerg Mex*. 2021 Jan-Mar;68(1):35-47.
 13. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:574-80.
 14. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 2020;75(2):273-88.
-

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

Bruna Gehlen

Pedro Giavina-Bianchi

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

Patients with chronic rhinosinusitis and serum IgE greater than 1,000 ng/mL have a higher prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):428-30.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230064-en>

Chronic rhinosinusitis (CRS) is defined as a mucosal inflammation associated with tissue remodeling that persists for ≥ 12 weeks.¹ There are different phenotypes and endotypes of CRS patients. According to EPOS,¹ phenotypes are organisms distinguishable from others by clinical features, such as having or not having polyposis, while endotypes are features within an individual, such as elevated serum IgE. Elevated serum IgE is a T2 response marker of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease (N-ERD) phenotype, as well as other diseases, such as hyper-IgE syndrome and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA).

When eosinophilic nasal polyps are related to asthma or respiratory reactions to aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the patient may present N-ERD. The prevalence of N-ERD varies from 1.8% to 44%.² Ingesting aspirin or other COX-1 inhibitors triggers upper and lower airway symptoms. Patients with N-ERD are more likely to have severe disease and rapid recurrence of nasal polyps, and their cases are difficult to manage.³

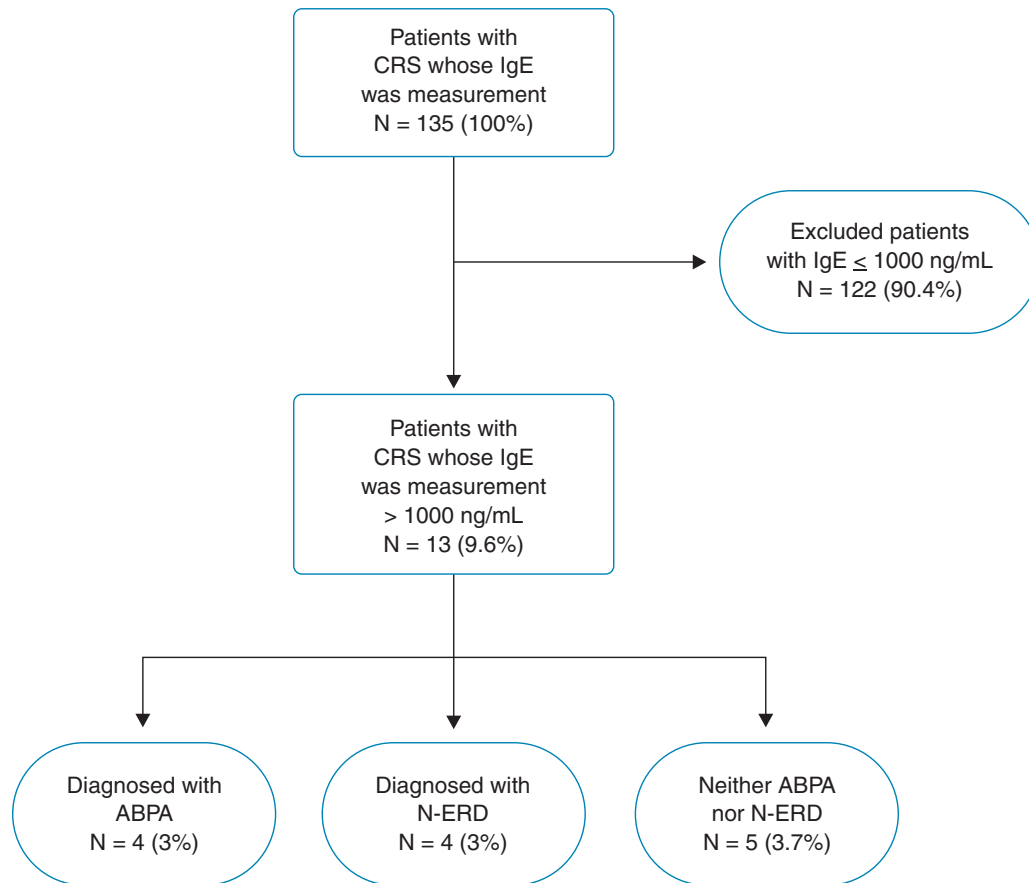
Another disease associated with type 2 immunity is ABPA, which is described as an allergic pulmonary condition caused by hypersensitivity to *Aspergillus allergens*, commonly *A. fumigatus*.⁴ Symptoms are characterized by difficult-to-treat asthma, hemoptysis, cough, fever, weight loss, and potential death. The community prevalence of ABPA as a complication of asthma is about 5%,⁵ while the prevalence of ABPA in patients with severe acute asthma admitted to an intensive care unit can be as high as 39%.⁵ In 2019 Patel & Greenberger⁶ established a set of minimal essential criteria for ABPA: asthma, immediate cutaneous reactivity to *A. Fumigatus*, and total serum IgE > 1000 ng/mL, plus one of the following: elevated specific IgE or IgG-A. *Fumigatus* or central bronchiectasis in the absence of distal bronchiectasis. The immune response leads to airway remodeling, inflammation, bronchiectasis, and fibrosis.

Our evidence was collected from a sample of adult patients diagnosed with CRS, but not cystic fibrosis, whose IgE serum was measured and who were followed up in a university hospital. Patients with IgE > 1000 ng/mL underwent diagnostic investigation for ABPA, including: prick test reactivity to *A. fumigatus*, specific IgE *A. fumigatus* measurement, spirometry with a bronchodilator test, anamnesis for asthma diagnosis, and chest computed tomography. To diagnose N-ERD, patients underwent anamnesis and, if needed, an oral aspirin challenge test.³

Out of a group of 135 patients diagnosed with CRS whose serum IgE was measured, 13 had IgE > 1000 ng/mL and followed the algorithm (Figure 1). Those with ABPA (3 men and 1 woman) were > 45 years of age at the time of diagnosis. Pulmonary symptoms included cough, wheezing, and purulent sputum. In 2 cases, asthma was confirmed with a pulmonary function test and bronchodilator challenge, with the results ranging from moderate to severe obstructive lung disease. The diagnosis of the other 2 patients was based on clinical history. *A. fumigatus*-specific IgE was measured at admission, with results ranging from 0.35 to 15 $\mu\text{g/mL}$ (median = 4.95). Bilateral bronchiectasis was diagnosed in lung computed tomography in all 4 patients.

The age range of those diagnosed with N-ERD (3 women and 1 man) was 47 to 68 (median = 58) years. Clinical symptoms included nasal manifestations of CRS, with asthma-related nasal polyps, in addition to respiratory symptoms induced by aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A pulmonary function test and bronchodilator challenge showed obstructive lung disease in 3 patients. An oral celecoxib challenge test was needed to confirm diagnosis in 1 patient.

Of the 135 patients in the sample, 3% were diagnosed with ABPA. We could find no articles in English or Portuguese describing the prevalence of ABPA in patients with CRS, indicating that it is not suspected, and thus not

**Figure 1**

Flowchart of the diagnostic evaluation of patients with chronic rhinosinusitis and serum IgE >1000 ng/mL

ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis; CRS: chronic rhinosinusitis; IgE: immunoglobulin E; N-ERD: nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease.

investigated, among these patients. Of the 13 patients with CRS and IgE > 1000 ng/mL, 30.8% were diagnosed with ABPA. Requesting an affordable blood test and IgE measurement could lead to an active search for ABPA and early treatment, preventing potentially fatal pulmonary lesions.

Since the overall prevalence of N-ERD in this CRS clinic was 10%, the prevalence of N-ERD was 3 times higher in patients with IgE > 1000 ng/mL. This illustrates the importance of an active investigation for the disease, since this diagnosis influences treatment and prognosis.

As a result of the analysis, considering that 61.6% of the patients with IgE > 1000 ng/mL were diagnosed with 1

of the 2 comorbidities, we encourage the measurement of IgE in all patients diagnosed with CRS, as well as careful investigation for ABPA and N-ERD.

References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings RW, Kern R, Reltsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;29:1-464.
2. Eraso I, Sangiovanni S, Morales EI, Fernández-Trujillo L. Aspirin desensitization in NSAID-exacerbated respiratory disease and its outcomes in the clinical course of asthma: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;26;16: e0247871.

3. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):28-39. doi: 10.1111/all.13599.
4. Chan ELGL, Shah A. Review of current and future therapeutics in ABPA. *There Adv Chronic Dis*. 2021;12:1-17.
5. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, Prasad KT, Bal A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res*. 2020;151:529-49.
6. Patel G, Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;1:421-4.

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

Priscila Novaes Ferraiolo¹
Nathalia Fernanda da Silva¹
Marise da Penha Costa Marques¹
Sergio Duarte Dortas-Junior²
Cláudia Maria Valeta^{1,3}
Fabiana Chagas da Cruz¹

1. Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ) - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
2. Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ) - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
3. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Anafilaxia perioperatória: além do centro cirúrgico

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):431-2.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230065>

Prezado Editor,

Com profundo interesse, lemos a carta ao editor de Geller e Wolf intitulada “Collaboration between Allergy and Anesthesia” publicada recentemente nos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia¹.

Para o paciente que apresentou uma reação de hipersensibilidade perioperatória, é da atuação coordenada entre o alergologista e o anestesiológista que dependerá a segurança em uma exposição subsequente.

Como expresse na resolução CFM 2174/2017², ecoado por Harper³, é dever do anestesiológista atuante no perioperatório diagnosticar e tratar as situações críticas, como uma reação de hipersensibilidade perioperatória em seus variados graus.

Esse dever não abrange apenas fazer o diagnóstico diferencial de outras condições, assim como tratar pronta e corretamente com o arsenal farmacológico disponível, informar ao cirurgião as reais condições para a definição, conjunta, se a cirurgia poderá ser continuada como programada, abreviada ou suspensa. É também de responsabilidade do anestesiológista a indicação da continuidade dos cuidados do paciente, se na unidade de tratamento intensivo ou na unidade de internação.

Porém, a atuação desse especialista não estará finalizada sem que haja um relatório claro, com informações padronizadas ao profissional que fará a investigação pós-crise e que possibilitará a conclusão do caso, o alergologista.

Extremamente relevante e oportuna é a referência de Garvey e Hopkins⁴, sobre o trabalho conjunto das especialidades de Alergia e Anestesiologia, de 2019.

É muito importante conhecermos o que temos no Brasil, nesse tópico.

Em 2018, durante o 45º Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Recife, a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) solicitou uma reunião com a Diretoria da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) para tratar de trabalho conjunto em Anafilaxia Perioperatória, solicitação essa pronta e gentilmente atendida.

Várias iniciativas foram tomadas, e aqui seguem resumidas:

- 2018 - Reunião da ASBAI e SBA para início de trabalho conjunto.
- 2019 - Formação de grupo de trabalho para a elaboração de documento conjunto ASBAI e SBA sobre Atualização em Anafilaxia Perioperatória.
- 2020 - Publicação dos documentos elaborados nas revistas de ambas as sociedades⁴⁻⁷.
- 2021 - Criação do Projeto Anafilaxia – ASBAI/SBA, buscando indicar um alergologista e um anestesiológista interessados no tema anafilaxia perioperatória, como referência em cada estado.
- 2022 - Divulgação preliminar dos nomes dos especialistas e sua localização no território nacional (Figura 1).
- 2023 - Reunião dos Presidentes e representantes de ambas as sociedades, na sede da SBA, no Rio de Janeiro, para alinhar objetivos comuns, e publicação de Nota Técnica de Recomendação Conjunta sobre coleta de triptase.

Com a Carta ao Editor trazendo o foco para tão relevante tema, Geller e Wolf propiciaram uma ocasião ímpar para que essas informações sobre o trabalho que vem sendo realizado pela ASBAI e SBA fossem veiculadas.

E para 2024 novas ações já estão sendo formuladas!

Referências

1. Geller M, Wolff PG. Collaboration between Allergy and Anesthesia. Arq Asma Alergia Imunol. 2023;7(3):319-20.
2. Brasil. Conselho Federal de Medicina – CFM. Resolução CFM 2174/2017. Disponível em: <https://www.sbahq.org/documentos/resolucao-cfm-2174-2017/>. Acessado em: 05/12/2023.
3. Hepner 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.
4. Spindola MAC, Solé D, Aun MV, Azi LMTA, Bernd LAG, Garcia DB, et al. Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - Parte I: tratamento e orientação pós crise. Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(4):363-81.

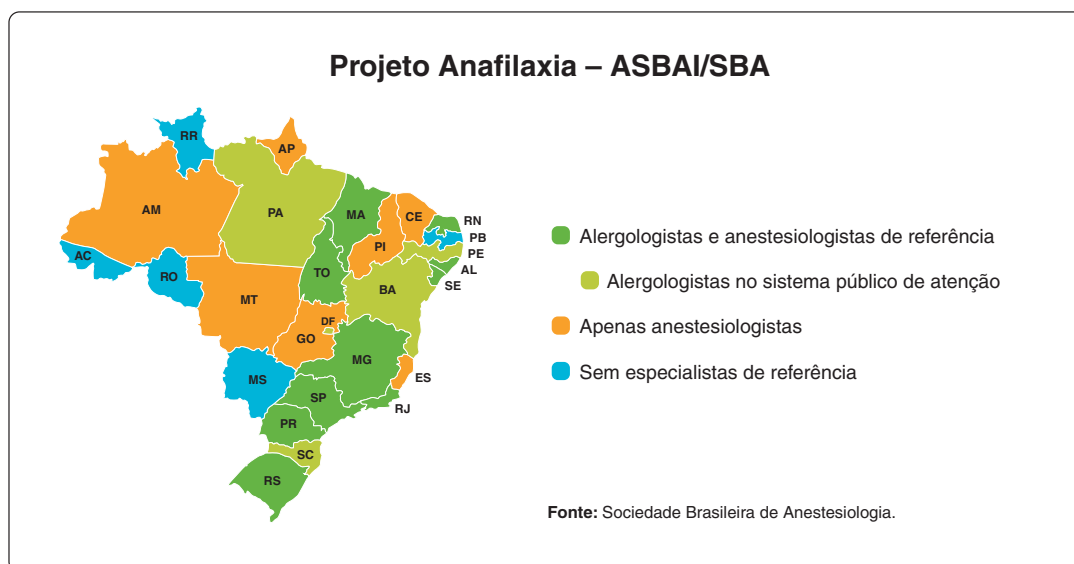


Figura 1
Localização dos especialistas no território nacional

5. Solé D, Spindola MAC, Aun MV, Azi LMTA, Bernd LAG, Garcia DB, et al. Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: Documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - Parte II: etiologia e diagnóstico. Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):35-60.
6. Spindola MAC, Solé D, Aun MV, Azi LMTA, Bernd LAG, Garcia DB, et al. Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - Parte I: tratamento e orientação pós crise. Rev Bras Anesthesiol. 2020;70(5):534-48.
7. Solé D, Spindola MAC, Aun MV, Azi LMTA, Bernd LAG, Garcia DB, et al. Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - Parte II: etiologia e diagnóstico. Rev Bras Anesthesiol. 2020;70(6):642-61.

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

Maria Anita Costa Spíndola
Maria Angela Tardelli
Jedson dos Santos Nascimento
Marcos Antonio Costa de Albuquerque
Luís Antonio dos Santos Diego

Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA)

Fábio Kuschnir
Ekaterini Goudouris
Norma Rubini
Albertina Varanda Capelos
Dirceu Solé

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)

Parabenos para os alergistas

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(4):433-5.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230066>

Prezado Editor,

O que são parabenos?

Parabenos são ésteres derivados do ácido para-hidroxibenzoico, usados como conservantes em produtos, farmacêuticos, cosméticos, shampoos, alimentícios, de limpeza, e de higiene pessoal. Suas propriedades fungicidas e bactericidas oferecem proteção contra microrganismos que podem prejudicar a integridade do produto. São insípidos, inodoros, incolores e pela boa disponibilidade, eficácia e baixo custo podem ser combinados a outros tipos de conservantes no mesmo produto¹.

Os parabenos disponíveis comercialmente incluem metilparabeno (MP), etilparabeno (EtP), propilparabeno (PrP), butilparabeno (BuP) e benzilparabeno (BeP). Exposição humana a parabenos ocorre pelo contato tópico ou ingestão de produtos contendo parabenos^{2,3}.

Devido a sua solubilidade em água, é o ingrediente mais frequente em cosméticos, e pode apresentar efeito cumulativo pela exposição contínua da derme⁴. A exposição humana aos parabenos leva à ampla distribuição no organismo, detectada em amostras de várias origens, incluindo urina, soro, leite materno, tecido placentário e líquido amniótico⁵⁻⁷.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelece as concentrações máximas autorizadas de cada parabeno em produtos cosméticos, de higiene pessoal e perfumes⁸.

Balbani, Stelzer e Mantovani selecionaram 35 medicamentos comercializados no Brasil, de venda livre ou sob prescrição médica, incluindo vários anti-histamínicos em apresentação líquida para verificar informações na bula sobre conservantes, corantes, adoçantes e aromatizantes. Os conservantes mais encontrados nos medicamentos foram metilparabeno e propilparabeno (43% e 35,6% respectivamente)⁹.

Segurança e efeitos de parabenos no organismo

Embora tenham sido classificados como “compostos geralmente seguros” pela FDA (*Food and Drug Administration* – EUA) e pela Agência Europeia de Me-

dicamentos – EMA¹⁰, a segurança dos parabenos vem sendo contestada nas últimas décadas, principalmente por produzirem distúrbios endocrinológicos, alterando a atividade de hormônios endógenos, bem como a síntese, transporte e metabolismo hormonal, e exibindo atividade fraca estrogênica e antiandrogênica¹¹. Estudos epidemiológicos demonstraram associações entre parabenos urinários e efeitos adversos à saúde, incluindo toxicidade em reprodução humana, estresse oxidativo (que pode contribuir para a sensibilização de contato), modulação imunológica e até câncer de mama¹¹⁻¹³.

Parabenos urinários, incluindo metilparabeno (MeP), etilparabeno (EtP), propilparabeno (PrP), butilparabeno (BuP) e benzilparabeno (BeP) foram medidos entre 436 crianças em uma coorte de nascimento usando cromatografia gasosa com espectrometria de massa. O objetivo era avaliar associação entre exposições a parabenos com idade e escore z de peso, altura, peso para altura e índice de massa corporal. Associações significativas foram apenas observadas em meninos, sugerindo que a exposição aos parabenos pode prejudicar o crescimento em meninos de 3 anos de idade. Mais estudos prospectivos são necessários para entender os mecanismos toxicológicos de exposição a parabenos e risco potencial para crianças¹⁴.

Relação entre parabenos e doenças alérgicas

Reações aos parabenos são pouco frequentes, geralmente irrelevantes e as mais identificadas são as dermatites de contato alérgicas pelo uso tópico de cosméticos ou medicamentos que contêm o produto. Entre os conservantes em uso, parabenos são os preservativos menos alergênicos¹.

A exposição a parabenos foi positivamente associada à sensibilização a aeroalérgenos, um importante fator de risco para o desenvolvimento, morbidade e gravidade da asma e doenças alérgicas¹⁵⁻¹⁷.

Reações anafiláticas aos parabenos são incomuns, mas foram descritas urticária e angioedema em indivíduos com intolerância ao ácido acetil-salicílico¹⁸.

A relação entre exposição a parabenos e asma foi examinada em estudo transversal em crianças de 6 a 18 anos, e os resultados obtidos mostraram chances significativamente maiores de sensibilização por aeroalérgeno com aumento de concentrações urinárias de propil e butil parabenos¹⁹.

Atualmente, ainda não está claro se os parabenos induzem ou agravam alergias, além de alergia de contato. Estudo que examinou a relação entre a exposição

aos parabenos e a prevalência de doenças alérgicas em crianças japonesas mostrou que a prevalência de dermatite atópica foi significativamente maior em crianças com altas concentrações urinárias de parabenos, do que naquelas com baixas concentrações²⁰.

A associação entre parabenos e morbidade da asma foi examinada entre crianças com asma e com prevalência de asma entre 4.023 crianças na população geral dos EUA que participou da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (*National Health and Nutrition Examination Survey* 2005-2014). Concentrações urinárias de biomarcadores de parabeno [butil parabeno, etil parabeno, metil parabeno (MP) e propil parabeno (PP)] foram analisadas em relação a crises de asma e atendimentos de emergência entre crianças com asma²¹.

Entre as crianças com asma, não se observou associações entre qualquer um dos parabenos e relatos de crises de asma ou visitas ao pronto-socorro. Entretanto, a exposição a MP e PP foi associada a uma maior probabilidade de prevalência de relatar visitas de emergência por asma nos 12 meses anteriores entre meninos com asma, apesar de meninos terem concentrações de biomarcadores MP e PP mais baixos. Outros estudos já haviam observado maior frequência de sensibilização a aeroalérgenos e alimentos em meninos²¹.

O dimorfismo sexual também foi relatado para asma pediátrica e para consultas de emergência, com meninos apresentando maior prevalência de asma e visitas de emergência para exacerbações de asma, o que seria um viés na interpretação dessa associação por ação de parabenos^{22,23}.

Não se identificou associação consistente entre as concentrações de triclosan ou parabeno pré-natal e no início da vida com asma infantil, sibilos recorrentes ou sensibilização alérgica, mas novamente indivíduos do sexo masculino geralmente correm um risco maior do que indivíduos do sexo feminino^{24,25}.

Triclosan urinário detectável e metil parabeno concentrações de propil parabeno eram comuns e foram associados com chances aumentadas de sensibilização a aeroalérgenos e risco de asma em uma amostra representativa de crianças de 6 a 18 anos. Estes produtos químicos não são persistentes no corpo humano, portanto as concentrações de urina são reflexo da exposição em um único momento²⁵.

Esses estudos de relação de sensibilização alérgica e asma são transversais, e essas associações não determinam causalidade. Dermatite atópica foi excluída de alguns estudos. Concentrações urinárias de parabenos variam ao longo do tempo e uma determinação isolada

pode resultar em erro na interpretação. Em geral a presença de asma e eczema foi baseada em informações dos pais e em questionário padronizado e outras exposições ambientais, além de que os parabenos possam ter interferido nas observações descritas^{26,27}.

A história dos conservantes remonta à década de 1930 e, ironicamente, os parabenos, que a indústria procurou substituir por alternativas “mais seguras”, ainda são os biocidas mais usados em cosméticos e parecem ser muito menos sensibilizantes do que a maioria dos agentes mais novos. A frequência de sensibilidade a esse biocida amplamente utilizado permaneceu baixa e notavelmente estável por muitas décadas, apesar do uso extensivo e da expansão progressiva da sua utilização em todo o mundo^{26,27}.

Conclusão

Parabenos são conservantes usados em alimentos, medicamentos e cosméticos, considerados seguros por agências regulatórias nacional e de outros países. Causam dermatite de contato alérgica, e outras reações são raras a despeito do uso em crescimento. Mais estudos são necessários para estabelecer alguma associação entre parabenos e asma/dermatite atópica, bem como a distúrbios endocrinológicos e outros.

Agradecimento

À empresa Sanofi pelo apoio e patrocínio no preparo do texto.

Referências

1. Dorota Błedzka, Jolanta Gromadzinska, Wojciech Wasowicz. Parabens. From environmental studies to human health. *Environment International*. 2016;67:27-42.
2. Liao C, Chen L, Kannan K. Occurrence of parabens in foodstuffs from China and its implications for human dietary exposure. *Environ Int*. 2013 Jul;57-58:68-74.
3. Guo Y, Wang L, Kannan K. Phthalates and parabens in personal care products from China: concentrations and human exposure. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2014;66(1):113-9.
4. Ishiwatari S, Suzuki T, Hitomi T, Matsukuma S, Tsuji T. Effects of methyl paraben on skin keratinocytes. *J Appl Toxicol*. 2007;27:1-9.
5. Philippat C, Wolff MS, Calafat AM, Ye X, Bausell R, Meadows M, et al. Prenatal exposure to environmental phenols: concentrations in amniotic fluid and variability in urinary concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2013 Oct;121(10):1225-31.
6. Hines EP, Mendola P, von Ehrenstein OS, Ye X, Calafat AM, Fenton SE. Concentrations of environmental phenols and parabens in milk, urine and serum of lactating North Carolina women. *Reprod Toxicol*. 2015 Jul;54:120-8.
7. Valle-Sistac J, Molins-Delgado D, Díaz M, Ibáñez L, Barceló D, Silvia Díaz-Cruz M. Determination of parabens and benzophenone-type UV filters in human placenta. First description of the existence of benzyl paraben and benzophenone-4. *Environ Int*. 2016 Mar;88:243-9.

8. Brasil. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC N° 29, de 1° de junho de 2012.
9. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72:400-6.
10. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:513-32.
11. Waring RH, Harris RM. Endocrine disrupters - a threat to women's health? *Maturitas.* 2011;68:111-5.
12. Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011;119:252-7.
13. Nishizawa C, Takeshita K, Ueda JI, Nakanishi I, Suzuki KT, Ozawa T. Reaction of para-hydroxybenzoic acid esters with single oxygen in the presence of glutathione produces glutathione conjugates of hydroquinone, potent inducers of oxidative stress. *Free Radic Res.* 2006;40:233-40.
14. Guo J, Wu C, Lu D, Jiang S, Liang W, Chang X, et al. Urinary paraben concentrations and their associations with anthropometric measures of children aged 3 years. *Environ Pollut.* 2017;222:307-14.
15. Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:453-60.
16. Spanier AJ, Fausnight T, Camacho TF, Braun JM. The associations of triclosan and paraben exposure with allergen sensitization and wheeze in children. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:475-81.
17. McHugh BM, MacGinnitie AJ. Indoor allergen sensitization and the risk of asthma and eczema in children in Pittsburgh. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:372-6.
18. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:513-32.
19. Arafune J, Tsujiguchi H, Hara A, Shimizu Y, Hori D, Nguyen TTT, et al. Increased Prevalence of Atopic Dermatitis in Children Aged 0-3 Years Highly Exposed to Parabens. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21):11657.
20. Quirós-Alcalá L, Hansel NN, McCormack MC, Matsui EC. Paraben exposures and asthma-related outcomes among children from the US general population. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:948-56.
21. Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:453-60.
22. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:941-8.
23. Nath JB, Hsia RY. Children's emergency department use for asthma, 2001-2010. *Acad Pediatr.* 2015;15:225-30.
24. Lee-Sarwar K, Hauser R, Calafat AM, Ye X, O'Connor GT, Sandel M, et al. Prenatal and early-life triclosan and paraben exposure and allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:269-78.
25. Spanier AJ, Fausnight T, Camacho TF, Braun JM. The associations of triclosan and paraben exposure with allergen sensitization and wheeze in children. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:475-81.
26. Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Warshaw EM, Sasseville D, Fowler JF Jr, et al. Parabens. *Dermatitis.* 2019 Jan-Feb;30(1):3-31.
27. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther.* 2004;17:251-63.

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

Nelson Rosário Filho

Professor Titular de Pediatria, UFPR

Pesquisador do CNPq, Presidente vitalício da ASBAI.

Normas de Publicação

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

INFORMAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

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

TIPOS DE ARTIGO

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

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

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

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

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

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

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

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

FORMATO E CONTEÚDO

FORMATO

Orientações gerais

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

Extensão e apresentação

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

Título e autores

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

Resumo e palavras-chave (descritores)

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

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

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

Artigos em periódicos

a. De autores individuais

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

b. De autor corporativo

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

c. Volume com suplemento

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

d. Número com suplemento

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

e. Volume com parte

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

f. Número com parte

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

Livros ou outras monografias

a. Capítulo em livro

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

b. De autoria pessoal

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

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

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

d. Organização como autora e publicadora

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

f. Anais de conferência

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

Quando publicado em português:

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

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

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

h. Dissertações de tese

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

Material eletrônico*a. Artigo de revista eletrônica*

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

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

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

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

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

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

d. Material da Internet

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

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

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

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

Tabelas

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

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

Legendas das figuras

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

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

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

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

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

Regionais da ASBAI – Biênio 2023/2024

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

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

Amazonas

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

Bahia

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

Ceará

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

Distrito Federal

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

Espírito Santo

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

Goiás

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

Maranhão

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

Mato Grosso

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

Mato Grosso do Sul

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

Minas Gerais

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

Pará

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

Paraíba

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

Paraná

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

Pernambuco

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

Piauí

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

Rio de Janeiro

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

Rio Grande do Norte

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

Rio Grande do Sul

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

Santa Catarina

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

São Paulo

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

Sergipe

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

Tocantins

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

Informação, serviços e atualização para o profissional da área de **ALERGIA e IMUNOLOGIA**



Acesse

▶ www.asbai.org.br





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br