

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 8 • Número 2 • Abril-Junho 2024

8/2

■ EDITORIAL

Evolução do diagnóstico e tratamento da urticária

■ ARTIGOS ESPECIAIS

Atualização do Guia Prático da ASBAI para o Diagnóstico e Tratamento da Urticária baseado na diretriz internacional

Reações aos meios de contraste iodados – aspectos práticos

Alérgenos alimentares em rótulos de produtos alimentícios: uma unificação da nomenclatura

■ ARTIGOS ORIGINAIS

Eficácia e segurança da imunoterapia sublingual para ácaros em crianças e adolescentes com rinite alérgica

Distinctive inflammasome activation in individuals allergic to Hymenoptera venoms

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Chronic spontaneous urticaria: correlation of basophil counts with disease control and response to anti-IgE therapy

Uso do icatibanto em gestante com AEH-FXII

Asma grave de endótipo misto com resposta a tezepelumabe

Imunoterapia sublingual no tratamento da rinite alérgica local na infância

Alergia IgE mediada ao leite de vaca no adulto – fenótipo raro

Contact dermatitis to cinchocaine: is cross-reactivity between local anesthetics a problem?

Ataxia-telangiectasia: an important cause of progressive ataxia and primary immunodeficiency in childhood

■ CARTAS AO EDITOR

Testes de provocação na urticária colinérgica: necessidades não atendidas

Conexão da Alergia com a Odontologia: precisamos construir pontes

O papel da Comissão de Ligas Acadêmicas ASBAI na formação médica

Atualização para o tratamento do angioedema hereditário no Brasil



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

Abril-Junho 2024

Volume 8, Número 2

Editorial / Editorial

- Evolução do diagnóstico e tratamento da urticária 89
Evolution of the diagnosis and management of urticaria
ROSANA CÂMARA AGONDI

Artigos Especiais / Special Articles

- Atualização do Guia Prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
para o Diagnóstico e Tratamento da Urticária baseado na diretriz internacional 91
*An update on the Brazilian Association of Allergy and Immunology Practical Guide
for the Diagnosis and Management of Urticaria based on the international guideline*
GABRIELA ANDRADE COELHO DIAS, ROSANA CÂMARA AGONDI, LARISSA SILVA BRANDÃO,
ELI MANSOUR, PRISCILLA FILIPPO A. M. SANTOS, FERNANDA LUGÃO CAMPINHOS,
PAULA NATASSYA ARGOLO, BRUNA GEHLEN, ROZANA DE FÁTIMA GONÇALVES,
LEILA VIEIRA BORGES TRANCOSO-NEVES, JANAÍNA MICHELE LIMA MELO, EDUARDO SOUZA LIMA,
LUIS FELIPE CHIAVERINI ENSINA, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, RÉGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS
- Reações aos meios de contraste iodados – aspectos práticos 116
Reactions to iodinated contrast media – practical aspects
FERNANDA CASARES MARCELINO, BENI MORGENSTERN, LAILA SABINO GARRO,
TÂNIA MARIA GONÇALVES GOMES, MARA MORELO ROCHA FELIX, MARCELO VIVOLO AUN,
ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES, DIOGO COSTA LACERDA, GLADYS QUEIROZ,
INÊS CRISTINA CAMELO-NUNES, LUIZ ALEXANDRE RIBEIRO DA-ROCHA,
MARIA FERNANDA MALAMAN, ULLISSIS PÁDUA MENEZES, MARIA INÊS PERELLÓ LOPES FERREIRA
- Alérgenos alimentares em rótulos de produtos alimentícios: uma unificação da nomenclatura 125
Food allergens on food product labels: unification of nomenclature
RENAN AUGUSTO PEREIRA, FLÁVIA MAGALHÃES GUEDES, GIOVANA ALVES GADELHA,
GABRIEL MENIN, GUILHERME PEREIRA MENEZES, SÉRGIO LUIS AMANTÉA, ANA TRINDADE WINCK

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

- Eficácia e segurança da imunoterapia sublingual para ácaros em crianças e adolescentes com rinite alérgica 129
Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinitis
ALINE DIDONI FAJARDO, JULIANA GONÇALVES PRIMON, THALITA GONÇALVES PICCIANI, GABRIELA SPESSATTO, GUILHERME DA SILVA MARTINS, BRUNO HERNANDES DAVID JOÃO, LARISSA MACHADO CARVALHO, ANGELICA FONSECA NORIEGA, MAITÊ MILAGRES SAAB, TAYNA PADILHA MIRANDA, CRISTINE SECCO ROSÁRIO, LAURA MARIA LACERDA ARAUJO, CARLOS ANTÔNIO RIEDI, DÉBORA CARLA CHONG SILVA, RENATA CALIXTO, RUPPERT HAHNSTADT, HERBERTO J. CHONG-NETO, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
- Distinctive inflammasome activation in individuals allergic to Hymenoptera venoms 139
Resposta distintiva do inflamassoma aos venenos de himenópteros em indivíduos alérgicos
SUEMY M. YAMADA, LEONARDO O. MENDONÇA, BRUNO PRADO ELEUTERIO, RAYLANE A. G. CAMBUI, MARIELA G. V. ROA, LEONARDO A. T. OLIVERIA, PAULA L. M. CASTRO, FABIO F. M. CASTRO, A. S. WATANABE, ALESSANDRA PONTILLO

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Chronic spontaneous urticaria: correlation of basophil counts with disease control and response to anti-IgE therapy 146
Urticária crônica espontânea: correlação dos valores de basófilos com o controle da doença e a resposta à terapêutica anti-IgE
HELENA PEREIRA, JOÃO LOPES, ISABEL CARRAPATOSO, ANA TODO-BOM
- Uso do icatibanto em gestante com AEH-FXII: relato de caso 151
Icatibant in a pregnant woman with HAE-FXII: a case report
CAROLINE ROSA EMERGENTE COUTINHO, DANIEL CARLOS SANTOS MACEDO, ERIKA P. SOUZA, LARISSA OLIVEIRA F. SILVA LIMA, ADRIANA SANTOS MORENO, MARINA M. DIAS, LUISA KARLA ARRUDA, ELI MANSOUR
- Asma grave de endótipo misto com resposta a tezepelumabe: relato de caso de um adolescente 156
Severe mixed-endotype asthma responsive to tezepelumab: a case report of an adolescent
GABRIELA SPESSATTO, ALINE DIDONI FAJARDO, JULIANA GONÇALVES PRIMON, THALITA GONÇALVES PICCIANI, GUILHERME DA SILVA MARTINS, BRUNO HERNANDES DAVID JOÃO, LARISSA MACHADO CARVALHO, ANGELICA FONSECA NORIEGA, MAITÊ MILAGRES SAAB, TAYNA PADILHA MIRANDA, CRISTINE SECCO ROSÁRIO, LAURA MARIA LACERDA ARAUJO, CARLOS ANTÔNIO RIEDI, ROBERTA CORRÊA DA CUNHA, DENISE ELI, DÉBORA CARLA CHONG SILVA, HERBERTO J. CHONG-NETO, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
- Imunoterapia sublingual no tratamento da rinite alérgica local na infância: relato de caso 162
Sublingual immunotherapy in the management of local allergic rhinitis in childhood: a case report
FAUSTO YOSHIO MATSUMOTO, RAQUEL L.T. ALVES, DIRCEU SOLÉ, GUSTAVO FALBO WANDALSEN
- Alergia IgE mediada ao leite de vaca no adulto – fenótipo raro 166
Adult IgE-mediated cow's milk allergy – a rare phenotype
SÔNIA PEREIRA GARCIA, DUARTE RODRIGUES SILVA, ISABEL REZENDE
-

Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Contact dermatitis to cinchocaine: is cross-reactivity between local anesthetics a problem? 169
Dermatite de contato à cinchocaína: a reatividade cruzada dos anestésicos locais é um problema?
INÊS C. FARINHA, FRANCISCA CUNHA TAVARES, EMÍLIA FARIA, ANA TODO-BOM, IOLANDA ALEN COUTINHO
- Ataxia-telangiectasia: an important cause of progressive ataxia
and primary immunodeficiency in childhood 173
*Ataxia-telangiectasia: uma causa importante de ataxia progressiva
e imunodeficiência primária na infância*
GLEYSON DA CRUZ PINTO, MARA MORELO ROCHA FELIX, SUELY RODRIGUES DOS SANTOS

Cartas ao Editor / Letters to the Editor

- Testes de provocação na urticária colinérgica: necessidades não atendidas 178
Provocation tests in cholinergic urticaria: unmet needs
GUILHERME GOMES AZIZI, SÉRGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR,
ROSSY MOREIRA BASTOS-JUNIOR, OMAR LUPI, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE
- Conexão da Alergia com a Odontologia: precisamos construir pontes 180
Connecting Allergy and Dentistry: we need to build bridges
PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO, EDUARDO SOUZA LIMA
- O papel da Comissão de Ligas Acadêmicas ASBAI na formação médica 183
The role of the ASBAI's Academic League Committee in medical training
SERGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, GIL BARDINI, ESTHER GOMES ANDRADE FIGUEIREDO-DA-SILVA,
HELOISA DE LUCA SIMONI, BEATRIZ GIOLO ANDRADE SANTOS, YASMIN VIEIRA BRAIDA,
JOÃO PAULO DE ASSIS, EVANDRO MONTEIRO DE SÁ MAGALHÃES
- Atualização para o tratamento do angioedema hereditário no Brasil 185
An update on the treatment of hereditary angioedema in Brazil
FERNANDA MARCELINO, LUISA KARLA ARRUDA, RÉGIS DE ALBUQUERQUE CAMPOS,
HERBERTO JOSE CHONG-NETO, PEDRO GIAVINA-BIANCHI, ANETE SEVCIOVIC GRUMACH,
FARADIBA SARQUIS SERPA, JANE DA SILVA, ELIANA TOLEDO,
SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, FERNANDA GONTIJO MINAFRA





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2023/2024

Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

1ª Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

2ª Vice-Presidente

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

Diretor Secretário

Marcelo Vívoló Aun (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor Financeiro

Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Científica

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretor de Comunicação e Divulgação

Eli Mansur (SP)

Diretora de Educação Médica a Distância

Solange Oliveira Rodrigues Valle (RJ)

Diretor de Integração Nacional

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Celso Taques Saldanha (DF)

Diretora de Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa (ES)

Diretores de Relações Internacionais

Antonio Condino Neto (SP)

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Coordenadora do Título de Especialista

Marcia Carvalho Mallozi (SP)

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

Alexandra Sayuri Watanabe (SP)

Conselho Fiscal

Raul Emrich Melo (SP)

Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)

Nelson Guilherme Bastos Cordeiro (RJ)

Membros suplentes:

Maria das Graças Franco Daguer (PA)

Sérgio Duarte Dortas Junior (RJ)

Cármino Caliano (SP)

Suporte Executivo

José Roberto Colchibachi (SP)

Henrique Ataíde da Silva (SP)

Keyla Cristina Padilha de Almeida (SP)

Roseli Marino (SP)

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editor da Revista:

Pedro Giavina-Bianchi

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

Editor Adjunto:

Fernando Monteiro Aarestrup

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

Editores Associados:

Antônio Condino Neto

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

Dirceu Solé

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

Ekaterini Goudouris

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

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

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

Ernesto Akio Taketomi

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

Fábio Chigres Kuschnir

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

Gustavo Falbo Wandalsen

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

Herberto Jose Chong Neto

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

Régis de Albuquerque Campos

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

Editores Associados Internacionais:

Edgardo José Jares

Libra Foundation, Buenos Aires, Argentina

Fátima Ferreira-Briza

Department of Biosciences, University of Salzburg, Salzburg, Áustria

Ignacio Ansotegui

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

Luis Caraballo

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

Luis Garcia-Marcos

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

Maria Antonella Muraro

Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Itália

Mariana Castells

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

Mario Morais-Almeida

Immunology Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

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

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

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

Alfeu Tavares França

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

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

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

Antonio Abilio Motta

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

Antônio Carlos Pastorino

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

Ataulpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

Edécio Cunha Neto

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

Eduardo Costa de Freitas Silva

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

Eli Mansour

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

Eliana Cristina Toledo

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

Emília Faria

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

Faradiba Sarquis Serpa

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

Fátima Rodrigues Fernandes

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

Flávio Sano

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

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

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

Javier Mallo

Universidade de Santiago, Santiago, Chile

João A. Fonseca

University of Porto, Porto, Portugal

João Ferreira de Mello Jr.

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

João Negreiros Tebyriçá

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Joaquín Sastre Dominguez

Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Espanha

Jorge Kalil

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

José E. Rosado Pinto

Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Luiz de Magalhães Rios

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

Luis Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luis Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goiânia, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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



Departamentos Científicos

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

Alergia a Medicamentos

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

Alergia Alimentar

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

Alergia na Infância e na Adolescência

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

Alergia Ocular

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

Anafilaxia

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

Asma

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

Dermatite Atópica

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

Dermatite de Contato

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

Erros Inatos da Imunidade

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

Imunizações

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

Imunobiológicos

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



Departamentos Científicos

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

Imunossenência

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

Imunoterapia

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

Provas Diagnósticas

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

Rinite

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

Urticária

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

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as)

Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços

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

Comissão de Compliance

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

Comissão de Título de Especialista

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



Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as)

Comissão de Ética e Defesa Profissional

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

Comissão de Honorários e Exercício Profissional

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

Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas

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

Comissões Especiais

* Coordenadores(as)

Alérgenos

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

Biodiversidade, Poluição, Clima

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

Políticas de Saúde

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

Assuntos Comunitários

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

Jovem Especialista

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



Evolução do diagnóstico e tratamento da urticária

Evolution of the diagnosis and management of urticaria

Rosana Câmara Agondi¹

Nos últimos anos, houve uma evolução muito grande no conhecimento da urticária crônica, tanto na sua fisiopatologia ou patogênese quanto no seu tratamento.

Não muito tempo atrás, o principal subtipo de urticária era denominado de urticária crônica idiopática (UCI); alguns a definiam como doença alérgica, e outros, como doença psiquiátrica. A autoimunidade sempre rondou a fisiopatologia da urticária crônica. Conforme nossa experiência prática com a utilização do omalizumabe foi crescendo, baseada inicialmente em estudos sobre relato de casos e, posteriormente, nos ensaios clínicos e estudos de vida real, houve um “boom” de artigos sobre fisiopatologia, patogênese e tratamento da urticária. Atualmente, a UCI passou a ser denominada de urticária crônica espontânea (UCE), sendo que a autoimunidade é o principal mecanismo patogênico envolvido.

Os dois mecanismos autoimunes propostos para UCE são o denominado *autoimune*, onde se observam autoanticorpos IgG antirreceptor de alta afinidade da IgE ou IgG anti-IgE, que envolve uma reação de hipersensibilidade tipo IIb; e o denominado *autoalérgico*, onde o autoanticorpo é uma IgE reconhecendo autoantígenos, como tireoperoxidase, e envolve uma reação de hipersensibilidade tipo I. A célula central é o mastócito, e o principal mediador envolvido na UCE, a histamina.

Com toda essa evolução em um espaço de tempo curto, muitas mudanças ocorreram no algoritmo de tratamento da UCE. A última diretriz internacional recomenda um algoritmo de tratamento com apenas três níveis, sendo observada uma resposta eficaz e segura em mais de 80% dos pacientes.

Entretanto, queremos mais! Quanto maior o controle da doença e melhor a qualidade de vida do paciente com UCE, mais ávidos ficamos para obter um melhor conhecimento sobre o prognóstico da doença.

Nesta edição, Pereira e cols. analisaram um potencial biomarcador, já sugerido pela literatura, para atividade da doença e resposta ao tratamento. A presença de basopenia implica em uma maior atividade da doença, um mecanismo autoimune tipo IIb e resposta mais tardia ao omalizumabe. Os autores avaliaram, em um estudo retrospectivo, os níveis de basófilos periféricos, o controle da doença e a resposta ao omalizumabe⁴.

Por outro lado, ainda temos muitos desafios para a investigação clínica e o tratamento da urticária crônica induzida (UCInd). As UCInds incluem nove subtipos e, diferentemente da UCE, a maioria destes subtipos pode evoluir com episódios de anafilaxia. Os gatilhos ou desencadeantes são reconhecidos, porém não para a maioria dos pacientes. Por exemplo, um paciente que desenvolva urticas e/ou angioedema

1. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

quando exposto a um dia quente de sol precisa ter sua história detalhada e, provavelmente, dois ou mais testes de provocação serão necessários para a confirmação diagnóstica. Azizi e cols. descrevem as características de um subtipo de UCInd, a urticária colinérgica, seus mecanismos, seu impacto na qualidade de vida, seus diagnósticos diferenciais e a dificuldade de sua investigação⁵.

Portanto, embora tenhamos evoluído muito no conhecimento da UCE e, num patamar inferior, da UCInd, ainda temos muito o que aprender. Devemos lembrar que o diagnóstico da UCE é basicamente clínico e, portanto, valorizar a história e o exame físico, além de reconhecer e afastar diagnósticos diferenciais, como vasculite urticariforme e angioedema mediado por bradicinina.

Deste modo, uma diretriz sobre o assunto, urticária aguda ou crônica, pode nos auxiliar imensamente. Dias e cols. desenvolveram um guia prático baseado na diretriz internacional sobre urticária incluindo os principais tópicos sobre a doença. Nesta revisão, há descrição em detalhes, desde a definição até o

tratamento para os pacientes com urticária, incluindo populações especiais, como os idosos e gestantes⁶.

Referências

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, 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.
2. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:61.
3. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71:780-802.
4. Pereira H, Lopes JC, Carrapatoso I, Todo-Bom A. Chronic spontaneous urticaria: correlation of basophil counts with disease control and response to anti-IgE therapy. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2024;8(2):146-50.
5. Azizi GC, Dortas-Junior SD, Bastos-Junior RM, Lupi O, Valle SOR. Testes de provocação na urticária colinérgica: necessidades não atendidas [Carta]. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2024;8(2):178-9.
6. Dias GAC, Agondi RC, Brandão LS, Mansour E, Santos PFAM, Campinhos FL, et al. Atualização do Guia Prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o Diagnóstico e Tratamento da Urticária baseado na diretriz internacional. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2024;8(2):91-115.



Atualização do Guia Prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o Diagnóstico e Tratamento da Urticária baseado na diretriz internacional

An update on the Brazilian Association of Allergy and Immunology Practical Guide for the Diagnosis and Management of Urticaria based on the international guideline

Gabriela Andrade Coelho Dias¹, Rosana Câmara Agondi², Larissa Silva Brandão³, Eli Mansour⁴, Priscilla Filippo A. M. Santos⁵, Fernanda Lugão Campinhos⁶, Paula Natassya Argolo², Bruna Gehlen², Rozana de Fátima Gonçalves⁷, Leila Vieira Borges Trancoso-Neves⁸, Janaína Michele Lima Melo⁹, Eduardo Souza Lima¹⁰, Luis Felipe Chiaverini Ensina³, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹¹, Régis de Albuquerque Campos¹²

RESUMO

A urticária é uma condição caracterizada pela presença de urticas, angioedema, ou ambos, que pode ser classificada de acordo com o tempo de duração em aguda, quando persiste por menos de 6 semanas, ou crônica, quando por mais de 6 semanas e afeta significativamente a qualidade de vida. A atualização das recomendações quanto ao seu diagnóstico e tratamento é elaborada por especialistas de todo o mundo, que se reúnem a cada quatro anos em Berlim para revisar todas as novas evidências que justifiquem modificações na diretriz internacional. Este artigo discute as principais recomendações propostas na versão atual da diretriz internacional.

Descritores: Urticária, angioedema, diagnóstico, prática clínica baseada em evidências.

ABSTRACT

Urticaria is a condition characterized by the presence of hives, angioedema, or both. It can be classified according to its duration as acute, when it persists for less than 6 weeks, or chronic, when it persists for more than 6 weeks and greatly affects quality of life. Updated recommendations on diagnosis and management are developed by experts from all over the world who meet every 4 years in Berlin and review all new evidence that supports changes to the international guideline. This paper discusses the main recommendations proposed in the current version of the international guideline.

Keywords: Urticaria, angioedema, diagnosis, evidence-based practice.

1. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, Serviço de Imunoalergia - São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Ambulatório de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - São Paulo, SP, Brasil.
4. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Alergia e Imunologia, Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.
5. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Serviço de Dermatologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Centro de Referência em Asma, Alergia e Imunologia - Vitória, ES, Brasil.
7. Alergodiagnóstico - Belo Horizonte, MG, Brasil.
8. Complexo Universitário Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, Ambulatório de Urticária - Salvador, BA, Brasil.
9. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Serviço de Alergia e Imunologia - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
10. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Ambulatório de Alergia e Imunologia - Juiz de Fora, MG, Brasil.
11. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Departamento de Medicina Interna, Apoio Diagnóstico e Pós-graduação em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.

Submetido em 05/05/2024, aceito em 10/06/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):91-115.

Introdução

O objetivo deste guia é discutir de forma prática as principais recomendações da versão atual das Diretrizes Internacionais para a Definição, Classificação, Diagnóstico e Manejo da Urticária. Esta atualização e revisão das diretrizes foi desenvolvida seguindo os métodos recomendados pela Cochrane e o GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group*). A conferência foi realizada em formato híbrido em Berlim e *online* no dia 03 de dezembro de 2020, reconhecida e aceita pela União Europeia de Especialistas Médicos (UEMS) e publicada no início de 2022. Foi uma iniciativa conjunta da Seção de Dermatologia da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), da Rede Europeia Global de Alergia e Asma (GA²LEN) e de seus Centros de Referência e Excelência para Urticária e Angioedema (UCAREs e ACAREs), o Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) e Associação de Alergia, Asma e Imunologia Clínica da Ásia-Pacífico (APAAACI), com a participação de 64 delegados de 50 sociedades nacionais e internacionais e de 31 países^{1,2}.

Esta versão atualizada da diretriz internacional para urticária inclui conceitos relacionados à definição e à classificação da urticária e descreve abordagens diagnósticas e terapêuticas baseadas em evidências e guiadas por especialistas para os diferentes subtipos de urticária.

Definição

A urticária é uma doença inflamatória comum e heterogênea da pele, caracterizada pelo aparecimento de urticas, lesões edemaciadas de tamanho variável, quase sempre circundada por eritema, pruriginosas e de natureza fugaz, com ≤ 24 horas de duração, e não evoluem com lesões residuais^{1,3} (Figura 1). O angioedema, por sua vez, se apresenta como edema súbito e pronunciado da derme inferior e do subcutâneo, ou mucosas, com sensação de dor, ardor ou prurido no local, com resolução mais lenta que as urticas, podendo durar até 72 horas (Figura 2)¹.

Classificação

A urticária pode ser classificada baseada na sua duração, em aguda ou crônica, como também no papel dos desencadeantes específicos, em espontânea ou induzida. A urticária aguda (UA) é definida como a



Figura 1

Urticaria

Fonte: arquivo pessoal de R. Agondi.



Figura 2

Angioedema

Fonte: arquivo pessoal de G. Dias.

ocorrência de urticas e/ou angioedema por 6 semanas ou menos. A urticária crônica (UC) é definida pela ocorrência de urticas e/ou angioedema por mais de 6 semanas. Os sintomas na urticária crônica podem ocorrer diariamente ou quase diariamente, ou com um curso intermitente ou recorrente¹.

A UC pode ocorrer espontaneamente, denominada urticária crônica espontânea (UCE), ou ser induzida por estímulos específicos, denominada de urticária crônica induzida (UCInd). A UCInd é sub-classificada em urticária dermatográfica, urticária ao frio, urticária ao calor, urticária de pressão tardia, urticária solar, angioedema vibratório, urticária colinérgica, urticária aquagênica e urticária de contato (Tabela 1)^{1,3}. Dois ou mais diferentes subtipos de urticária crônica podem coexistir em um mesmo indivíduo³.

Epidemiologia e curso natural

A urticária é uma doença frequente, que ocorre devido à ativação de mastócitos e se apresenta com urticas, angioedema ou ambos. A prevalência da urticária aguda ao longo da vida é de aproximadamente

20%. A urticária crônica espontânea ou induzida é incapacitante, prejudica a qualidade de vida e afeta o desempenho no trabalho e na escola. A prevalência da UC varia entre 0,1 a 1,0%, sendo que em estudo recente foi encontrada prevalência de UC diagnosticada de 0,41% na população brasileira⁴.

A média de duração da urticária aguda é uma semana, sendo que a taxa de progressão da urticária aguda para crônica varia de 5% a 39%, na maioria dos estudos. A média de duração da urticária crônica é de 1 a 4 anos, sendo que a remissão espontânea ocorre em torno de 45% após 5 anos de doença. Em pacientes acompanhados em um centro de referência e excelência de urticária no Brasil a duração da UC no momento do diagnóstico foi de 24 meses, sendo a duração da doença em pacientes que entraram em remissão de 72 meses⁵. Outro centro brasileiro, relatou tempo médio de duração de 10,2 anos nos pacientes em acompanhamento⁶.

A recorrência dos sintomas da urticária ocorre em cerca de 1/3 dos pacientes. A UCInd apresenta duração maior que a UCE, variando entre os seus diversos subtipos³.

Tabela 1

Classificação das urticárias crônicas¹

Urticária crônica espontânea	Urticária crônica induzida
Aparecimento espontâneo de urticas e/ou angioedema por > 6 semanas	Dermografismo sintomático
Sem um fator desencadeantes específico	Urticária ao frio
	Urticária ao calor
	Urticária solar
	Urticária de pressão tardia
	Angioedema vibratório
	Urticária aquagênica
	Urticária colinérgica
	Urticária de contato

Aspectos fisiopatológicos

A urticária é predominantemente uma doença na qual o mastócito desempenha um papel central. A histamina e outros mediadores, como citocinas, liberados por mastócitos cutâneos ativados, levam à ativação de terminações nervosas sensoriais, vasodilatação e extravasamento de plasma, como também, recrutamento de células, como linfócitos T, eosinófilos e neutrófilos, para as áreas de lesão. Os estímulos que ativam os mastócitos na urticária são heterogêneos e incluem, por exemplo, citocinas derivadas de linfócitos T e autoanticorpos. Histologicamente, as urticárias são caracterizadas por edema da derme superior e da derme média, com dilatação e aumento da permeabilidade de vênulas pós-capilares na derme superior^{1,3}.

A reação de hipersensibilidade do tipo I está relacionada principalmente com as urticárias agudas, e ocorre pela interação específica entre anticorpos IgE fixados na superfície do mastócito e o alérgeno específico, levando à sua ativação. Medicamentos, alimentos e veneno de insetos são causas importantes deste tipo de reação³.

Embora a patogênese da UC não esteja esclarecida, na UCE, dois mecanismos patogênicos são propostos para a ativação dos mastócitos, e ambos envolvem mecanismos autoimunes. O primeiro é denominado UCE autoimune ou autoimunidade tipo IIb (UCEaiIIb) e se caracteriza pela presença de imunoglobulinas G (IgG) anti-receptor de alta afinidade de IgE (FcεRI) ou IgG anti-IgE. O segundo mecanismo autoimune proposto é denominado UCE autoalérgica ou autoimunidade tipo I (UCEaiTI) e envolve a presença de IgE específica para autoalérgenos, sendo que os mais estudados e reconhecidos são tireoperoxidase (IgE anti-TPO) e interleucina-24 (IgE anti-IL-24)^{1,3} (Figura 3).

Diagnóstico da urticária

Diagnóstico da urticária aguda

A urticária aguda geralmente não necessita de avaliação diagnóstica complementar (Tabela 2). Na maior parte das vezes está associada a infecções

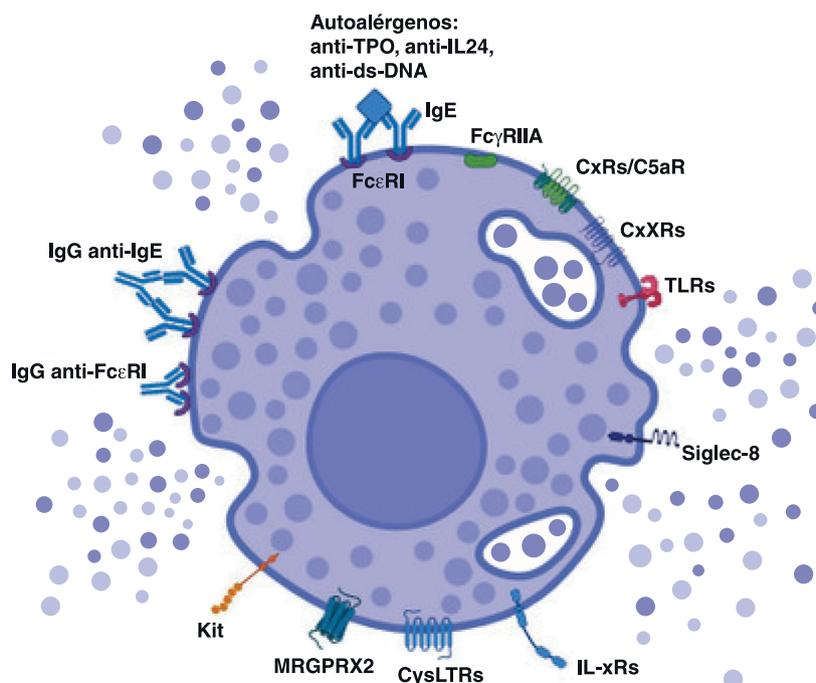


Figura 3

Mecanismos de autoimunidade tipo I e IIb

Vários receptores ativadores da degranulação dos mastócitos estão ilustrados^{7,8}
 CxRs = receptores de complemento, CxXrs = receptores de quimiocinas, CysLTRs = receptores de cisteinil-leucotrienos, FcεRI = receptor I da IgE, FcγRIIA = receptor IIA da IgG, IL-xRs = receptores de interleucinas, MRGPRX2 = *MAS-related G protein-coupled receptor X2*, Siglec-8 = *Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8*, TLRs = receptores *Toll-like*, TPO = tireoperoxidase.

Tabela 2
Testes diagnósticos recomendados na investigação da urticária

Tipo	Subtipos	Testes diagnósticos de rotina recomendados	Programa de diagnóstico estendido ^a
Urticária espontânea	Urticária aguda	Nenhum	Nenhum ^b
	Urticária crônica espontânea	Hemograma, VHS e/ou PCR, IgG anti-TPO e IgE total ^c	Identificar gatilhos suspeitos (ex. medicamentos); testes diagnósticos para: doenças infecciosas; autoanticorpos funcionais (por exemplo, teste de basófilos); doenças da tireoide (hormônios tireoidianos e autoanticorpos); testes alérgicos cutâneos e/ou teste de provocação/exclusão de alérgenos; verificar urticária crônica induzida concomitante; avaliação de doenças sistêmicas
Urticária induzida	Urticária ao frio	Teste de provocação ao frio pelo cubo de gelo e/ou TempTest 4.0 ^{d,e}	Hemograma, VHS, PCR e diagnóstico diferencial principalmente com doenças infecciosas
	Urticária de pressão tardia	Dermografômetro/ Técnica de Warin ^{d,e}	Nenhum
	Urticária ao calor	Teste de provocação ao calor com TempTest 4.0 ^{d,e}	Nenhum
	Urticária solar	Teste de provocação para diferentes comprimentos de onda de luz UV e luz visível ^{d,e}	Excluir outras dermatoses induzidas pela luz
	Dermografismo sintomático	FricTest [®] 4.0 / Dermografômetro ^{d,e}	Hemograma, VHS e PCR
	Angioedema vibratório	Teste de provocação com vórtice-misturador ^{d,e}	Nenhum
	Urticária aquagênica	Teste de provocação de compressa com água ^{d,e}	Nenhum
	Urticária colinérgica	Teste de provocação por ergometria ^{d,e}	Nenhum
	Urticária de contato	Teste de provocação aberto com o contactante suspeito ^{d,e}	Nenhum

VHS = velocidade de hemossedimentação, PCR = proteína C-reativa.

^a Dependendo da causa suspeita.

^b A menos que seja fortemente sugerido pela história do paciente, por exemplo, alergia.

^c Para pacientes em atendimento especializado.

^d Todos os testes são realizados com diferentes níveis de gatilho potencial para determinar o limite.

^e Para obter detalhes sobre do teste de provocação, consulte em UCInd.

virais (principalmente em crianças), mas pode também ocorrer espontaneamente, sem relação com um desencadeante específico (idiopática)⁹. As exceções ocorrem nos casos em que existe a suspeita de associação com alergia mediada por IgE. No caso da suspeita de alergia mediada por IgE, a realização de testes alérgicos cutâneos ou dosagem sérica de IgE específica devem ser considerados. Em nosso meio, alimentos, medicamentos e veneno de insetos himenópteros são causas relevantes de urticária IgE mediada¹⁰.

Os analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são causa frequente de urticária aguda por mecanismos não IgE mediados. Muitas vezes a urticária por AINEs se manifesta apenas com angioedema, sem o aparecimento de urticas. É fundamental a investigação adequada destes casos, para que o paciente seja corretamente orientado e não ocorram novas reações^{11,12}.

Cuidado especial deve ser considerado nos casos de urticária induzida por medicamentos, para que o paciente não seja erroneamente rotulado de alérgico a determinado medicamento sem uma investigação adequada^{11,13}.

Diagnóstico da urticária crônica espontânea

Os pilares do diagnóstico da UCE são a história clínica detalhada e o exame físico com evidência de urticas e/ou angioedema. Entretanto, uma investigação laboratorial básica poderá ser realizada com exames como hemograma completo, PCR e/ou VHS, dosagem de IgE total e IgG anti-TPO em todos os pacientes com UCE. Estes exames são importantes para excluir possíveis doenças associadas à urticária, tais como infecções crônicas, doenças linfoproliferativas, autoimunes e autoinflamatórias¹. Além disso, a PCR é considerada um marcador útil para avaliar a atividade da urticária, já que níveis elevados de PCR podem estar diretamente associados a urticária mais grave¹⁴. A dosagem de IgE total e IgG anti-TPO são úteis na avaliação do endótipo autoimune e resposta ao tratamento. Contudo, apesar de não ser indicado uma investigação laboratorial extensa, outros exames poderão ser necessários, de acordo com a história clínica, exame físico e resultados dos exames de diagnóstico de rotina recomendados (Tabela 2)¹.

Na UCE, recomenda-se que a investigação diagnóstica seja baseada em sete objetivos principais (conhecidos como 7C): confirmar o diagnóstico e excluir diagnósticos diferenciais; procurar as causas

subjacentes; identificar cofatores, ou seja, condições relevantes que modifiquem a atividade da doença; verificar comorbidades; identificar as consequências da UCE; avaliar preditores do curso da doença e resposta ao tratamento; e para monitorar o controle, atividade e o impacto da doença (Tabela 3)^{1,15}.

Identificação de causas e fatores subjacentes

A determinação da causa subjacente da UCE permanece indefinida e desafiadora. Com base em evidências recentes, as principais hipóteses para a patogênese da UCE incluem autoimunidade (UCEaiTI e UCEaiTIIB). Na UCE, mecanismos ainda desconhecidos são relevantes para a desgranulação dos mastócitos na pele^{15,16}.

A história e o exame físico podem fornecer pistas sobre as causas subjacentes. Entretanto, os resultados dos exames básicos realizados na pesquisa da UCE podem apontar para UCEaiTI ou UCEaiTIIB. Níveis elevados de PCR e reduzidos de eosinófilos e basófilos são indicativos de provável UCEaiTIIB. Dosagens de IgG-anti-TPO e IgE total devem ser incluídas na avaliação de pacientes com UCE, visto que pacientes com UCEaiTIIB são mais propensos a terem IgE total baixa e níveis elevados de IgG-anti-TPO^{1,16}.

O teste de ativação de basófilos (BAT) quando positivo pode indicar UCEaiTIIB também, apresentando um valor preditivo positivo para o diagnóstico de 69%^{1,17,18}. Entretanto, o BAT não é utilizado na prática, pois não é um exame de fácil acesso na maioria dos Centros Nacionais de Referência em Urticária.

O conhecimento sobre as condições relevantes que podem modificar a atividade da doença e fatores que agravam a UCE podem auxiliar médicos e pacientes a compreender a doença. Portanto, em toda consulta, os pacientes devem ser questionados sobre os fatores exacerbadores de UCE.

Os medicamentos podem exacerbar a UCE em um terço dos pacientes. Os AINEs são os mais comuns, com exceção dos inibidores seletivos e preferenciais da COX-2 e/ou paracetamol, que são considerados opções mais seguras em pacientes com UCE. Quando indicado, os pacientes devem ser aconselhados a evitarem os AINEs, para prevenção das exacerbações^{1,19,20}.

Alguns alimentos podem exacerbar a UCE, funcionando como “pseudoalérgenos”, uma vez que esses compostos de baixo peso molecular podem se ligar

Tabela 3

Objetivos da investigação diagnóstica em pacientes com urticária crônica espontânea (UCE)

Paciente com UCE – O que devemos avaliar?	
	História clínica Exame físico ^a Exames de triagem inicial ^b
Confirmação	Excluir diagnósticos diferenciais da UCE
Causas	Procurar indicadores de UCE autoimune Tipo I (autoalérgica) ou Tipo IIb (autoimune)
Cofatores	Identificar potenciais fatores desencadeantes/agravantes
Comorbidades	Checar a presença de UCInd associada, autoimunidade e saúde mental
Consequências	Identificar problemas com sono, atividades diárias, vida sexual e desempenho social
Curso	Monitorar a atividade (UAS), controle (UCT) e impacto da UCE (CUQ2oL)
Componentes	Avaliar potenciais biomarcadores ou preditores de resposta ao tratamento

^a Incluir revisão da documentação fotográfica do paciente.

^b Hemograma completo, VHS, PCR, IgE total e IgG anti-TPO.

UCInd = urticária crônica induzida, UAS = Escore de Atividade de Urticária, UCT = Teste de Controle da Urticária, CU-Q2oL = Questionário de Qualidade de Vida em Urticária.

aos receptores MRGPRX2 nos mastócitos e ativá-los, culminando na liberação de seus mediadores²¹. Com base na resposta, as dietas com baixo teor de pseudoalérgenos e/ou alimentos ricos em histamina como peixes, frutos do mar, alimentos fermentados (bacon, queijo) e alguns vegetais (espinafre, berinjela, tomate) podem ser consideradas como uma medida diagnóstica e terapêutica adicional individualizada. Entretanto, vale salientar que essas dietas ainda são controversas, não devendo ser recomendadas como rotina, pois podem reduzir a qualidade de vida já comprometida nos pacientes com UCE. Se há suspeita de piora da UCE com um determinado alimento, recomenda-se que a dieta de exclusão para elucidar o diagnóstico seja mantida apenas por um período de 3-4 semanas^{1,15,22}.

O estresse pode agravar os sintomas cutâneos em cerca de um terço dos pacientes com UCE. Os neuropeptídeos liberados pelo estresse podem ativar mastócitos através do receptor MRGPRX2²¹. Os pacientes devem ser avaliados quanto ao impacto do estresse em sua doença e conscientizados de que a redução do estresse pode ser uma medida útil a ser adotada para o controle da urticária^{1,19}.

Infecções virais agudas e bacterianas crônicas podem exacerbar UCE e modificar a atividade da doença. Contudo, há evidências que sugerem que as infecções virais crônicas, como a hepatite B ou C, não modulam a atividade da UCE. Assim, a busca de rotina por infecções por vírus crônicos não é recomendada. Quanto às infecções bacterianas crônicas, existem estudos sobre *Helicobacter pylori* (HP) com resultados heterogêneos e contraditórios. O efeito da erradicação do HP no curso da UCE ainda é controverso e a investigação da infecção do HP deve ser realizada de acordo com a história clínica. O papel da infecção fúngica na UCE ainda é mal definido, e sua prevalência e relevância precisam ser melhor estudadas¹⁹.

Identificação das comorbidades e consequências da UCE

Na UCE, as comorbidades mais comuns são as UCInd, doenças autoimunes (especialmente a doença autoimune da tireoide) e atopia. Doenças mentais, como os transtornos de depressão e ansiedade, disfunção sexual e distúrbios do sono são bastante frequentes. Os achados da história clínica, exame físi-

co ou dos exames laboratoriais básicos que apontem uma comorbidade devem ser sempre avaliados¹⁹.

Identificação de preditores do curso de doença e resposta ao tratamento

Até o momento, não existem preditores definitivos da duração da doença, atividade ou resposta ao tratamento¹⁹. No entanto, na UCE, a duração, atividade da doença e resposta ao tratamento estão ligadas a características clínicas e marcadores laboratoriais que podem ajudar os médicos a aconselharem seus pacientes sobre a gravidade e a duração esperada da sua doença e resposta ao tratamento. História de UCInd associada; atividade elevada de doença (níveis de PCR e D-dímero elevados), e/ou presença de angioedema, por exemplo, indicam longa duração da UCE e pior resposta aos anti-histamínicos. Por outro lado, baixos níveis de IgE estão relacionados a menor resposta ao omalizumabe, enquanto BAT positivo e níveis de IgE baixos podem indicar boa resposta à ciclosporina¹⁴. Entretanto cabe ressaltar que níveis baixos de IgE total não contraindicam o tratamento com omalizumabe.

Diagnóstico das urticárias induzidas

As urticárias crônicas induzidas (UCInd) incluem as urticárias físicas e não físicas. As UCInds podem ser diagnosticadas por meio da história clínica, exame físico e da reprodução das lesões através dos testes de provocação²³ (Tabela 2).

Dermografismo sintomático (ou urticária dermatográfica)

Caracteriza-se pela ocorrência de urticas lineares e pruriginosas após pressão aplicada sobre a pele, que pode ser causada durante a fricção, o ato de coçar ou esfregar. Raramente é acompanhado de angioedema.

Essa é a forma mais comum de UCInd, presente em 2 a 5% da população geral, alcançando 30 a 50% dos casos de UCInd, além de estar frequentemente associada à UCE. Seu diagnóstico é confirmado por meio de uma pressão exercida sobre a pele com um objeto sem corte, de maneira suave, como uma espátula ou uma tampa de caneta romba, preferencialmente de forma padronizada com o FricTest[®] ou dermatômetro. O teste é considerado positivo se uma urtica pruriginosa ocorrer no local em até 10 minutos da provocação²³.

Urticária de pressão tardia (UPT)

Pacientes com UPT desenvolvem urticas e/ou angioedema a partir de 4 a 6 horas de um estímulo de pressão sustentado na pele. As lesões podem surgir em 4 até 12-24 horas e podem durar até 72 horas.

Os testes de provocação incluem:

- apoio de alças de 3 cm com pesos de 7 kg sobre o ombro do paciente por 10 a 15 minutos; ou
- teste de Warin, o qual consiste na aplicação, durante 5 minutos, de uma bolsa, pesando 4 kg, e uma esfera de 1,5 cm de diâmetro sob a alça de 3 cm de largura para exercer pressão localizada, no 1/3 médio do antebraço;
- aplicação de hastes com peso posicionadas verticalmente sobre a pele e sobre anteparo em região dorsal, coxa ou antebraço;
- dermatômetro, aplicado perpendicularmente com 100 g/mm² (981 kPa), durante 70 segundos, sobre a pele da região inferior da borda da escápula.

O resultado é considerado positivo quando há o desenvolvimento de urticas e/ou angioedema no local de pressão após 4-6 horas²³.

Urticária ao frio

Urticária ao frio é definida pelo surgimento de urticas após exposição ao frio, seja por objetos sólidos, ar ou líquidos frios.

Os métodos de provocação para urticária ao frio incluem o clássico "teste do cubo do gelo" e o TempTest[®] 2,4.

- O "Teste do cubo de gelo" é realizado com a aplicação de um cubo de gelo, envolto em plástico, no antebraço do paciente durante 5 minutos. A leitura é realizada após 10 minutos, onde se observa, no local da aplicação do gelo, o surgimento de uma urtica.
- O TempTest[®] é um aparelho validado para o diagnóstico de pacientes com urticária ao frio e urticária ao calor, para medir seus limiares de temperatura e atividade da doença. Os testes de provocação de temperatura são realizados colocando o antebraço do paciente no elemento de temperatura do TempTest[®] durante 5 minutos. Uma resposta positiva é definida pelo surgimento de uma urtica de 2 mm de largura (a largura do elemento da temperatura TempTest[®]) 10 min após a provocação²³.

Urticária ao calor

A urticária ao calor é uma forma rara de urticária induzida caracterizada por urticas que surgem logo após a exposição ao calor.

O diagnóstico é confirmado por meio da aplicação de um estímulo quente na pele da superfície volar do antebraço, por exemplo, com um cilindro de metal/vidro cheio de água quente ou banhos de água quente até 44 °C, durante 5 minutos, com um período de observação de 10 minutos, ou pela utilização do TempTest®²³.

Urticária solar

Pacientes com urticária solar desenvolvem urticas rapidamente após a exposição da pele à luz solar (UVA, 320-400 nm; ou comprimentos de onda visíveis, 400-600 nm). Com menor frequência, as lesões são induzidas por UVB, 280-320 nm, ou radiação infravermelha > 600 nm.

Os testes de provocação são:

- lâmpada de projetor de slides (para luz visível);
- luz negra fluorescente (comprimentos de onda UVB e UVA);
- luz solar fluorescente (comprimentos de onda UVB e UVA); ou
- lâmpada infravermelha (comprimentos de onda infravermelhos).

A dose eritematosa mínima (DEM) de urticária pode ser determinada expondo uma área de 1 cm² de pele a uma distância de 10 cm da fonte de luz, com leitura em 10 minutos²³.

Urticária/Angioedema vibratório

Pacientes com urticária/angioedema vibratório apresentam prurido e urticas minutos após a pele ser exposta a estímulos vibratórios.

O teste de provocação para diagnóstico é realizado com vórtice misturador, apoiando o antebraço do paciente sob o punho e o cotovelo, de modo que a pele do antebraço, mão ou dedo repouse no copo de borracha do vórtice. O misturador vibra em uma velocidade constante entre 780 e 1.380 rpm durante pelo 5 minutos, com leitura em 10 minutos²³.

Urticária aquagênica

A urticária aquagênica é uma condição rara, desencadeada pelo contato com água, independentemente

da sua temperatura. O diagnóstico é confirmado através da aplicação de uma compressa embebida em água a 35-37 °C ou soro fisiológico colocado no tronco do paciente. Retira-se a compressa ou a toalha após 40 minutos ou mais precocemente, caso o paciente relate prurido ou se houver surgimento de pápulas no local do teste. O teste é positivo se as lesões se desenvolverem na área de contato dentro de 10 minutos após a retirada da toalha ou antes²³.

Urticária colinérgica

Caracterizada pelo surgimento de urticas puntiformes, relacionadas à elevação da temperatura corporal a partir de exercício físico ou aplicação local de calor, além do estresse emocional, comidas apimentadas ou bebidas quentes.

O teste de provocação para confirmar urticária colinérgica também possui como objetivo descartar a anafilaxia induzida pelo exercício. É consenso que um aumento na temperatura corporal acima de 1°C da linha de base, conforme indicado por um teste de aquecimento passivo, onde a pessoa permanece sentada por ≤ 15 min em um banho com água a 42 °C, confirma o diagnóstico de urticária colinérgica.

Um protocolo padronizado para diagnosticar e medir os limiares de urticária colinérgica, usando a ergometria com controle da frequência cardíaca, tem sido proposto. O paciente se posiciona na bicicleta ou esteira ergométrica e inicia o exercício físico sendo instruído de maneira que a pulsação se eleve em 15 batimentos por minuto a cada 5 minutos, alcançando 90 batimentos por minuto acima do nível basal após 30 minutos. O tempo para o surgimento da urticária é inversamente proporcional à intensidade da doença, ou seja, quanto menor o tempo para o surgimento das lesões, mais grave é considerada a urticária colinérgica^{23,24}.

Diagnóstico diferencial da urticária

Lesões urticariformes e angioedema podem ser manifestações de outras condições além da urticária aguda e crônica espontânea (Tabela 4).

Um aspecto fundamental na definição do diagnóstico diferencial está relacionado ao aspecto das lesões. Em contraste com as urticas na urticária aguda ou crônica, outras lesões urticariformes podem parecer mais endurecidas, descoloridas ou escurecidas, durando mais do que 24 horas na maior parte das vezes, e evoluindo com lesão residual, geralmente

Tabela 4Diagnóstico diferencial das lesões urticariformes²⁵⁻²⁸

Condição	Fisiopatologia	Associações secundárias	Características indicativas	Investigação
Mastocitose cutânea	Genética	Mastocitose sistêmica	Sinal de Darier pode estar presente	Biópsia cutânea com infiltrado mastocitário. Análise sérica de c-KIT D816V
Eritema multiforme	Hipersensibilidade	Infecções e drogas (menos frequente)	Lesão em alvo com área central escurecida	Marcadores inflamatórios PCR para HSV ou micoplasma. Biópsia cutânea com necrose de queratinócitos
Vasculite urticariforme (urticária vasculite)	Inflamatória	Doenças autoimunes. Doenças linfoproliferativas. Infecções	Lesões equimóticas. Drogas que cicatrizam com hiperpigmentação	Marcadores inflamatórios. Complemento sérico. Triagem para doenças autoimunes, infecciosas e linfoproliferativas. Biópsia cutânea com vasculite leucocitoclástica e predominância de neutrófilos
Eritema marginado	Genético	Angioedema hereditário	Frequentemente se manifesta como pródromo de uma exacerbação de angioedema	C4 sérico Inibidor de C1 esterase sérico (qualitativo e quantitativo). Estudo genético para paciente com inibidor de C1 normal (variantes em F12, outros)
Dermatite urticariforme	Inflamatório	Nenhum	Placas e pápulas pruriginosas e eritematosas com duração maior do que 24 horas	Biópsia cutânea com edema de derme e espongirose ou reação liquenoide mínima
Penfigoide bolhoso	Autoimune	Nenhum	Bolhas tensas em base urticariforme	Imunofluorescência direta com IgG linear ao longo da membrana basal. Imunofluorescência indireta com IgG ao longo da membrana basal
Erupção polimórfica da gravidez	Inflamatória	Nenhuma	Pequenas pápulas e placas pruriginosas que se iniciam em áreas de estrias e se espalham pela região periumbilical	Diagnóstico clínico, não são necessários exames
Síndromes autoinflamatórias	Genética	Amiloidose	Rash urticariforme com duração > 24h acompanhado de inflamação sistêmica (febre recorrente, dor articular, perda de peso, etc.)	Biópsia cutânea inespecífica, predominantemente urticária neutrofílica. Considerar avaliação genética em crianças. Exames laboratoriais de acordo com a síndrome suspeita

hiperpigmentadas. Provocam uma sensação de dor ou ardor, com pouco ou nenhum prurido. Raramente estão acompanhadas pelo angioedema. Sintomas sistêmicos como artralgia, febre, mal-estar e perda de peso podem estar associados e devem ser investigados²⁵.

Em relação ao angioedema recorrente isolado, são sinais de alerta para o diagnóstico diferencial a ausência de resposta aos anti-histamínicos H1, corticosteroides e adrenalina (sugerindo mecanismo mediado por bradicinina), a observação de quadros semelhantes em outros membros da família (angioedema hereditário), assim como a presença de outros sintomas ou doenças, especialmente linfoproliferativas e colagenoses (angioedema adquirido). Considerar sempre a relação com o uso de medicamentos em casos de angioedema isolado recorrente, especialmente os inibidores da enzima conversora da angiotensina (mecanismo bradicinérgico) e os anti-inflamatórios não esteroidais (mecanismo histaminérgico). A Tabela 5 mostra os principais diagnósticos a serem considerados em casos de angioedema isolado recorrente²⁶.

Outras condições que podem cursar com edema e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do angioedema: infecções (celulite), síndrome de Melkersson-Rosenthal, dermatite de contato, doenças da tireoide e dermatomiosite²⁶.

Avaliação da atividade, impacto e controle da urticária

A avaliação precisa do estado clínico, atividade e evolução da doença é imprescindível para a compreensão e controle adequado da urticária crônica, com redução do impacto na qualidade de vida em diferentes domínios da vida do paciente e aumento do seu bem-estar. Por isso, em 2011, a *Global Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN) recomendou a utilização dos *Patient Report Outcomes Measures* (PROM) na avaliação da urticária crônica na prática clínica diária e nos estudos clínicos como desfecho primário²⁹. Recomenda-se que o paciente seja avaliado quanto à atividade, impacto e controle da doença a cada visita médica³⁰.

A urticária crônica compromete gravemente a qualidade de vida dos pacientes, devido a seus sintomas imprevisíveis, debilitantes e desconfortáveis que podem persistir por anos³¹.

Atualmente, ainda não existem dados suficientes que validem a utilização de biomarcadores laborato-

riais isoladamente para identificar e medir a atividade da doença. Logo, o uso dos PROM são cruciais na avaliação e monitoramento do paciente. O uso destas ferramentas na prática clínica é importante por fornecerem dados objetivos, que deverão ser utilizados na tomada de decisão quanto ao tratamento mais adequado^{29,31,32}.

Existem seis instrumentos para avaliação da urticária crônica, que são: *Urticaria Activity Score 7* (UAS7), *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2oL), *Urticaria Control Test* (UCT), *Angioedema Activity Score* (AAS), *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) e *Angioedema Control Test* (AECT). Estes instrumentos são validados ou estão em processo de validação para o idioma português (cultura brasileira) (Tabela 6)³³⁻³⁸.

A principal ferramenta utilizada para aferir a atividade da urticária é o escore de atividade da urticária em 7 dias, *Urticaria Activity Score* (UAS7), um questionário baseado na avaliação prospectiva, por parte dos pacientes, dos sintomas (prurido e urticas) ao longo de sete dias consecutivos. O resultado corresponde ao somatório dos 7 dias, e o escore varia de 0 a 42. O UAS7 permite categorizar a intensidade da doença em: sem sintomas (0); bem controlada (1-6); leve (7-15); moderada (16-27) e grave (28-42)³³. Considera-se adequado um UAS7 ≤ 6, mas preferencialmente igual a zero, que é o objetivo do tratamento dos pacientes com UC¹.

Embora o UAS7 tenha se mostrado uma ferramenta útil, e se tornado o padrão ouro para a medida da atividade da doença em pacientes com UCE, apresenta algumas limitações: não contempla a presença de angioedema, não avalia a urticária crônica induzida (UCInd) e o controle da doença. Além disso, depende do comprometimento do paciente em preencher os dados corretamente³².

O UCT foi desenvolvido especificamente para avaliar o estado de controle da UC, complementando as deficiências do UAS7. É um questionário retrospectivo, que avalia o controle da urticária baseando-se na percepção do paciente nas 4 semanas prévias. O escore total mínimo é 0, e o máximo 16. Quanto maior a pontuação, melhor é o controle da doença, sendo o *cut-off* 12, ou seja, no escore igual ou acima de 12, a doença é considerada controlada³¹. O UCT avalia tanto a UCE como a UCInd, e considera também o angioedema. É uma ferramenta de fácil utilização na prática clínica e pode ser aplicado durante a consulta médica de rotina^{35,39}.

O CU-Q2oL é uma outra ferramenta capaz de mensurar com eficácia o impacto da UC na qualidade de vida. O questionário possui 23 itens e deve ser respondido considerando-se as duas semanas anteriores à consulta. Cada pergunta apresenta 5 opções de resposta, de 1 (nada) a 5 (muitíssimo), com escore que varia de 23 a 115, sendo quanto maior, pior a qualidade de vida, com versão validada para o português. (cultura brasileira)^{34,40}. Algumas limitações do CU-Q2oL são: permite avaliar apenas a UCE, mas não as UCInd; validado para utilização apenas em adultos; falta de categorização de gravidade e de perguntas mais específicas sobre o impacto do angioedema³².

O AAS é uma ferramenta simples e capaz de determinar a atividade da doença em pacientes com angioedema recorrente. Ele deve ser preenchido diariamente pelos pacientes através de cinco perguntas que devem ser respondidas se ocorrer angioedema nas últimas 24 horas. As perguntas se referem à duração dos sintomas, principais queixas, limitação das atividades diárias, prejuízo na estética corporal e intensidade dos sintomas, além de indiretamente observar os intervalos entre as crises. A resposta de cada questão varia de 0 a 3 pontos sendo 15 a pontuação máxima e reflete intensa atividade do angioedema⁴¹.

Tabela 5Angioedema recorrente não histaminérgico²⁶

Condição	Fisiopatologia	Associações secundárias	Características indicativas	Investigação
Angioedema hereditário	Genética	Eritema marginado	História familiar	Inibidor de C1-esterase sérico (qualitativo e quantitativo). C4 sérico. Estudo genético para paciente com inibidor de C1 normal (variantes em <i>F12</i> , outros)
Angioedema adquirido	Consumo do complemento	Doenças linfoproliferativas. Tumores sólidos. Autoimune. Medicamentos: inibidores da ECA	Angioedema que não responde ao tratamento convencional. Sintomas sistêmicos associados	Inibidor de C1-esterase sérico (qualitativo e quantitativo). C4 sérico. C1q sérico
Angioedema eosinofílico (Síndrome de Gleich)	Interleucina Síndrome -5	Hipereosinofílica	Aumento de peso. Eosinofilia significativa. Edema facial unilateral envolvendo pescoço e edema doloroso de membros	Biópsia cutânea com infiltrado eosinofílico. VHS, PCR, DHL, albumina sérica, C3 e C4

Tabela 6

Ferramentas de avaliação da urticária

	UCE		
Apresentação clínica	Urticas	Urticas e angioedema	Angioedema
Atividade da doença	UAS7	UAS7 e AAS	AAS
Controle da doença	UCT	UCT e AECT	AECT
Qualidade de vida	CU-Q2oL	CU-Q2oL e AE-Q2oL	AE-Q2oL

UAS7 = Escore de Atividade de Urticária em 7 dias, AAS = Escore de Atividade do Angioedema, UCT = Teste de Controle da Urticária, AECT = Teste de Controle do Angioedema, CU-Q2oL = Questionário de Qualidade de Vida em Urticária.

O paciente deve realizar o AAS por pelo menos 28 dias, pois a ocorrência de angioedema pode ser mais episódica do que a urtica. O paciente que apresenta UCE que se manifesta com urtica e angioedema deve ser orientado sobre as diferenças entre as duas lesões, pois se houver erro na avaliação, o AAS não irá aferir adequadamente a atividade do angioedema⁴¹.

O AE-QoL é o primeiro instrumento validado para medir o impacto na qualidade de vida de pacientes com angioedema recorrente. Apresenta 17 perguntas, cada uma com 5 opções de resposta, de 1 (nunca) a 5 (muito frequentemente), com escore que varia de 17 a 85, com uma pontuação maior indicando maior comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde, com versão validada para o português (cultura brasileira)^{36,37}. As principais limitações do AE-QoL são: extensão, por ser longo pode dificultar a sua aplicação na prática diária; fornece apenas informações sobre o angioedema, devendo ser complementado com ferramentas específicas para urticária; e o paciente pode confundir angioedema com urtica, comprometendo a avaliação³².

Recentemente, foi desenvolvido o AECT, primeira ferramenta para avaliação do controle da doença em pacientes com qualquer tipo de angioedema recorrente. É composto por quatro questões, relacionadas à frequência, qualidade de vida, imprevisibilidade da doença e tratamento, com escore de 0 a 16, onde 16 é controle total, sendo que um escore ≥ 10 significa

bom controle, e < 10 a falta de controle. No Brasil, o AECT está em processo de validação³⁸.

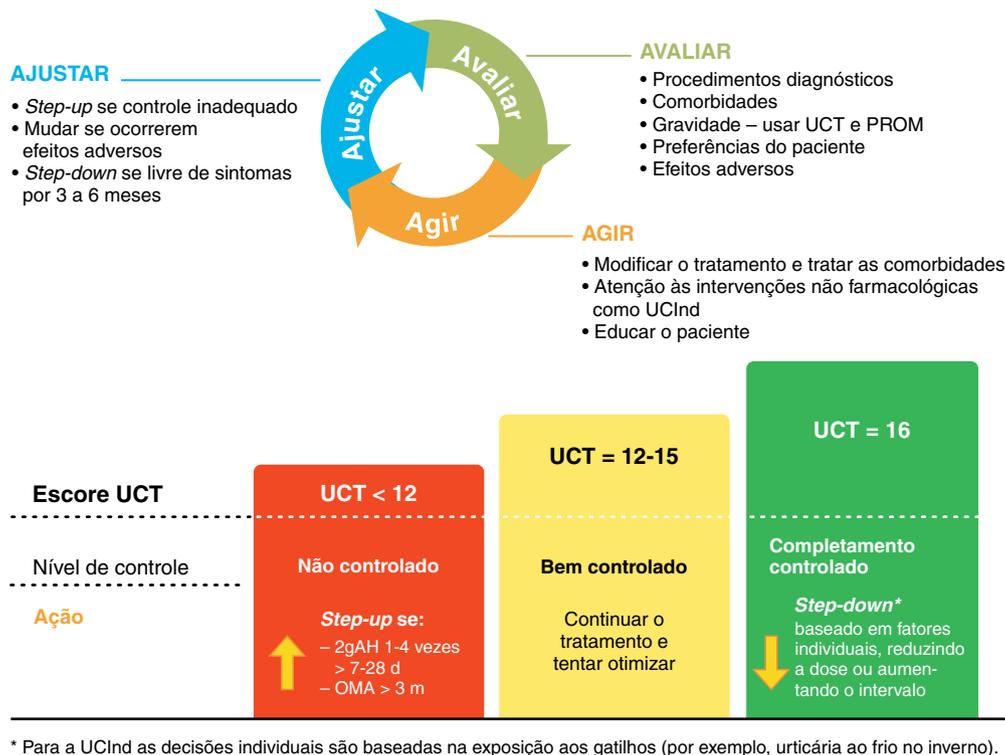
Tratamento

Objetivos do tratamento

O principal objetivo do tratamento da UC é alcançar, sempre que possível, o controle completo dos sintomas, permitindo que o paciente possa ter a melhor qualidade de vida e, conseqüentemente, exercer suas atividades diárias sem prejuízos ou limitações¹. O tratamento deve seguir os princípios básicos de tratar o quanto for necessário e o mínimo possível, desde que os sintomas se mantenham controlados. Do ponto de vista prático, considera-se que a urticária está sob controle com $UCT \geq 12$ e/ou $UAS7 \leq 6$, e $UCT = 16$ e $UAS7 = 0$ é a ausência de sintomas⁴². Uma vez atingido o controle da doença, a redução do tratamento deverá ser considerada, para diminuir a carga terapêutica e avaliar a remissão espontânea. O tratamento deve ser mantido até que a urticária entre em total remissão. Para isso é importante que o paciente seja reavaliado regularmente (Figura 4).

Primeira linha de tratamento: anti-histamínicos não sedantes de segunda geração

Recomenda-se os anti-histamínicos não sedantes de segunda geração como terapia de primeira linha na urticária. Pacientes refratários devem ser tratados

**Figura 4**

Decisões de manejo e ajustes do tratamento da urticária

UCInd = urticária crônica induzida, d = dias, m = meses, PROM = *patient-reported outcome measures*, OMA = omalizumabe, 2gAH = anti-histamínico H1 de 2ª geração, UCT = Teste de Controle de Urticária.

Adaptado de Zuberbier et al.¹

com doses aumentadas em até quatro vezes a dose padrão.

A terapia de primeira linha para o tratamento da urticária aguda e crônica são os anti-histamínicos H1 de segunda geração (anti-H1 2ªg), com um excelente perfil de segurança em todos os grupos etários, apresentando nenhum ou mínimo efeito sedativo e livres de efeitos anticolinérgicos^{43,44}.

Em comparação com os anti-histamínicos de primeira geração (anti-H1 1ªg), os anti-H1 2ªg têm efeitos anti-inflamatórios por inibir a liberação de citocinas de mastócitos e basófilos, meia-vida mais longa e menor lipossolubilidade, ultrapassando minimamente a barreira hematoencefálica⁴⁵. Além disso, os anti-H1 1ªg não são recomendados, devido ao seu perfil de segurança, pois podem apresentar efeitos anticolinérgicos e sedativos, assim como interação

com álcool e outros fármacos, como analgésicos e hipnóticos. Também podem interferir no sono REM, afetar o aprendizado e desempenho nas atividades do cotidiano como, por exemplo, dirigir^{1,46}. De modo geral, a meia-vida no sistema nervoso central dos anti-H1 1ªg é maior que no sangue periférico, e desse modo a duração dos efeitos adversos desses medicamentos é maior do que o efeito anti-histamínico⁴⁶.

Há evidências que suportam o uso da maioria dos anti-H1 2ªg no tratamento da urticária, mas não há estudos bem delineados que comparem a eficácia e segurança entre as diferentes drogas. Estudos mostraram o benefício e a segurança dos anti-histamínicos bilastina, cetirizina, levocetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina e rupatadina em doses de até quatro vezes as doses padrão indicadas em bula¹.

Na urticária aguda o tempo recomendado de tratamento com os anti-H1 2^ªg é de duas a três semanas. Entretanto, casos mais graves podem necessitar de doses de anti-histamínico maior do que a licenciada e curso de corticosteroide sistêmico, tais como prednisona ou prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia por sete a 10 dias^{1,47}. Em todos os tipos de urticária crônica, o anti-H1 2^ªg deve ser mantido pelo tempo suficiente para controle total dos sintomas até que a urticária entre em remissão¹.

O início do tratamento com anti-H1 2^ªg deve ser com a dose licenciada em bula, e se essa não for suficiente para controlar os sintomas, deve ser duplicada ou até quadruplicada. Um período de duas a quatro semanas geralmente é suficiente para observar o benefício da dose prescrita (Figura 5). Não existem evidências de que associar diferentes anti-histamínicos proporcione melhor controle da urticária. É importante salientar que o uso de um mesmo anti-histamínico em doses altas demonstrou ser superior à combinação de diferentes anti-histamínicos no controle do prurido^{1,48,49}.

Aproximadamente 61% dos pacientes com UCE não respondem às doses licenciadas de anti-H1 2^ªg, e, destes, 63% não se beneficiam de doses mais altas, necessitando terapia de segunda linha com o imunobiológico anti-IgE, omalizumabe^{1,3,50}.

Segunda linha de tratamento: omalizumabe

Recomenda-se adicionar o omalizumabe ao tratamento de pacientes com urticária crônica refratários aos anti-histamínicos de segunda geração em dose quadruplicada.

O omalizumabe é o primeiro medicamento biológico licenciado para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com UCE refratária aos anti-H1 2^ªg¹.

É um anticorpo monoclonal (IgG1) humanizado recombinante, que se liga ao terceiro domínio da cadeia pesada (CH3 ou Cε3) da IgE livre, mesmo local pelo qual a IgE liga-se ao receptor de alta afinidade (FcεRI), na superfície de mastócitos e basófilos, impedindo a liberação de mediadores inflamatórios^{50,51}.

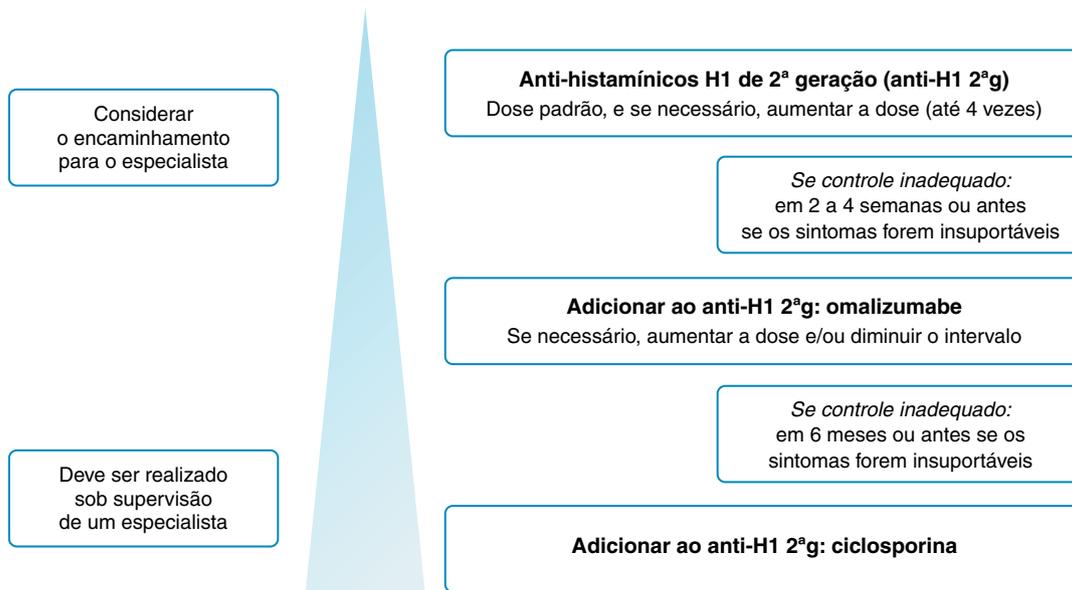


Figura 5
 Algoritmo para tratamento da urticária
 Adaptado de Zuberbier et al.¹

O mecanismo de ação do omalizumabe ainda não está completamente esclarecido, entretanto, a ligação do omalizumabe (IgG1) às moléculas de IgE circulantes impede que estas moléculas se liguem aos seus receptores de alta afinidade nos mastócitos e basófilos. Com isso, os mastócitos não são ativados, não liberam mediadores pró-inflamatórios e não atraem mais células, como eosinófilos, para o local. Para os pacientes que respondem ao omalizumabe, podemos observar o retorno destas células para a periferia, normalizando os níveis de eosinófilos e basófilos, ou seja, revertendo a eosinopenia e basopenia observadas na atividade da doença. Além disso, com a ligação das IgEs circulantes pelas moléculas do omalizumabe, há a redução de expressão dos receptores de alta afinidade nos mastócitos e basófilos, reduzindo ainda mais a atividade destas células. Consequentemente, os pacientes com UCE autoalérgica ou tipo I apresentariam resposta mais rápida ao omalizumabe (respondedores precoces), e, por outro lado, os pacientes com UCE autoimune ou tipo IIb seriam os respondedores tardios, por depender mais provavelmente da redução da expressão de receptores de alta afinidade nas membranas de mastócitos e basófilos, sendo mais lento para mastócitos, levando cerca de 70 dias para atingir redução comparável aos indivíduos sem a doença⁵².

O omalizumabe está disponível na apresentação de solução injetável em frasco-ampola (150 mg/frasco) e seringa preenchida (75 mg e 150 mg). A dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas, sendo a aplicação por via subcutânea na região do deltoide, abdominal ou coxa. Pacientes sem história de anafilaxia podem autoadministrar ou receber administração por um cuidador a partir da 4ª dose em diante, sob recomendação médica. A dose recomendada é independente dos níveis de IgE sérica, assim como do peso do paciente¹.

Não existe recomendação para o monitoramento laboratorial de rotina para o início do tratamento com o omalizumabe na UCE. Entretanto, a dosagem da IgE sérica total antes do tratamento é recomendada, pois níveis abaixo de 40 UI/mL desse anticorpo sugerem resposta insatisfatória ao tratamento^{53,54}.

Atualmente é possível identificar dois grupos distintos de respondedores ao tratamento com omalizumabe na UCE. Os respondedores rápidos, que controlam os sintomas entre 4 e 6 semanas após o início do tratamento, e os tardios, que respondem geralmente entre 12 e 16 semanas⁵⁵. Logo, a ausência de resposta ao tratamento com omalizumabe não deve ser conside-

rada antes de no mínimo 6 meses de tratamento⁵⁴. Entretanto, aproximadamente 30% dos pacientes em uso de omalizumabe permanecem não controlados com as doses licenciadas da medicação, mesmo após um período de tratamento superior a 6 meses⁵³.

O manejo ideal dos pacientes refratários ao omalizumabe não foi estabelecido. O último *guideline* internacional sugere o incremento da dose gradualmente para 450 mg/4 semanas até 600 mg/2 semanas, de acordo com a avaliação da atividade e controle da doença. Doses superiores não estão recomendadas pela ausência de evidências clínicas. Outra possibilidade é a diminuição do intervalo de aplicação da medicação para 2 semanas⁵⁰.

Não há biomarcadores que indiquem remissão da urticária, e o tempo total de duração da terapia com o omalizumabe não é bem estabelecido na UCE, devendo-se retirar o biológico após controle completo dos sintomas, para avaliar a possibilidade de remissão da doença. Portanto, após o controle total da UCE (UCT = 16) por período igual ou superior a 6 meses, a decisão de descontinuação deve ser individualizada.

Estratégias que podem ser adotadas para a descontinuação da terapia com o omalizumabe na UCE:

1. interromper a terapia imediatamente após o controle completo dos sintomas, manter o paciente sob vigilância, e retratá-lo em caso de recidiva da doença;
2. aumentar os intervalos das doses semanalmente até o intervalo de 8 semanas, e interromper o tratamento.

O omalizumabe é uma droga segura, com poucos efeitos colaterais, sendo os mais frequentes: dor no local da aplicação, cefaleia e artralgia^{56,57}. Casos muito raros de anafilaxia foram descritos e ocorreram nos primeiros três meses de tratamento^{58,59}. Logo, a administração das três primeiras doses deve ser realizada em ambiente médico-hospitalar. A partir da 4ª dose a administração pode ser domiciliar⁵³.

O omalizumabe não está licenciado para o tratamento da urticária crônica induzida (UCInd). No entanto, várias publicações, inclusive uma revisão sistemática de mais de 40 estudos incluindo vários ensaios clínicos randomizados e controlados iniciados por investigadores, demonstraram que o tratamento com omalizumabe em pacientes com UCInd resulta em resposta substancial ou completa na maioria dos casos⁶⁰. A maior eficácia foi observada para urticária

ao frio, dermografismo sintomático, urticária solar, urticária ao calor, urticária de pressão tardia e urticária colinérgica⁶⁰. Poucas evidências estão disponíveis em relação às urticárias vibratória, aquagênica e de contato, provavelmente por serem condições mais raras⁶⁰. Diferente da UCE, a dose para o tratamento da UCInd não está totalmente definida. Muitos estudos demonstraram que uma dose menor de 150 mg/4 semanas foi suficiente para obter uma boa resposta, e em outros, doses mais altas geralmente parecem ser mais eficazes^{60,61}. Portanto, mais estudos clínicos controlados são necessários.

Terceira linha de tratamento: ciclosporina A

Recomenda-se adicionar a ciclosporina A para o tratamento de pacientes com urticária crônica que não respondam a altas doses de anti-histamínico H1 de segunda geração e omalizumabe.

A ciclosporina A (CsA) inibe a atividade da calcineurina, diminuindo a produção de IL-2, IL-3, IL-4, TNF- α e outras citocinas inflamatórias, inibindo os linfócitos T ativados. A IL-4 está relacionada à produção de IgE, e a ciclosporina pode diminuir a degranulação dos mastócitos, diminuindo, assim, a liberação de histamina mediada por IgE⁶².

A CsA pode ser usada para o tratamento da UCE grave, refratária aos anti-histamínicos e omalizumabe. Apesar do seu uso ser *off-label* no tratamento da urticária, existem evidências de boa qualidade que sustentam esta indicação, mostrando eficácia em cerca de 65%⁶³.

A dose preconizada é de 3 a 5 mg/kg/dia e os efeitos adversos são dose e tempo de tratamento dependentes, ocorrendo em mais de 50% dos pacientes tratados com doses moderadas (4 a 5 mg/Kg/dia)⁴⁷. Os principais efeitos colaterais que devem ser monitorados são a hipertensão, neuropatia periférica e aumento da creatinina sérica⁶⁴. A ciclosporina não deve ser usada por período prolongado e em doses elevadas, uma vez que existe o risco de malignidade, como câncer de pele não melanoma e maior incidência de infecções⁶⁴.

Não há um consenso quanto à melhor estratégia a ser adotada: iniciar o tratamento com uma dose mais baixa e aumentar se necessário, ou iniciar com uma dose mais alta e reduzir de acordo com o controle dos sintomas. No entanto, pela experiência dos autores, é mais seguro o tratamento com doses mais baixas, que podem ser aumentadas na ausência de resposta satisfatória.

É importante notar que não existem estudos comparativos diretos que avaliem a eficácia da CsA em relação ao omalizumabe, mas uma análise retrospectiva de pacientes tratados com uma ou outra droga demonstrou que a ciclosporina é menos eficiente no controle dos sintomas da UCE⁶⁵. Por esta razão, mas principalmente devido ao risco potencial de efeitos adversos graves, recomenda-se que a CsA seja indicada apenas aos pacientes que não respondem ao tratamento com o omalizumabe¹.

Em um estudo recente, realizado na Turquia, observou-se que os pacientes respondedores à CsA apresentavam com mais frequência PCR elevada, história familiar de urticária, teste do soro autólogo positivo, eosinopenia, basopenia, VHS elevado, níveis mais elevados de IgG anti-TPO, níveis mais baixos de IgE total e também maior atividade e pior controle da doença, que são características associadas à *aiT11b*⁶⁶.

As contraindicações absolutas e/ou relativas ao uso da CsA incluem: reações de hipersensibilidade, malignidade concomitante (exceto câncer de pele não melanoma), hipertensão não controlada, doença renal, infecção não controlada e gravidez/lactação⁶⁴.

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avaliados em relação a parâmetros clínicos e laboratoriais que orientam quanto às possíveis contraindicações. De forma semelhante, estes parâmetros também são úteis na monitorização de potenciais efeitos colaterais relacionados ao uso, tais como hipertensão arterial, alteração de função renal e hepática^{65,67}.

Os pacientes elegíveis para ciclosporina devem realizar avaliações da pressão arterial em duas ocasiões separadas e se submeter a exames laboratoriais que incluem a dosagem sérica da ureia e creatinina, hemograma completo, magnésio, lipídios, potássio e ácido úrico, além do hepatograma. Durante o tratamento, estes exames laboratoriais devem ser avaliados mensalmente, assim como cada vez que houver um ajuste de dose⁶⁷.

Corticosteroides sistêmicos no tratamento da urticária

Os corticosteroides sistêmicos não são recomendados para uso por longo prazo no tratamento da urticária.

Os corticosteroides sistêmicos podem ser considerados em curso curto para o controle de exacerbação da urticária crônica.

Os corticoides tópicos não devem ser usados na urticária.

Os corticosteroides (CO) exercem efeitos amplos sobre várias células do organismo. No sistema imune são anti-inflamatórios e imunossupressores, dependendo da dose. O mecanismo de ação mais conhecido envolve a ligação dos CO com seu receptor intracelular, e ao se deslocar ao núcleo celular regula a transcrição, inibindo ou estimulando muitos genes. Este mecanismo, clássico, ocorre após algumas horas da administração dos CO sistêmicos. Estudos recentes têm demonstrado um fato observado na prática, uma ação mais rápida destes medicamentos. Este mecanismo, não genômico e mais rápido, ainda não está completamente esclarecido e pode envolver uma ação do seu receptor sobre outras vias de sinalização ou, até mesmo, a ligação dos CO a outros receptores membrana^{68,69}.

O tratamento de primeira linha da urticária na emergência são os anti-H1 2^ªg. Em situações mais graves, com urticas disseminadas e/ou angioedema, a combinação com CO sistêmico é aceitável. Apesar desta associação ser frequentemente utilizada, carece de evidências robustas de eficácia, visto que alguns estudos não mostraram eficácia do uso do CO sistêmico na urticária aguda^{70,71}. Na alta da emergência, prescrever anti-H1 2^ªg, caso necessário, é o tratamento de escolha, na dose de um a quatro vezes ao dia, de acordo com a necessidade. CO oral pode ser associado, por 7 a 10 dias, na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia (20 a 60 mg de prednisona ou prednisolona em adultos). A associação do CO oral a baixas doses de anti-H1 2^ªg não é recomendada, porém pode ser indicação na ausência de resposta à dose quadruplicada do anti-H1 2^ªg. Além disso, cursos repetidos de CO devem ser evitados^{9,70}.

Na urticária crônica, os CO sistêmicos podem ser usados por períodos curtos, conforme descrito acima, para o controle de exacerbações. Os CO não devem ser usados por períodos longos, pois seus riscos são muito superiores aos seus possíveis benefícios. O uso prolongado dos COS está associado a vários efeitos colaterais graves, entre eles a supressão eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, osteoporose com risco de fraturas, distúrbios metabólicos e cardiovasculares como diabetes e oculares, além de maior risco de infecções^{1,72}.

Outros tratamentos para a urticária

Não são recomendadas outras formas de terapias para UCE no momento. No entanto, se o paciente não responder às opções terapêuticas sugeridas pelo algoritmo de tratamento discutido

acima, é possível considerar alternativas que incluem imunossupressores, como metotrexato (MTX), azatioprina, micofenolato de mofetil (MMF) e hidroxicloroquina, sendo seu uso *off-label* na UCE e os estudos com esses medicamentos são pequenos, não controlados e com evidência baixa para sua indicação⁷³. Em ensaios clínicos randomizados, o MTX não demonstrou eficácia como terapia aditiva aos anti-histamínicos. A azatioprina mostrou-se eficaz em casos refratários, enquanto o MMF, em estudos menos robustos, apresentou melhora dos sintomas e redução de prurido e urticas em pacientes resistentes a anti-histamínicos e corticosteroides. Da mesma forma, a hidroxicloroquina, apresenta evidências de redução de sintomas, e melhora da qualidade de vida^{73,74}.

A dapsona é um antibiótico da classe das sulfonas, que demonstrou alguma efetividade no tratamento da UCE. Estudos mostraram resposta positiva após 3 meses de uso combinado com cetirizina, com efeito médio duradouro de 1 ano, além de alívio do prurido e da gravidade. Outras terapias, como a terapia com soro autólogo e a imunoglobulina intravenosa (IVIG), tiveram resultados variados. No entanto, ensaios clínicos randomizados são necessários para validar a eficácia da IVIG na melhora da atividade da urticária⁷⁴.

A identificação de diversas vias moleculares na fisiopatologia da UCE tem permitido um avanço mais preciso no desenvolvimento de novas terapias. Os imunobiológicos destacam-se como uma classe promissora nesse contexto. Um exemplo é o omalizumabe, um medicamento com ação anti-IgE, com eficácia comprovada e vasto uso na UCE. Vários biológicos, como dupilumabe e barzolvolimabe, e outros novos medicamentos, como os inibidores da tirosina quinase de Bruton (fenebrutinibe e remibrutinibe), surgiram como potenciais tratamentos e estão atualmente sob investigação em ensaios clínicos randomizados. Em breve haverá mais opções terapêuticas para pacientes com UCE refratária⁷⁴.

Tratamento em populações especiais

Crianças

O tratamento da UC em crianças segue o mesmo algoritmo recomendado para os adultos, sendo os anti-H1 2^ªg os medicamentos de escolha na dose de acordo com o peso e a idade. Se houver controle insuficiente dos sintomas após 2 a 4 semanas de tratamento, é recomendado o aumento da dose licenciada em até quatro vezes¹.

Apesar do aumento de dose ser uma conduta que exija cautela, a eficácia dessa medida já foi demonstrada na população pediátrica, com taxas de controle dos sintomas que variam de 35% a 92%⁷⁵⁻⁷⁷. Existem poucos estudos randomizados placebo-controlados que testaram a segurança das doses aumentadas dos anti-H1 2^ªg em até 4 vezes nas crianças, mas a maioria demonstrou perfis semelhantes de segurança nos diferentes grupos de dose⁷⁸⁻⁸⁰.

Na escolha do anti-H1 2^ªg, deve-se considerar a idade e peso da criança, além da apresentação do medicamento, uma vez que nem todos estão disponíveis em solução, gotas ou xarope. A idade mínima para uso também varia, sendo a menor idade disponível a partir dos 6 meses. Os anti-H1 2^ªg recomendados e disponíveis no Brasil para essa faixa etária são: bilastina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina e loratadina (Tabela 7). É importante lembrar que ao utilizar doses aumentadas de loratadina, deve-se monitorar a função hepática regularmente¹. Os anti-H1 1^ªg não devem ser utilizados em nenhuma etapa do tratamento, pois atravessam a barreira hematoencefálica, levando a prejuízo na fase REM do sono e no aprendizado escolar, além de poderem causar excitabilidade paradoxal, ganho de peso e constipação^{1,62}. Os corticosteroides também não devem ser utilizados de forma crônica devido aos seus efeitos colaterais, sendo indicados de forma restrita nas crianças, em ciclos curtos de acordo com o peso¹.

Nos casos refratários aos anti-histamínicos, a terapia com anti-IgE (omalizumabe) 300 mg a cada 4 semanas é recomendada e aprovada em bula para crianças a partir de 12 anos com UCE, assim como nos adultos¹. Apesar da literatura ainda carecer de estudos controlados de eficácia e segurança de omalizumabe em crianças com urticária crônica menores de 12 anos, estudos e série de casos com essa faixa etária observaram boa resposta deste tratamento, com pouco ou nenhum evento adverso reportado. Nestes estudos, a frequência de controle completo dos sintomas variou de 46% a 81%, com controle parcial de 10% a 46%, e tempo médio de resposta ao tratamento de 4 semanas a 3 meses. As doses utilizadas variaram de 75 mg a 450 mg a cada mês⁸²⁻⁸⁶. Ainda que seja uma conduta *off-label*, a partir dessas experiências publicadas é possível utilizar omalizumabe nos casos de crianças com UCE refratária em crianças acima de seis anos em doses de 150 mg a 300 mg e considerar a mesma estratégia de aumentar dose ou encurtar os intervalos de aplicação para respondedores parciais.

Nos casos refratários ao uso de anti-histamínicos e omalizumabe, a CsA está indicada e alguns estudos sobre seu uso na população pediátrica demonstram eficácia e segurança, auxiliando também no desmame do uso crônico de corticosteroides. A dose de tratamento pode variar de 3-4 mg/kg/dia administrada 2 vezes ao dia, podendo ser reduzida gradualmente a partir do momento em que houver controle da urticária por 1 a 3 meses. Nos pacientes tratados com CsA nos estudos pediátricos, a resolução completa dos sintomas ocorreu entre 2 dias e 3 meses do início do tratamento, e pouco ou nenhum evento adverso foi observado^{87,88}.

A maioria dos efeitos colaterais da CsA está relacionada com o aumento de dose e longa duração de tratamento (hipertensão, elevação da creatinina, sintomas gastrointestinais, cefaleia, hirsutismo, infecções e parestesia). Por isso, é importante monitorar eventos adversos pelo menos a cada 4 semanas, ajustar a dose de CsA quando houver controle da urticária e evitar utilizá-la por tempo prolongado⁸⁹.

Assim como os adultos, nem todas as crianças apresentarão bom controle dos sintomas com as opções de tratamento recomendadas no algoritmo. Staubach e cols. publicaram dois casos de crianças com resposta insuficiente à CsA tratadas com sucesso com dupilumabe 300 mg *off-label*. Nessa publicação, os autores sugerem que em crianças com altos níveis de IgE não respondedoras ao omalizumabe e CsA, o uso de dupilumabe pode ser uma opção, em dose adaptada pelo peso de 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas⁹⁰.

Não há evidência suficiente para recomendar o uso de outros imunossupressores nas crianças com urticária crônica. O metotrexato, por exemplo, possui eficácia incerta na UCE e não há dados disponíveis acerca do seu uso em crianças com UC⁹¹. Considerando os mecanismos de autoimunidade da urticária, também não há evidência clara de que o tratamento de doenças autoimunes da tireoide possa impactar o curso natural da urticária crônica em crianças. Porém, a terapia de reposição hormonal é indicada na prática clínica e pode ter algum efeito positivo na UC⁹².

É fato que ainda existem dados limitados sobre o uso de altas doses de anti-H1 2^ªg, omalizumabe e ciclosporina em crianças com urticária crônica. Entretanto, os estudos existentes atualmente indicam que o tratamento de acordo com o algoritmo é efetivo e seguro nessa população se realizado com bom juízo, respeitando as doses para idade e monitorando eventos adversos.

Tabela 7Posologia padrão dos anti-histamínicos de segunda geração para o tratamento de urticária em crianças⁸¹

Nome	Apresentação	Dose padrão (em bula)
Cetirizina	Gotas (10 mg/mL)	2 a 6 anos: 5 gotas - 12/12h ou 10 gotas 1 vez/dia 6 a 12 anos: 10 gotas - 12/12h > 12 anos: 20 gotas 1 vez/dia
	Solução oral (1 mg/mL)	2 a 6 anos: 2,5 mL - 12/12h 6 a 12 anos: 5 mL - 12/12h ou 10 mL 1 vez/dia > 12 anos: 10 mL 1 vez/dia
	Comprimido (10 mg/cp)	> 12 anos: 01 cp/dia
Levocetirizina	Gotas (5 mg/mL)	2 a 6 anos: 5 gotas - 12/12h > 6 anos: 20 gotas 1 vez/dia
	Comprimido orodispersível (ODT) (5 mg/cp)	> 6 anos: 1 cp/dia
Fexofenadina	Solução oral (6 mg/mL)	6 meses a 2 anos (até 10,5 kg): 2,5 mL - 12/12h 2 a 11 anos (> 10,5 kg): 5 mL – 12/12h
	Comprimido (60 mg/cp) (120 mg/cp) (180 mg/cp)	> 12 anos: 60 mg/cp 12/12h 120 mg/cp 1 vez/dia 180 mg/cp 1 vez/dia
Desloratadina	Gotas (1,25 mg/mL)	6 a 11 meses: 16 gotas 1 vez/dia 1 a 5 anos: 20 gotas 1 vez/dia 6 a 11 anos: 40 gotas 1 vez/dia > 12 anos: 80 gotas 1 vez/dia
	Solução oral (0,5 mg/mL)	6 a 11 meses: 2 mL 1 vez/dia 1 a 5 anos: 2,5 mL 1 vez/dia 6 a 11 anos: 5 mL 1 vez/dia > 12 anos: 10 mL 1 vez/dia
	Comprimido (5 mg/cp)	> 12 anos: 1 cp/dia
Loratadina	Solução oral (1 mg/mL)	2 a 12 anos: < 30 kg: 5 mL 1 vez/dia > 30 kg: 10 mL 1 vez/dia
	Comprimido (10 mg/cp)	> 12 anos: 1 cp 1 vez/dia
Rupatadina	Comprimido (10 mg/cp)	> 12 anos: 1 cp 1 vez/dia
Bilastina	Solução oral (2,5 mg/mL)	6 a 11 anos: 4 mL 1 vez/dia > 12 anos: 8 mL 1 vez/dia
	Comprimido (20 mg/cp)	> 12 anos: 1 cp 1 vez/dia

Gestantes e lactantes

A urticária crônica afeta principalmente mulheres em idade fértil, e a gravidez pode agravar a atividade de doença^{93,94}.

Durante a gravidez, pode haver melhora da doença em metade das pacientes e piora em um terço. Algumas podem apresentar exacerbações, principalmente no primeiro e terceiro trimestres, o que demonstra um predomínio da resposta Th1 e sinais pró-inflamatórios, que ativam o mastócito. Os fatores de risco relevantes para a piora da doença durante a gestação foram doença leve antes da gravidez e receber tratamento durante o período gestacional. Metade das pacientes que relataram melhora da doença durante o período, referiram piora após o parto; enquanto metade das pacientes que referiram piora no período não notaram diferença após o parto⁹³.

A diretriz internacional para urticária orienta o mesmo tratamento padrão para gestantes e lactantes com UC, ou seja, iniciar com a dose licenciada de anti-H1 2^ªg, aumentar a dose até quatro vezes, caso não haja resposta, e adicionar o omalizumabe em pacientes refratárias¹.

Não há relatos de defeitos congênitos em gestantes que usaram anti-H1 2^ªg, sendo preferível utilizar loratadina e cetirizina, com possível extrapolação para desloratadina, bilastina e levocetirizina. Eles são secretados no leite materno em baixa concentração. Os anti-histamínicos de primeira geração devem ser evitados tanto na gravidez quanto na lactação¹. É importante discutir com as pacientes os riscos e benefícios do tratamento, já que não há dados de segurança para o aumento da dose de anti-H1 2^ªg em gestante e lactante, mas não tratar a doença pode ser perigoso, já que o encaminhamento para a emergência por exacerbação da UC foi um fator de risco independente para o parto prematuro^{95,96}.

O omalizumabe pode ser uma opção segura e eficaz em grávidas, mulheres que desejam engravidar e lactantes com UCE. Não há evidência de que o uso da medicação aumentou o risco de eventos adversos em grávidas e em seus filhos^{1,94,97,98}. O omalizumabe é transferido através do leite materno em quantidade mínimas e não há relatos de complicações ao feto durante a amamentação⁹⁹.

Mais estudos são necessários para estabelecer a segurança do tratamento em longo prazo da UCE nessa população especial⁹⁴.

Idosos

A Organização Mundial da Saúde e as Nações Unidas definem idoso como idade ≥ 60 anos e idade ≥ 65 anos, respectivamente. Nos últimos anos, as pessoas estão vivendo mais devido às inovações tanto na tecnologia quanto na medicina moderna¹⁰⁰. A urticária crônica é uma das condições pruriginosas mais comuns na população idosa e a prevalência da doença nessa população varia entre 0,2-2,8%. Entre todos os pacientes com UC, 4,1-5,5% são idosos¹⁰⁰.

A média de idade no diagnóstico de urticária crônica foi de $72 \pm 5,9$ anos nessa população e o tempo de encaminhamento ao especialista foi de $22,8 \pm 53$ meses a partir do início dos sintomas¹⁰¹. A UCE foi o subtipo mais comum entre os idosos, e em relação às UCInd, o dermatografismo sintomático foi relatado como o mais comum. Além disso, quando comparada a população adulta com a idosa, foi observada uma menor taxa de atopia nessa população, além de maior prevalência de comorbidades relacionadas à idade, incluindo síndrome metabólica, distúrbios autoimunes e malignidades, uma menor taxa de angioedema associado e menor positividade nos testes cutâneos de soro autólogo¹⁰⁰.

Em relação às comorbidades, Lapi e cols. relataram que o risco de desenvolver UC está relacionado a inúmeros fatores. As doenças gastrointestinais, sendo a doença concomitante mais comum, juntamente com doenças coronarianas, doenças cerebrovasculares, síndrome metabólica, doenças autoimunes, doenças da tireoide, problemas psicológicos e malignidades, foram todas relatadas em altas taxas em UC nos idosos¹⁰⁰.

Atualmente, os procedimentos diagnósticos e terapêuticos da urticária crônica no paciente idoso são os mesmos indicados para outras faixas etárias¹⁰². Logo, o tratamento da UC em pacientes idosos geralmente segue as mesmas diretrizes da população em geral¹⁰⁰.

O processo de envelhecimento pode interferir na farmacocinética e na farmacodinâmica, resultando em diferentes respostas ao tratamento¹⁰², sendo que a polifarmacoterapia implica em interações medicamentosas que podem causar problemas na segurança medicamentosa, além de aumentar o risco de baixa adesão ao tratamento e, como consequência, eficácia terapêutica abaixo do ideal e resultados clínicos ruins¹⁰³. Portanto, a seleção do medicamento e da dose para pacientes idosos deve ser considerada com cuidado devido a possíveis interações medicamentosas ou efeitos adversos¹⁰⁴.

Os anti-H1 2^{ag} são recomendados como tratamento de primeira linha para UC em idosos, sendo a dose regular geralmente suficiente para atingir o controle clínico na maioria dos pacientes¹⁰⁰. O aumento das doses de anti-histamínico até doses quadruplicadas, também demonstrou boa eficácia¹⁰⁰. No entanto, idosos com múltiplas comorbidades ou disfunção renal/hepática, muitas vezes necessitam realizar ajuste de doses a depender da escolha do anti-histamínico. A bilastina se mostrou segura para esses pacientes¹⁰⁴.

Para pacientes que falham com anti-histamínicos, o controle bem-sucedido dos sintomas foi obtido com o uso de omalizumabe¹⁰⁰. Em casos recalcitrantes, outros diagnósticos relacionados a condições médicas subjacentes devem ser considerados¹⁰⁰ e devemos salientar que esses diagnósticos diferenciais podem ser mais difíceis, devido à probabilidade de outras patologias peculiares a esta faixa etária¹⁰².

Não existem dados bem definidos que ajudem a prever o risco de recorrência de urticária após a interrupção do omalizumabe em pacientes idosos com urticária crônica espontânea, no entanto, o nível sérico basal de IgG anti-TPO e a relação IgG anti-TPO/IgE total podem servir como preditores de recorrência de UCE após a interrupção do omalizumabe em pacientes idosos¹⁰⁵.

Conclusão

A urticária é uma doença inflamatória comum e heterogênea da pele, que se apresenta de forma aguda ou crônica. Na forma crônica, apesar de não apresentar alta mortalidade, há grande impacto na qualidade de vida e bem-estar dos pacientes. O conhecimento do seu diagnóstico diferencial auxilia na redução da taxa de diagnósticos incorretos, levando ao manejo adequado. O algoritmo de tratamento recomendado pelas diretrizes internacionais leva ao controle na maior parte dos pacientes, mas ainda há uma parcela de pacientes com doença refratária. Inúmeras pesquisas estão em curso atualmente com o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia e desenvolver novos medicamentos.

Referências

- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, 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.
- Ensina LF, Valle SOR, Campos RA, Agondi R, Criado P, Bedrikow RB, et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(4):382-92. doi:10.5935/2526-5393.20190052.
- Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primer*. 2022;8:61.
- Balp M-M, Lopes Da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective. *Dermatol Ther*. 2017;7:535-45.
- Andrade Coelho Dias G, Cunha Coelho F, Filippo P, Lacerda Pedrazzi D, Nogueira Arraes AC, Perello MI, et al. Clinical experience of a chronic urticaria referral university center. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52:74.
- De Souza ACMCF, Dortas Junior SD, Azizi GG, França AT, Lupi O, Valle SOR. Chronic urticaria: profile from a reference center. *An Bras Dermatol*. 2022;97:511-12.
- Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine Release from Mast Cells and Basophils. In: Hattori Y, Seifert R (eds). *Histamine and Histamine Receptors in Health and Disease*. Springer International Publishing: Cham, 2017. p. 121-39.
- Asero R, Ferrer M, Kocaturk E, Maurer M. Chronic Spontaneous Urticaria: The Role and Relevance of Autoreactivity, Autoimmunity, and Autoallergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2302-8.
- Sabroe RA. Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:11-21.
- Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduoso LRF, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics*. 2011;66:943-7.
- Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:282-9.
- Modena B, White AA, Woessner KM. Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Hypersensitivity and Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:727-49.
- Rutnin N, Kulthanan K, Tuchinda P, Jongjarearnprasert K. Drug-induced urticaria: causes and clinical courses. *J Drugs Dermatol JDD*. 2011;10:1019-24.
- Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76:2965-81.
- Metz M, Altrichter S, Buttgerit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2274-83.
- Kaplan A, Leibold M, Giménez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023;78:389-401.
- Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocaturk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1819-31.
- Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, EH Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74:2427-36.
- Metz M, Altrichter S, Buttgerit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria – What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2274-83.

20. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Prevalence of Drugs as Triggers of Exacerbations in Chronic Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:112-7.
21. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:56.
22. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Dietary Habits in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Evaluation of Food as Trigger of Symptoms Exacerbation. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:6703052.
23. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71:780-2.
24. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res*. 2018 Feb;28(1):103-13.
25. Fok JS, Katelaris CH. Urticaria and mimickers of urticaria. *Front Allergy*. 2023;4:1274031.
26. Bernstein JA, Ziaie N, Criado R, Criado PR, Rea S, Davis M. Chronic Urticaria and Angioedema: Masqueraders and Misdiagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2251-63.
27. Davis MDP, Van Der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1162-70.
28. Sekerel BE, Ilgun Gurel D, Sahiner UM, Soyer O, Kocaturk E. The many faces of pediatric urticaria. *Front Allergy*. 2023;4:1267663.
29. Baiardini I, Braidó F, Bindeslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2011;66:840-4.
30. Valle SOR, Dortas-Junior SD, Dias GAC, Motta AA, do-Amaral CSF, Martins EAPR, et al. Ferramentas para avaliação e acompanhamento da urticária crônica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(2):209-24. doi:10.5935/2526-5393.20180021.
31. Moestrup K, Ghazanfar MN, Thomsen SF. Patient-reported outcomes (PROs) in chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2017;56:1342-48.
32. Weller K, Siebenhaar F, Hawro T, Altrichter S, Schoepke N, Maurer M. Clinical Measures of Chronic Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:35-49.
33. Stull D, McBride D, Tian H, Gimenez Arnau A, Maurer M, Marsland A, et al. Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 2017;177:1093-101.
34. Dias GAC, Pires GV, Valle SOR, França AT, Papi JA, Dortas SD, et al. Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire - CU-Q2oL. *Allergy*. 2011;66:1487-93.
35. Dortas Junior SD, Valle SOR, Weller K, Maurer M, Lupi O. Validity, reliability, and interpretability of the Brazilian urticaria control test. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41:e61-e66.
36. de-Aquino BM, Lacerda AE, Marcelino FC, da-Silva BG, Nunes ICC, Solé D, et al. Tradução e adaptação transcultural para o idioma português (Brasil) do instrumento 'Angioedema Activity Score'. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(3):351-6. doi:10.5935/2526-5393.20180042.
37. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67:1289-98.
38. Weller K, Donoso T, Magerl M, Ayyören-Pürsün E, Staubach P, Martínez-Saguer I, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT) – A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2050-2057.e4.
39. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365-1372.e6.
40. Baiardini I, Pasquali M, Braidó F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60:1073-78.
41. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68:1185-92.
42. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(Suppl 3):38-44.
43. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Tashiro M, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio: H1 RECEPTOR OCCUPANCY OF LORATADINE. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2011;26:133-9.
44. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 14;2014(11):CD006137.
45. Lippert U, Möller A, Welker P, Artuc M, Henz BM. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists. *Exp Dermatol*. 2000;9:118-24.
46. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindeslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65:459-66.
47. Maurer M, Zuberbier T, Metz M. The Classification, Pathogenesis, Diagnostic Workup, and Management of Urticaria: An Update. In: Traidl-Hoffmann C, Zuberbier T, Werfel T (eds). *Allergic Diseases – From Basic Mechanisms to Comprehensive Management and Prevention*. Springer International Publishing: Cham; 2021. p. 117-33.
48. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:1153-65.
49. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012;26:9-18.
50. Giménez Arnau AM, Valero Santiago A, Bartra Tomás J, Jáuregui Presa I, Labrador Horrillo M, Miquel Miquel FJ, et al. Therapeutic Strategy According to Differences in Response to Omalizumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:338-48.
51. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab: Drugs. 2001;61:253-60.
52. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72:519-33.
53. 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.
54. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgerit T, Maurer M. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:113-24.
55. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalves M, Inalöz HS, Knulst A, Lapeere H et al. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol*. 2017;27:455-63.

56. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J-J, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H₁ Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol.* 2015;135:67-75.
57. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17:375-85.
58. Omalizumab [Internet]. DrugBank. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00043>. Acessado em: 06/02/2024.
59. Xolair: EPAR-Product Information [Internet]. Última atualização: 21/12/2023. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf. Acessado em: 06/02/2024.
60. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:638-49.
61. McSweeney SM, Christou EAA, Maurer M, Grattan CE, Tziotzios C, McGrath JA. Physical urticaria: Clinical features, pathogenesis, diagnostic work-up, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:324-37.
62. Chang J, Cattelan L, Ben-Shoshan M, Le M, Netchiporouk E. Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Current Evidence and Guidelines. *J Asthma Allergy.* 2021;14:187-99.
63. Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:433-440.e1.
64. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine - A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy.* 2010;65:1478-82.
65. Savic S, Marsland A, McKay D, Ardern-Jones MR, Leslie T, Somenzi O, et al. Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or ciclosporin in UK secondary care. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015 Jul 21;11(1):21.
66. Kocatürk E, Baskan EB, Küçük ÖS, Özdemir M, Örnek S, Can PK et al. Omalizumab versus cyclosporin-A for the treatment of chronic spontaneous urticaria: can we define better-responding endotypes? *An Bras Dermatol.* 2022;97:592-600.
67. Vena GA, Maurer M, Cassano N, Zuberbier T. Alternative treatments for chronic spontaneous urticaria beyond the guideline algorithm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17:278-85.
68. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:233-47.
69. Levin ER, Hammes SR. Nuclear receptors outside the nucleus: extranuclear signalling by steroid receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17:783-97.
70. Alcântara CTD, Raeder DFT, Campinhos FL, Brandão LS, Campos RDA, Franca AT, et al. Practical guide to acute urticaria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6:214-24.
71. Palungwachira P, Vilaisri K, Musikatavorn K, Wongpiyabovorn J. A randomized controlled trial of adding intravenous corticosteroids to H₁ antihistamines in patients with acute urticaria. *Am J Emerg Med.* 2021;42:192-7.
72. Doumen M, Pazmino S, Bertrand D, Westhovens R, Verschueren P. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Balancing benefits and harm by leveraging the therapeutic window of opportunity. *Joint Bone Spine.* 2023;90:105491.
73. Kocaturk E, Saini SS, Rubeiz CJ, Bernstein JA. Existing and Investigational Medications for Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: Safety, Adverse Effects, and Monitoring. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:3099-116.
74. Yosipovitch G, Biazus Soares G, Mahmoud O. Current and Emerging Therapies for Chronic Spontaneous Urticaria: A Narrative Review. *Dermatol Ther.* 2023;13:1647-60.
75. Gabrielli S, Le M, Netchiporouk E, Miedzybrodzki B, Baum S, Greenberger S, et al. Chronic urticaria in children can be controlled effectively with up dosing second-generation antihistamines. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1535-7.
76. Ensina LF, Bastos PGA, de Lacerda AE, de Araujo CA, Camelo-Nunes I, Solé D. Comments on Balp et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Sep;29(6):669-70.
77. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, et al. Reply to Ensina et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Sep;29(6):670-1.
78. Hide M, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese adult and adolescent patients with chronic spontaneous urticaria: A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Allergol Int.* 2019 Jan;68(1):59-67.
79. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy.* 2007;62:539-46.
80. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000 May;84(5):517-22.
81. Consultas: Bulário Eletrônico ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acessado em: 02/09/2023.
82. Al-Shaikhly T, Rosenthal JA, Ayars AG, Petroni DH. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Aug;123(2):208-10.
83. Corral-Magaña O, Gil-Sánchez JA, Bover-Bauzá C, Martínez-Cepas P, Montis-Palos MC, Martín-Santiago A. Chronic urticaria in children under 15 years of age: Clinical experience beyond the clinical trials. *Pediatr Dermatol.* 2021;38:385-9.
84. Song X-T, Chen Y-D, Yu M, Liu B, Zhao Z-T, Maurer M. Omalizumab in children and adolescents with chronic urticaria: A 16-week real-world study. *Allergy.* 2021;76:1271-3.
85. Briand C, Tetart F, Soria A, Staumont-Sallé D, Sterling B, Boralevi F, et al. Omalizumab in cold urticaria in children: Retrospective case series of 13 patients, review of the literature. *Ann Dermatol Venereol.* 2021;148: 269-71.
86. Japiassu LG, Bastos PGA, Araújo CA, Camelo-Nunes IC, Solé D, Ensina LF. Omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea em pacientes pediátricos. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2:s78.
87. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:434-8.
88. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:50-4.
89. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:586-99.
90. Staubach P, Peveling-Oberhag A, Lang BM, Zimmer S, Sohn A, Mann C. Severe chronic spontaneous urticaria in children - treatment options according to the guidelines and beyond - a 10 years review. *J Dermatol Treat.* 2022;33:1119-22.
91. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr.* 2019;45:101.
92. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy.* 2017;72:1440-60.
93. Kocatürk E, Podder I, Zenclussen AC, Kasperska Zajac A, Elieh-Ali-Komi D, Church MK, et al. Urticaria in Pregnancy and Lactation. *Front Allergy.* 2022;3:892673.

94. Liao S-L, Yu M, Zhao Z-T, Maurer M. Case Report: Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria in Pregnancy. *Front Immunol.* 2021;12:652973.
95. Podder I, Dhabal A, Chakraborty SS. Efficacy and Safety of Up-dosed Second-generation Antihistamines in Uncontrolled Chronic Spontaneous Urticaria: A Review. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2023;16:44-50.
96. Kocatürk E, Al-Ahmad M, Krause K, Gimenez-Arnau AM, Thomsen SF, Conlon N, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of PREG-CU, a UCARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:356-64.
97. Vieira dos Santos R, Locks Bidese B, Rabello de Souza J, Maurer M. Effects of omalizumab in a patient with three types of chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 2014;170:469-71.
98. Ensina L, Cusato-Ensina A, Camelo-Nunes I, Solé D. Omalizumab as Third-Line Therapy for Urticaria During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27:326-7.
99. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Uno C, Yagishita S, Suzuki T, et al. Omalizumab concentrations in pregnancy and lactation: A case study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:3603-4.
100. 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. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1455-90.
101. Khaliliya R, Confino-Cohen R, Lachover-Roth I, Meir-Shafir K, Cohen-Engler A, Rosman Y. Chronic Urticaria in Elderly-New Insights. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:1290-4.
102. Patruno C, Fabbrocini G, Cillo F, Torta G, Stingeni L, Napolitano M. Chronic Urticaria in Older Adults: Treatment Considerations. *Drugs Aging.* 2023;40:165-77.
103. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Canonica WG, Detoraki A, Baiardini I, et al. Omalizumab in elderly patients with chronic spontaneous urticaria: An Italian real-life experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120:318-23.
104. Cho Y-T, Chan TC, Lee C-H, Chou W-Y, Hsiao P-F, Chen Y-J, et al. Taiwanese dermatological association consensus for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: A 2021 update. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2022;121:1191-203.
105. Oztop N, Demir S, Unal D, Beyaz S, Terzioğlu K, Olgac M, et al. Predictive factors of recurrence after omalizumab cessation in the elderly with urticaria: A real-life study. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43:519-28.

Conflito de interesses: Gabriela Andrade Coelho Dias atua como *speaker* para Novartis®. Eli Mansour atua como *speaker* para Novartis®, CSL Behring®, Takeda® e Sanofi®. Regis Albuquerque Campos atua como *speaker*, participante do *advisory board* e de pesquisa clínica para Novartis®, Solange Oliveira Rodrigues Valle atua como *speaker*, e consultoria e pesquisa para a Novartis®, Luis Felipe Chiaverini Ensina atua como *speaker* e consultor para Novartis®, Sanofi® e Abbvie®; pesquisa clínica para Novartis® e Amgen®.

Correspondência:
Gabriela Andrade Coelho Dias
E-mail: gabrielaacdias@gmail.com



Reações aos meios de contraste iodados – aspectos práticos

Reactions to iodinated contrast media – practical aspects

Fernanda Casares Marcelino¹, Beni Morgenstern², Laila Sabino Garro³,
Tânia Maria Gonçalves Gomes⁴, Mara Morelo Rocha Felix^{5,6,7}, Marcelo Vivolo Aun^{8,9},
Adriana Teixeira Rodrigues^{7,10}, Diogo Costa Lacerda⁹, Gladys Queiroz¹¹,
Inês Cristina Camelo-Nunes¹², Luiz Alexandre Ribeiro da-Rocha¹¹,
Maria Fernanda Malaman¹³, Ullissis Pádua Menezes¹⁴, Maria Inês Perelló Lopes Ferreira¹⁵

RESUMO

Desde a sua introdução na década de 1950, os meios de contraste iodados (MCI) têm estado entre os fármacos mais frequentemente prescritos na radiologia e vêm sendo amplamente utilizados após as novas formulações, com melhor resolução e menor toxicidade. As reações adversas a esses agentes não são incomuns, mas são subnotificadas e nem sempre há registro das reações graves. As diretrizes para manejo de pacientes com reação aos contrastes variam entre as diferentes sociedades internacionais, trazendo à discussão diversas controvérsias. Nesse artigo discutiremos sobre os principais aspectos relacionados às reações adversas aos MCI, sobre a investigação através dos testes *in vivo* em busca de alternativas seguras em caso de procedimentos futuros e também abordaremos as indicações da pré-medicação.

Descritores: Meios de contraste iodados, reações de hipersensibilidade, testes cutâneos, pré-medicação.

ABSTRACT

Introduced in the 1950s, iodinated contrast media (ICM) remain among the most commonly prescribed drugs in radiology and have been widely used following new formulations with increased resolution and reduced toxicity. While adverse reactions to ICM are not uncommon, they are underreported and severe reactions are not always recorded. Guidelines for the management of reactions to ICM vary across different international societies, giving rise to several controversies. This paper discusses the main aspects of adverse reactions to ICM and investigation using *in vivo* assays to identify safe alternatives for future procedures. It also addresses the indications for premedication.

Keywords: Iodinated contrast media, hypersensitivity reactions, skin tests, premedication.

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

Submetido em: 22/04/2024, aceito em: 10/06/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):116-24.

Introdução

Os meios de contraste são soluções utilizadas para aumentar a definição da imagem em radiologia, melhorando a acurácia do diagnóstico e monitoramento de diversas doenças.

Os principais meios de contraste utilizados são os meios de contraste iodados (MCI) para exames de raios X e tomografia, meios de contraste a base de gadolínio para exames de ressonância magnética e corantes como o azul patente, o azul de isoflurano, o azul de metileno e fluoresceína.

Mais de 70 milhões de doses de MCI são administradas anualmente em todo o mundo, fazendo com que as reações adversas a esses agentes sejam cada vez mais relevantes^{1,2}.

As reações adversas aos meios de contraste podem ser reações tóxicas (prurido generalizado, sensação de calor, rubor, náuseas, gosto metálico) ou reações de hipersensibilidade (RH). As RH, por sua vez, podem ser alérgicas ou não alérgicas e, de acordo com a cronologia e quadro clínico, se dividem em reações imediatas, se ocorrem até 1 hora (a 6 horas) da administração do contraste, ou tardias, quando se desenvolvem após 1 hora até alguns dias após a exposição^{3,4}.

A elaboração da investigação por testes cutâneos é altamente recomendada para identificar reações de hipersensibilidade alérgica, selecionar alternativas, podendo o teste de provocação ser utilizado para confirmar tolerância³.

Como são classificados os meios de contraste iodados?

A estrutura química dos MCI consiste em um anel benzênico ligado a pelo menos 3 átomos de iodo responsáveis pela radiopacidade. Cadeias laterais são modificadas com grupos hidroxila e outras moléculas e definem as propriedades de cada meio de contraste (Figura 1)⁵.

Os diferentes MCI podem ser classificados com base em três propriedades: a carga da molécula de iodo (iônico ou não iônico), a estrutura molecular (monomérica ou dimérica) e a osmolaridade da solução do contraste (hiperosmolar, hiposmolar ou iso-osmolar) (Figura 2)⁶.

A capacidade de ionização do MCI está diretamente relacionada com a frequência e a gravidade das reações adversas⁶. Os MCI não iônicos e de mais baixa osmolaridade estão associados a uma menor incidência de reações.

As reações aos meios de contraste iodados são comuns?

No passado, os MCI de alta osmolaridade eram associados a uma maior incidência de reações imediatas por liberação direta de histamina, sem mecanismo imune envolvido. Após a introdução no mercado dos MCI de baixa osmolaridade, houve um decréscimo nessa incidência, mas as evidências de reações induzidas por mecanismo imune vêm aumentando, especialmente nas reações tardias⁶.

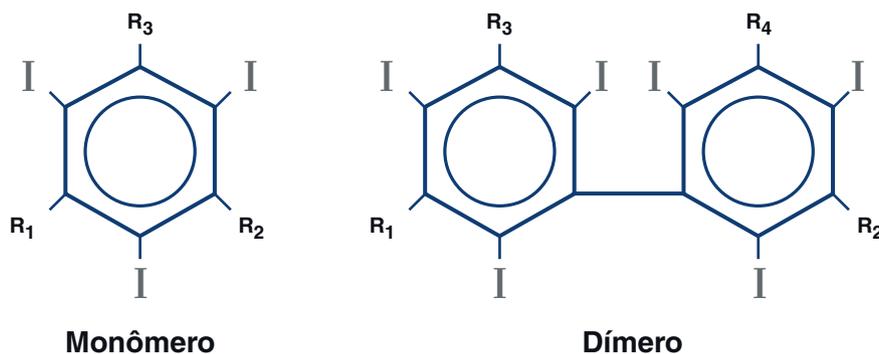
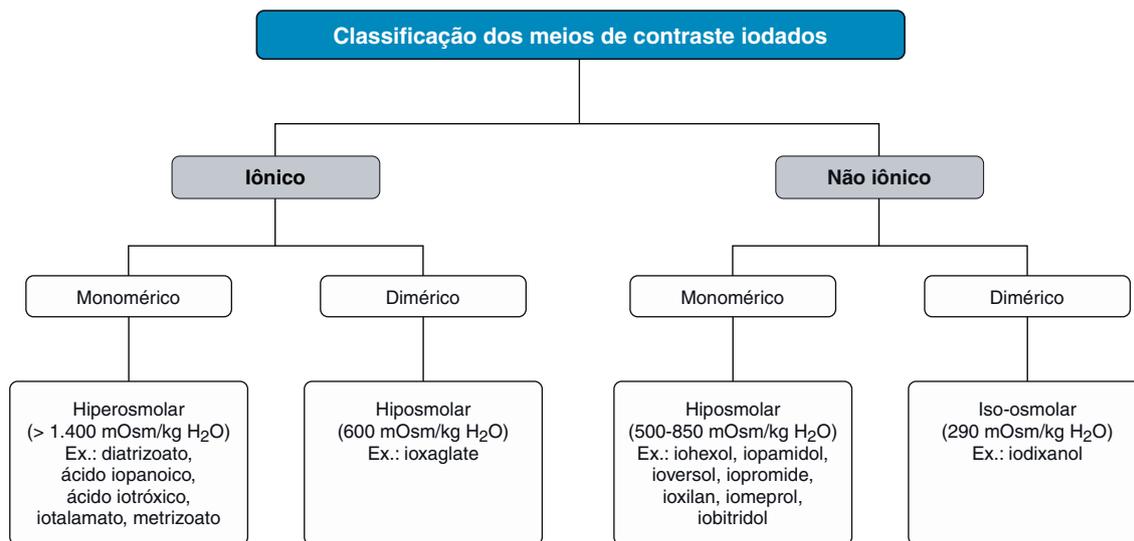


Figura1

Estrutura química dos meios de contraste iodados

**Figura 2**

Classificação dos meios de contraste iodados de acordo com a capacidade de ionização, estrutura molecular e osmolaridade⁶

Atualmente reações imediatas ou tardias aos MCI ocorrem em uma frequência de 0,5 a 3% das infusões, sendo normalmente leves a moderadas. A mortalidade é baixa, variando de 1 a 2 por 100.000 administrações^{3,4,7}.

Quais os principais fatores de risco?

Reações prévias ocorridas em exames com contraste são o principal fator de risco para novas reações, aumentando em aproximadamente 5 vezes o risco na reexposição ao mesmo meio de contraste^{2,4,7,8}. Uma reação de hipersensibilidade imediata não constitui um fator de risco para uma reação tardia e vice-versa. As reações de hipersensibilidade imediatas aos meios de contraste são substancialmente menos frequentes nas administrações intra-arteriais e extravasculares (por exemplo, gastrointestinal, genitourinário)³. Outros fatores de risco menos significativos para reações imediatas e tardias estão descritos na Tabela 1⁶.

Deve-se salientar que a história de alergia a crustáceos, moluscos e peixes bem como a dermatite de contato por produtos contendo iodo, não são fatores de risco para reações a MCI⁶.

Na mastocitose sistêmica não há evidências de maior risco de reações de hipersensibilidade imediata aos MCI quando comparados à população geral^{3,4}, mas uma vez que na mastocitose a anafilaxia ocorre com vários desencadeantes, recomenda-se dosar a

Tabela 1

Fatores de risco para reações de hipersensibilidade imediatas e tardias

Reação prévia com MCI
Administrações repetidas dos MCI
Insuficiência renal
Gênero feminino
Alergia a drogas
Doença cardiopulmonar
Tratamento com IL-2
Atopia
Uso de β-bloqueadores, IECA ou inibidores de bomba de prótons (reações imediatas)

MCI = meios de contraste iodados, IL-2 = interleucina 2, IECA = inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Adaptado de Rosado Ingelmo A, et al.⁶

triptase sérica basal dos pacientes que apresentaram anafilaxia ao MCI como *screening*⁴.

Como classificar as reações?

As reações adversas aos meios de contraste podem ser divididas em reações tóxicas ou RH. As primeiras estão associadas às propriedades químicas dos contrastes, são dependentes da dose e velocidade de infusão e incluem reação vasovagal, convulsões, arritmias e toxicidade em alguns órgãos, especialmente renal^{4,6,7}.

As RH independem da dose e velocidade de infusão, podem ocorrer em resposta a pequenas quantidades do contraste e são classificadas a partir da cronologia, mecanismo envolvido ou fenótipo. De acordo com o tempo de aparecimento após a infusão do contraste se dividem em reações de hipersensibilidade imediatas (RHI) ou tardias (RHT), sendo importante também considerar o tipo de lesão apresentada^{4,6,7}.

As RHI podem ter mecanismo imunológico (IgE mediado), entretanto o mecanismo não imunológico (liberação direta de histamina ou ativação não imunomediada do complemento) é mais comum, especialmente entre os MCI de alta osmolaridade. As manifestações clínicas das RHI são urticária e/ou angioedema isolados ou associados a broncoespasmo, vômitos e/ou hipotensão, caracterizando anafilaxia. Setenta por cento das RHI ocorrem nos primeiros 5 minutos após a infusão, e quanto maior o número de órgãos acometidos e/ou gravidade da reação, maior a possibilidade de reação IgE mediada^{2,4}.

As RHT imunomediadas (célula T) são direcionadas para a estrutura do MCI, e seu espectro de gravidade varia de exantema maculopapular (EMP), erupção fixa à droga (EFD), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado a drogas (SDRIFE), urticária de início tardio até reações cutâneas graves como reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET). O EMP não complicado é a reação adversa mais frequente com os MCI não iônicos diméricos, que estão implicados em mais de 50% dos casos^{4,9}.

Quem precisa ser investigado?

Reações prévias ocorridas em exames com contraste são o principal fator de risco para novas reações

imediatas ou tardias. Portanto, é importante a investigação dos pacientes com suspeita de RH.

Reações inespecíficas como prurido generalizado, sensação de calor, eritema transitório, rubor, reação cutânea no local da injeção, atopia, asma, alergia a outros medicamentos, alergia alimentar, pacientes rotulados como alérgicos a iodo (alérgicos a crustáceos, povidona e moluscos) não têm indicação para investigação de alergia a contrastes na ausência de história prévia de reação ao uso dos mesmos^{4,6}.

Quando, como e onde investigar?

O tempo ideal para investigação de RHI ou RHT deve ser 2 a 6 meses após a reação, e pelo menos seis meses em DRESS após o período de reativação sequencial do herpes vírus. Estudos demonstram que após 6 meses da reação há diminuição da sensibilidade dos testes de 50% para 18%³.

Para RHI, recomenda-se teste de puntura com o MCI não diluído 300-320 mg/mL e leitura imediata em 20 minutos. Se negativo, prosseguir com o teste intradérmico (ID) em diluição 1/10. Utilizar sempre que possível o MCI envolvido^{3,4}.

Em RHT testes ID (1/10) com leitura tardia (48/72 h) e testes de contato (MCI não diluído) são a abordagem inicial (Tabela 2). Não fazer teste ID em DRESS, EFD e reações bolhosas pelo risco de reativação. Testes com MCI alternativos são mandatórios se testes positivos ou se o MCI incriminado for desconhecido (Figuras 3 e 4)^{3,4}.

Testes *in vitro* (Teste de ativação de basófilos - BAT e Teste de linfoproliferação - LTT) não são padronizados e ainda indisponíveis fora da pesquisa clínica.

Testes de provocação são discutíveis pelo risco, mas podem ser realizados para descartar reações tardias leves ou oferecer alternativas, avaliados os riscos e benefícios e excluídas contraindicações⁴.

Importante salientar que os testes devem ser sempre realizados em ambiente preparado (hospital ou consultório nível 3) e com equipe treinada para eventuais reações.

Existe reatividade cruzada entre os meios de contraste iodados?

As reações cruzadas entre os MCI têm frequência variável em diferentes estudos (20 e 75%) e não apresentam relação com o iodo, excipiente ou carga iônica

ca. São mais comuns nas reações tardias com MCI que possuem a cadeia lateral N-(2,3-dihidroxi)propil carbamoil^{3,6,11,12}.

A escolha de alternativas seguras para reexposição deve ser feita com cautela pela possibilidade de reatividade cruzada entre os diferentes produtos¹³.

O papel das reações cruzadas entre diferentes MCI foi salientado em um artigo de Lerondeau et al. e confirmado por Schrijvers e cols., onde os MCI foram classificados em três grupos, A, B e C, com base na frequência de reatividade cruzada entre os contrastes do mesmo grupo e na baixa reatividade

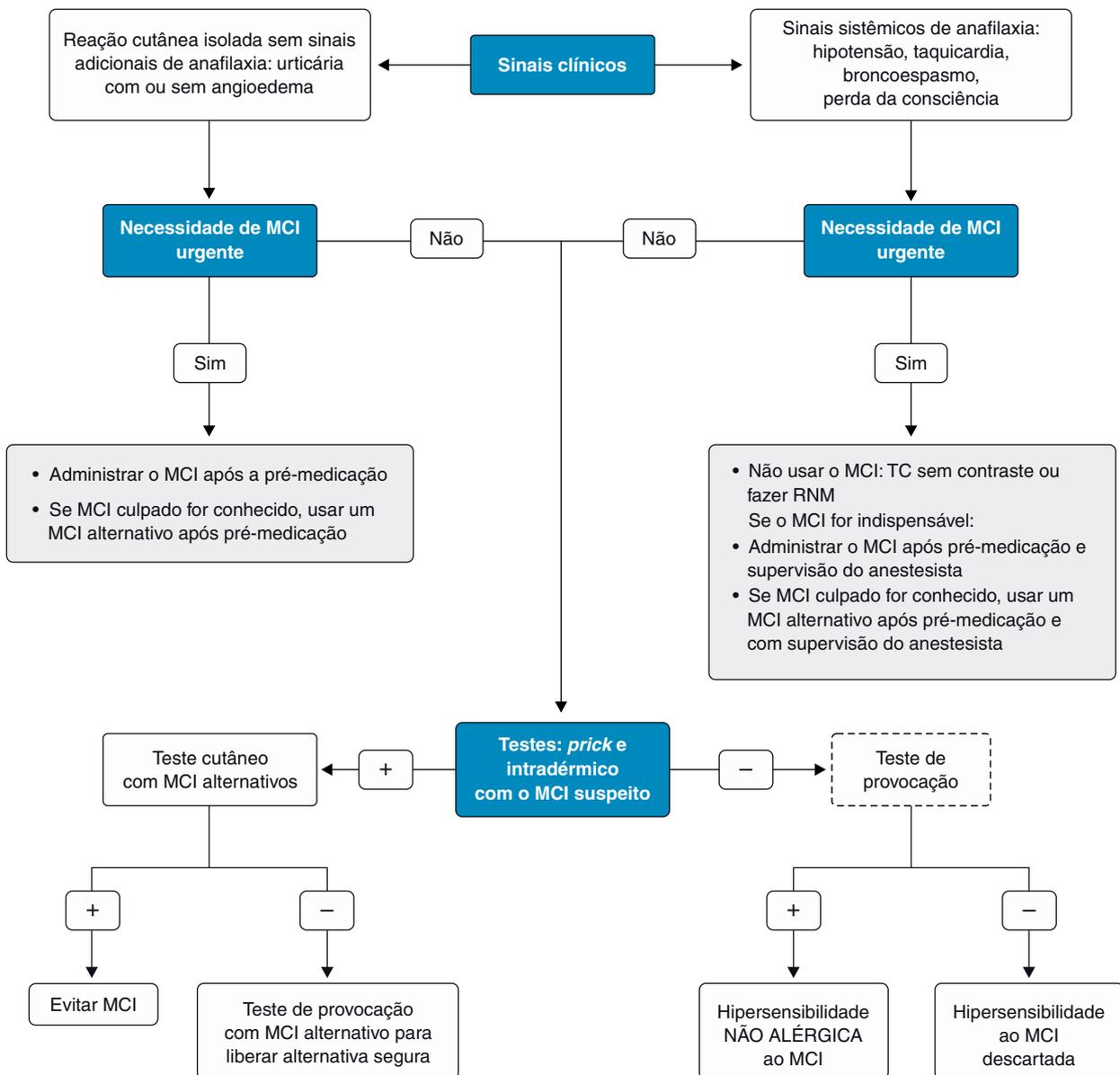


Figura 3

Algoritmo para diagnóstico e manejo de reações de hipersensibilidade imediata aos meios de contraste iodado

MCI = meio de contraste iodado, TC = tomografia computadorizada, RNM = ressonância nuclear magnética, Testes cutâneos positivos = > 3 mm.

Adaptado de Torres MJ, et al.⁴

cruzada entre os três grupos (Tabela 3)^{12,14}. Portanto, os pacientes sensibilizados devem ser testados com MCI alternativo de um subgrupo diferente daquele do MCI agressor¹².

Quando devemos usar pré-medicação?

A pré-medicação de rotina para pacientes com reações tipo alérgicas ou indeterminadas a MCI é prática comum e referendada por algumas associações americanas, entretanto diretrizes

européias desaconselham essa prática, ressaltando a importância da investigação, considerando tanto o risco de *breakthrough reactions*, em pacientes com antecedente de reações graves, assim como a falsa sensação de segurança que seu uso pode gerar. A troca do MCI dentro do mesmo grupo hiposmolar ou o uso da pré-medicação para reações imediatas leves a moderadas são recomendadas. Entretanto, não há qualquer evidência de eficácia da pré-medicação em reações IgE mediadas moderadas e graves. Nestes casos, fazer o teste cutâneo e utilizar o MCI alternativo

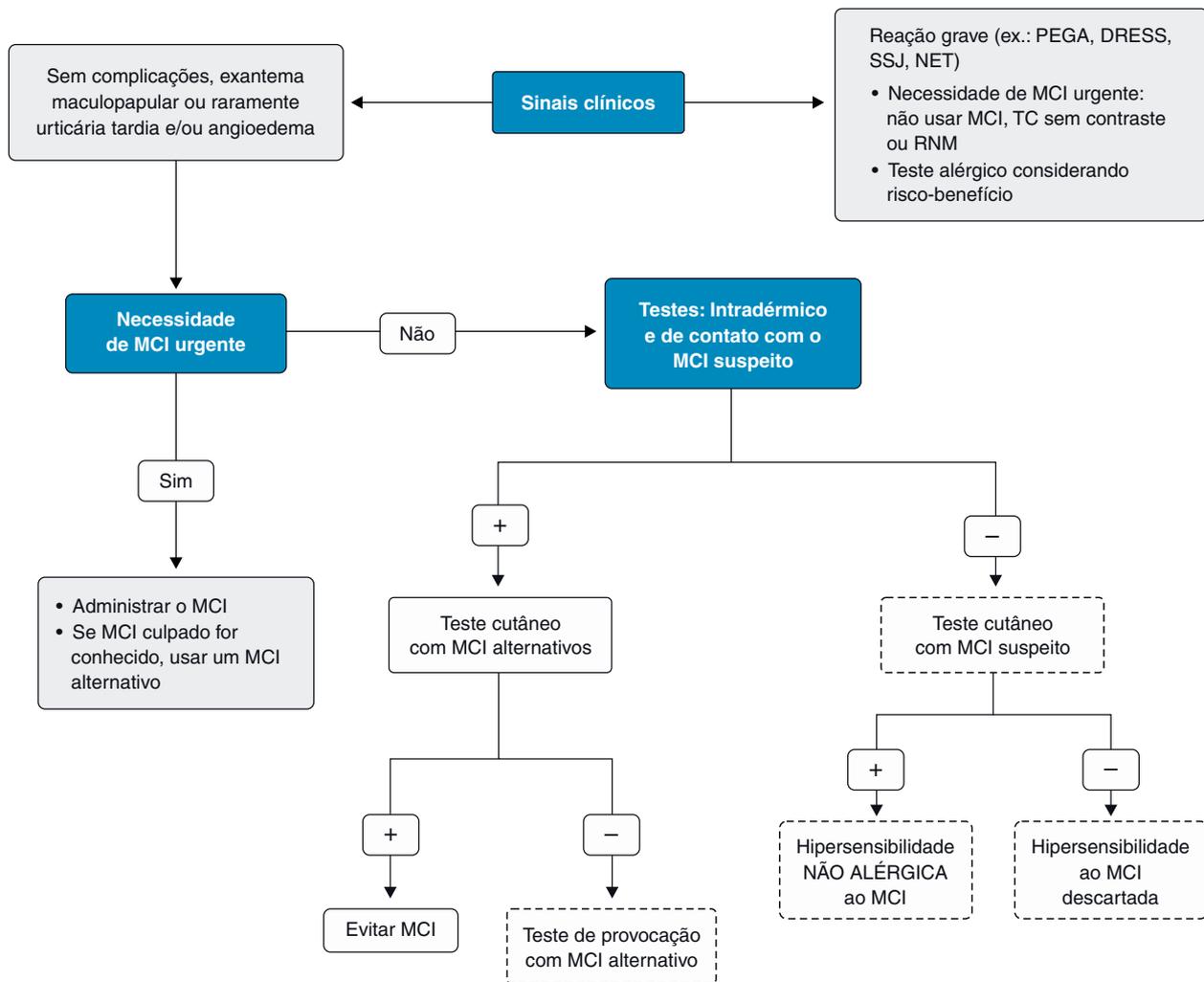


Figura 4

Algoritmo para diagnóstico e manejo de reações de hipersensibilidade não imediatas aos meios de contraste iodado

MCI = meio de contraste iodado, TC = tomografia computadorizada, RNM = ressonância nuclear magnética, DRESS = reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos, PEGA = pustulose exantemática generalizada aguda, SSJ = síndrome de Stevens-Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica.

Adaptado de Torres MJ, et al.⁴

Tabela 2

Concentração dos testes cutâneos com meios de contraste iodados (MCI)

Teste	Concentração ^a	Leitura	
		Reação imediata	Reação tardia
Teste de puntura	Sem diluição	20 minutos	
Teste intradérmico	Diluição 1/10 ^b	20 minutos	20 min, 48 h, 72 h
<i>Patch test</i>	Sem diluição		20 min, 48 h, 72 h

^a MCI sem diluição na concentração de 300-320 mg/mL. Em reações mais graves o teste intradérmico deve ser realizado com diluições maiores.

^b Em reações tardias não graves se o resultado do teste intradérmico na diluição 1/10 for negativo, pode-se repetir o teste utilizando o MCI sem diluição, mas neste caso se houver reação na leitura de 20 minutos esta deve ser interpretada como irritativa⁴.

Adaptado de Brockow¹⁰.

com teste negativo é mais seguro. A pré-medicação não está indicada para reações tardias.

O protocolo mais utilizado e referenciado na literatura para pré-medicação indica o uso da difenidramina como anti-histamínico (Tabela 4)^{4,6,8,15}. No entanto, como tal medicação não está disponível no Brasil na apresentação oral, sugerimos como opção um anti-H1 de 2^a geração.

Protocolos com duração menor que 4-5 horas (oral ou IV) não têm evidência de eficácia, mas podem ser considerados nas situações emergenciais quando não existem alternativas. Nesses casos, utiliza-se a metilprednisolona 40 mg ou hidrocortisona 200 mg IV imediatamente e a cada 4 horas até a administração do MCI e a difenidramina 50 mg IV 1 hora antes do uso do MCI⁸.

Tabela 3

Reatividade cruzada entre os meios de contraste iodados (MCI)

Grupo A	Grupo B	Grupo C
Iodixanol	ioxaglato	Amidotrizoato
Iopamidol	lobitridol	
Iomeprol		
Iohexol		
Ioversol		
Iopromide		
Ioxitalamato ^a		

^a Único MCI do grupo A sem a cadeia lateral N-(2,3-dihidroxipropil) carbamoil.

Adaptado de Lerondeau B, et al.¹².

Tabela 4

Protocolos sugeridos de pré-medicação para reações imediatas de acordo com a faixa etária

Adultos	<p>Prednisona 50 mg, por dose VO, 13 horas, 7 horas e 1 hora antes do procedimento.</p> <p>Se a administração oral não é viável, optar por metilprednisolona^a 40 mg por dose IV, nos mesmos intervalos de tempo</p> <p>E</p> <p>Difenidramina^b 50 mg, VO ou IV administrada 1 hora antes do procedimento.</p>
Crianças	<p>Prednisona 0,5 a 0,7 mg/kg por dose até 50 mg por dose VO, 13 horas, 7 horas e 1 hora antes do procedimento.</p> <p>Se a administração oral não é viável, optar por metilprednisolona^a 0,5 mg/kg, até ao máximo de 40 mg por dose IV</p> <p>E</p> <p>Difenidramina^b 1,25 mg/kg, até 50 mg, VO ou IV administrada 1 hora antes do procedimento.</p>

VO = via oral, IV = intravenoso.

^a Opção: Hidrocortisona 200 mg IV.^b A difenidramina não está disponível no Brasil na apresentação oral, portanto sugere-se como opção um anti-H1 de 2ª geração.Adaptado de Wang C, et al. ⁸.

Conclusão

A abordagem do paciente com reação a contraste é um desafio. A história clínica e os testes *in vivo* são pilares para o diagnóstico, enquanto testes *in vitro* ainda não são amplamente disponíveis. Reação prévia ao MCI é o principal fator de risco para reações futuras. A frequente ausência de descrição do MCI envolvido e o tempo decorrido desde a reação até o momento da investigação prejudicam todo esse processo. Deve-se incluir testes cutâneos com alternativas em caso de testes positivos, uma vez que reações cruzadas podem ocorrer. Testes de provocação podem ser indicados após avaliação de risco e benefício. A pré-medicação pode ser indicada em reações leves a moderadas, mas não está indicada em reações imediatas graves e tardias.

Referências

- Schönmann C, Brockow K. Adverse reactions during procedures: Hypersensitivity to contrast agents and dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Feb;124(2):156-64.
- Tasker F, Fleming H, McNeill G, Creamer D, Walsh S. Contrast media and cutaneous reactions. Part 1. Immediate hypersensitivity reactions to contrast media and gadolinium deposition. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(8):839-43.
- Brockow K. Diagnosing and Managing Patients with Reactions to Radiocontrast Media. *Curr Treat Options Allergy.* 2021;8:210-21.
- Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, Scherer K, Barbaud A, Bavbek S, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy.* 2021 May;76(5):1325-39.
- Dutra BG, Bauab Jr T (eds.). Meios de contraste: conceitos e diretrizes. Manual da Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. 1ª ed. São Caetano do Sul, Difusão Editora; 2020. p. 1-226.
- Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(3):144-55.
- Brockow K, Sánchez-Borges M. Hypersensitivity to contrast media and dyes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014 Aug;34(3):547-64.
- American College Radiology, ACR Committee on Drugs and Contrast Media. Wang C, Ash D (eds.). Manual on Contrast Media. ACR; 2023. p.1-140.
- Tasker F, Fleming H, McNeill G, Creamer D, Walsh S. Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: Delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Clin Exp Dermatol.* 2019 Dec;44(8):844-60.
- Brockow K. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of radiocontrast media hypersensitivity. *Allergy.* 2020 May;75(5):1278-80.
- Gamboa P, Sánchez de Vicente J, Galán C, Jáuregui I, Seguro A, García-Lirio E, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to iomeprol: Diagnostic value of skin tests and cross-reactivity with other iodinated contrast media. *Allergy.* 2022 Dec;77(12):3641-7.
- Lerondeau B, Trechot P, Waton J, Poreaux C, Luc A, Schmutz JL, et al. Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Feb;137(2):633-635.e4.

13. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al.; European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):234-41.
14. Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Skin Testing for Suspected Iodinated Contrast Media Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1246-54.
15. Schopp JG, Iyer RS, Wang CL, Petscavage JM, Paladin AM, Bush WH, et al. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. *Emerg Radiol*. 2013 Aug;20(4):299-306.

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

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



Alérgenos alimentares em rótulos de produtos alimentícios: uma unificação da nomenclatura

Food allergens on food product labels: unification of nomenclature

Renan Augusto Pereira¹, Flávia Magalhães Guedes¹, Giovana Alves Gadelha¹, Gabriel Menin¹, Guilherme Pereira Menezes¹, Sérgio Luis Amantéa¹, Ana Trindade Winck¹

RESUMO

A prevalência das alergias alimentares vem crescendo de forma significativa nas últimas décadas. A educação do paciente na leitura de rótulos e identificação dos alérgenos nos produtos alimentícios é fundamental, mesmo após a publicação da RDC nº 26/2015, que estabeleceu os requisitos de rotulagem dos principais alérgenos alimentares. Uma das maiores dificuldades é a utilização de numerosas terminologias diferentes que são utilizadas para nomear um ingrediente alimentício, além de não haver uma compilação destas nomenclaturas em uma única listagem. Neste trabalho, foi realizada uma listagem unificada das nomenclaturas dos quatro principais alérgenos alimentares com base nas listas preexistentes, a fim de uso na prática clínica e em projetos futuros envolvendo identificação dos alérgenos alimentares através de ferramentas de inteligência artificial.

Descritores: Hipersensibilidade alimentar, alérgenos, rotulagem de alimentos.

As alergias alimentares têm apresentado uma prevalência crescente nas últimas décadas. No Brasil, estima-se que cerca de 8% das crianças com até 2 anos e 2% dos adultos possam ter algum tipo de alergia alimentar^{1,2}. Atualmente, o principal pilar no tratamento da alergia alimentar é a exclusão do alimento envolvido.

Nesta perspectiva, a leitura adequada dos rótulos alimentícios e a identificação de proteínas alergênicas por parte de pacientes e cuidadores é

ABSTRACT

The prevalence of food allergies has grown considerably in recent decades. Patient education on label reading and identification of allergens in food products is essential, even after the publication of RDC No. 26/2015, which established the labeling requirements for the main food allergens. A major difficulty is the use of multiple terminologies to name a food ingredient, in addition to the lack of a compilation of these nomenclatures into a single list. In this study, we developed an unified list of the nomenclatures of the 4 main food allergens based on preexisting lists for use in clinical practice and in future projects involving identification of food allergens through artificial intelligence tools.

Keywords: Food hypersensitivity, allergens, food labeling.

essencial. Em 2014, a Campanha “Põe no Rótulo” surgiu a fim de conscientizar a população sobre alergia alimentar e mobilizar ações para uma padronização da rotulagem dos alérgenos alimentares³. Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a RDC nº 26/2015, estabelecendo os requisitos para rotulagem obrigatória dos principais alimentos implicados nas alergias alimentares⁴, possibilitando informações mais claras e acessíveis à população. Entretanto,

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) - Porto Alegre, RS, Brasil.

alguns estudos recentes mostram que, mesmo após a publicação da Resolução, muitos rótulos ainda não estão em conformidade, seja pela falta de declaração de alérgenos, seja por erros de grafia. Um estudo realizado na Bahia, em 2023⁵, demonstrou que não havia conformidade com a RDC nº 26/2015 em 27% dos rótulos alimentares analisados. Outro estudo realizado em Minas Gerais, em 2022⁶, concluiu que 35% dos rótulos de produtos analisados não estavam em conformidade com a Resolução, a maioria deles (91,4%) por falta da declaração de alérgenos. Estes estudos reforçam a necessidade de contínua educação e reconhecimento ativo por parte da população na leitura de rótulos.

Uma das maiores dificuldades neste sentido é a extensa lista de terminologias que são utilizadas para nomear um ingrediente alimentício. A nomenclatura pode se apresentar não só na forma do alimento alergênico, mas também na forma de um derivado ou proteína do alimento alergênico. Além disso, frequentemente são utilizados termos técnicos ou científicos para se referir ao alérgeno, o que dificulta o entendimento e identificação pelo consumidor.

Diversas listas já foram publicadas em sites e consensos nacionais e internacionais, a fim de envolver as principais nomenclaturas de alimentos alergênicos⁷⁻¹⁰. Entretanto, uma busca rápida mostrou que as listagens se encontram incompletas. As Tabelas 1, 2, 3 e 4 contemplam uma listagem unificada e revisada dos quatro principais alérgenos alimentares que contemplam nomenclaturas variadas em rótulos dos produtos (leite, ovo, trigo e soja). Outros alérgenos listados na RDC (como amendoim, castanhas, nozes, camarão e peixes) não foram incluídos, pois sua nomenclatura se encontra mais visível em rótulos pelo nome do alimento em si, e não por termos alternativos.

Uma listagem mais completa e abrangente permite uma padronização das listas incompletas publicadas, com o objetivo de utilização na prática clínica para educação do paciente com alergia alimentar. Adicionalmente, nosso grupo vem desenvolvendo, por meio de algoritmos de Inteligência Artificial, um aplicativo móvel capaz de ler rótulos alimentícios, identificar a presença de alérgenos e informar ao usuário, com intuito de auxiliar o cuidado de pacientes com alergias alimentares¹¹. Para o desenvolvimento desta ferramenta, é necessária a utilização de uma listagem o mais completa possível, a fim de aumentar a sensibilidade do método na detecção de alérgenos.

Tabela 1

Nomenclaturas para leite de vaca encontradas em rótulos

Leite (integral, semidesnatado, desnatado, em pó, condensado, evaporado)
Lactoalbumina (ou lactalbumina)
Lactoglobulina
Fosfato de lactoalbumina (ou lactalbumina)
Lactoferrina
Lactulose
Lactulona
Lactose
Caseína
Caseína de coalho
Caseína hidrolisada
Caseinato (de cálcio, potássio, amônia, magnésio, sódio)
Leitelho
Manteiga
Gordura de manteiga
Óleo de manteiga
Éster de manteiga
Creme de leite
Nata
Soro de leite (deslactosado, desmineralizado)
Gordura de leite
Coalhada
Proteína de leite hidrolisada
Ghee
Hidrolisado de caseína
Hidrolisado de lactoalbumina (ou lactalbumina)
Hidrolisado de proteína do leite
Hidrolisado de proteína de soro de leite
Hidrolisado de iogurte
Iogurte
Extrato de proteína de leite
Sólidos de leite azedo
Fermento lácteo
Composto lácteo
Mistura láctea
Diacetil
Gordura anidra de leite
Proteína láctea
Doce de leite
Petit suisse
Nougat
Proteína láctea do soro do leite microparticulada
Cultura inicial de ácido láctico fermentado em leite ou soro de leite

Tabela 2

Nomenclaturas para ovo encontradas em rótulos

Ovo (de galinha, pata, gansa, perua, codorna, cru, cozido, frito, poché, omelete)
 Ovoalbumina (ou ovalbumina)
 Albumina de ovo
 Ovotransferrina
 Ovomucoide
 Ovoglobulina
 Lisozima
 Ovomucina
 Avidina
 Ovomacroglobulina
 Ovglicoproteína
 Flavoproteína
 Ovoinibidor
 Cistatina
 Vitelina
 Livetina
 Livoproteína
 Clara de ovo
 Clara de ovo liofilizada
 Gema de ovo
 Sólidos de ovo
 Lecitina
 Lipoproteína de baixa densidade

Tabela 3 (continuação)

Nomenclaturas para trigo encontradas em rótulos

Trigo sarraceno
 Bagos integrais de trigo
 Quibe (ou Kibe)
 Farinha de rosca
 Pudim de pão
 Glúten
 Glúten de trigo
 Farinha de cereais
 Extrato de cereais
 Atta (ou chakki atta)
 Triguilho (ou bulgur, burghul, espelta)
 Grãos integrais do trigo
 Óleo de gérmen de trigo
 Semolina
 Semolina de trigo
 Proteína isolada de trigo
 Trigo grano duro
 Trigo eikorn
 Trigo emmer
 Trigo kamut
 Trigo durum
 Trigo fu
 Seitan (ou carne de glúten)
 Triticale

Tabela 3

Nomenclaturas para trigo encontradas em rótulos

Trigo
 Farinha de trigo
 Farinha de trigo integral
 Farinha de trigo enriquecida com ferro e ácido fólico para todo uso
 Flocos de trigo
 Farelo de trigo
 Farelo de trigo hidrolisado
 Erva de trigo
 Grama de trigo
 Capim de trigo
 Clorofila
 Gérmen de trigo
 Amido de trigo
 Brotos de trigo
 Cerveja de trigo
 Cuscuz
 Farinha de matzá (ou matza, matzo, matsah, matze)

Tabela 4

Nomenclaturas para soja encontradas em rótulos

Soja
 Edamame
 Conglicina
 Conglicinina
 Glicinina
 Globulinas
 Gordura vegetal
 Inibidor de tripsina
 Proteína vegetal
 Isoflavona
 Lecitina
 Lipoxigenase (ou Lipo-oxigenase)
 Hemglutinina
 Pasta de soja fermentada
 Proteína isolada de soja (PIS)
 Proteína texturizada de soja (PTS)
 Proteína vegetal texturizada
 Proteína de planta hidrolisada

Tabela 4 (continuação)

Nomenclaturas para soja encontradas em rótulos

Caldo vegetal
Urease
Extrato de soja
Beta-amilase
Molho de soja
Shoyu
Missô
Tofu
Tempeh
Tamari
Teriyaki
Sufu
Tao-cho
Tao-si
Taotjo
Yuba
Natto

Referências

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, ASBAI. Alergia Alimentar é o tema central da Semana Mundial [Internet]. 2019. Disponível em: <https://asbai.org.br/alergia-alimentar-e-o-tema-central-da-semana-mundial/>. Acessado em: 06 de janeiro de 2024.
2. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):7-38.
3. poenorotulo.com.br [Internet]. Brasil: Põe no Rótulo [citado em 2014]. Disponível em: <https://www.poenorotulo.com.br/sobre>. Acessado em: 06 de janeiro de 2024.

4. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 02 de julho de 2015. Diário Oficial da União (02 de julho de 2015). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0026_26_06_2015.pdf. Acessado em: 06 de janeiro de 2024.
5. Martins LTS. Rotulagem de alimentos alergênicos: análise das informações. Revista Higiene Alimentar;37(296): e1113, Jan-Jun, 2023. doi: 10.37585/HA2023.01rotulagem.
6. Oliveira Andrade M, Alves DT, Nascimento WCA. Avaliação da rotulagem de alimentos e da conformidade quanto à declaração obrigatória de alergênicos. Alim: Cien Tecn M Amb. 2022; 3(1):14-25. Disponível em: <https://revistascientificas.ifrj.edu.br/index.php/alimentos/article/view/2221>.
7. Yonamine, GH, Pinotti, R. Alergia alimentar: alimentação, nutrição e terapia nutricional. 1ª ed. Barueri: Manole; 2020. 504 p.
8. Food Allergy Research & Education (FARE) [Internet], Estados Unidos. Disponível em: <https://www.foodallergy.org/living-food-allergies/food-allergy-essentials/common-allergens>. Acessado em: 06 de janeiro de 2024.
9. poenorotulo.com.br [Internet]. Brasil: Cartilha da Alergia Alimentar [Citado em 2014]. Disponível em: https://www.poenorotulo.com.br/_files/ugd/4f5582_f1dcccdd773a14076b0fd271b534427fc.pdf?index=true. Acessado em: 06 de janeiro de 2024.
10. Canadá, Governo do Canadá. Allergens and gluten sources labelling [Internet]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-allergies-intolerances/avoiding-allergens-food-allergen-labelling.html>. Acessado em: 06 de janeiro de 2024.
11. Gadelha GA. Processamento de Linguagem Natural aplicado na identificação de alérgenos em rótulos alimentares [Trabalho de Conclusão de Curso]. Porto Alegre: Curso de Informática Biomédica: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA); 2023.

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

Correspondência:
Renan Augusto Pereira
E-mail: renanpereira.alergia@gmail.com



Eficácia e segurança da imunoterapia sublingual para ácaros em crianças e adolescentes com rinite alérgica

Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinitis

Aline Didoni Fajardo¹, Juliana Gonçalves Primon¹, Thalita Gonçalves Picciani¹, Gabriela Spessatto², Guilherme da Silva Martins², Bruno Hernandez David João², Larissa Machado Carvalho¹, Angelica Fonseca Noriega¹, Maitê Milagres Saab², Tayna Padilha Miranda², Cristine Secco Rosário³, Laura Maria Lacerda Araujo⁴, Carlos Antônio Riedi⁵, Débora Carla Chong Silva⁵, Renata Calixto⁶, Ruppert Hahnstadt⁶, Herberto J. Chong-Neto⁵, Nelson Augusto Rosário Filho⁷

RESUMO

Objetivo: Descrever a eficácia e segurança da imunoterapia com alérgenos sublingual (SLIT) com ácaros em pacientes com rinite alérgica durante um período de 12 meses. **Métodos:** Estudo experimental aberto, prospectivo que envolveu crianças e adolescentes de 4 a 18 anos com rinite alérgica/asma segundo as diretrizes *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), acompanhados nos ambulatórios do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Todos os pacientes receberam gotas (750 UBE/dia) de SLIT para *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) e *Blomia tropicalis* (BLO) na concentração de 5.000 UBE/mL durante 12 meses. Foram aplicados escores de medicação (RTSS), testes cutâneos para aeroalérgenos entre janeiro de 2022 e janeiro de 2023. **Resultados:** Vinte participantes com pelo menos 4 (variação de 2 a 10) anos de diagnóstico de RA. A adesão média à SLIT foi de 89%. Houve redução no diâmetro médio da pápula DP de $7 \pm 2,9$ mm para $4,2 \pm 2,1$ mm após 12 meses ($p = 0,0002$), bem como na mediana do diâmetro médio da pápula BLO de 3,7 mm a 3 mm ($p = 0,0001$). Os pacientes apresentaram redução no consumo de medicamentos de resgate, no escore de sintomas e no escore combinado de sintomas e medicamentos ($p < 0,05$). A pontuação da escala visual analógica reduziu de $9,3 \pm 0,7$ para $5,2 \pm 1,4$ ao final do estudo ($p < 0,05$). Não houve diferença no controle da asma ($p = 0,16$). A taxa de efeitos adversos leves foi

ABSTRACT

Objective: To describe the efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy (SLIT) in patients with allergic rhinitis (AR) over a 12-month period. **Methods:** This is a prospective, open-label study of children and adolescents aged 4 to 18 years with AR/asthma according to the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines, followed up at the outpatient clinics of the Hospital de Clínicas affiliated with the Federal University of Paraná, southern Brazil. All patients received SLIT drops (750 UBE/day) for *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) and *Blomia tropicalis* (BLO) at a concentration of 5000 UBE/mL for 12 months. Symptom and medication scores (RTSS) were assessed and skin prick tests for aeroallergens were performed from January 2022 to January 2023. **Results:** Twenty participants with an AR diagnosis for at least 4 years (range, 2-10) were included. The mean SLIT adherence rate was 89%. The mean DP wheal diameter reduced from 7.0 (SD 2.9) to 4.2 (SD 2.1) mm after 12 months ($p=0.0002$), while the median BLO wheal diameter reduced from 3.7 to 3.0 mm ($p=0.0001$). Patients showed a reduction in rescue medication use, symptom score, and combined symptom and medication scores ($p<0.05$). The mean visual analog scale score reduced from 9.3 (SD 0.7) to 5.2 (SD 1.4) ($p<0.05$). There was no difference in asthma control ($p=0.16$). The rate of mild adverse effects was low and did not differ throughout the study ($p=0.62$). There were no

1. Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Residência em Alergia e Imunologia Pediátrica - Curitiba, PR, Brasil.
2. Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Residência em Pneumologia Pediátrica - Curitiba, PR, Brasil.
3. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente - Curitiba, PR, Brasil.
4. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Pediatra - Curitiba, PR, Brasil.
5. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Pediatra, Professor Associado - Curitiba, PR, Brasil.
6. FDA Allergenic Farmacêutica Ltda. - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
7. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Pediatra, Professor Titular - Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 03/05/2024, aceito em: 12/05/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):129-38.

baixa e não diferiu ao longo do estudo ($p = 0,62$), e não houve reações anafiláticas. **Conclusão:** A SLIT pode trazer benefícios em curto prazo em pacientes com RA, reduzindo a necessidade de medicação e melhorando os sintomas nasais. Foi bem tolerada e segura, sem eventos adversos graves.

Descritores: Imunoterapia alérgeno-específica, imunoterapia sublingual, rinite alérgica.

anaphylactic reactions. **Conclusion:** SLIT may provide short-term benefits to patients with AR, reducing the need for medication and improving nasal symptoms. SLIT was well tolerated and safe, with no serious adverse events.

Keywords: Allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, allergic rhinitis.

Introdução

Rinite alérgica (RA) com ou sem conjuntivite associada, é uma doença comum que afeta entre 10 e 40% da população mundial e que produz impacto relevante na qualidade de vida dos pacientes. Em alguns países, mais de 50% dos adolescentes apresentam sintomas de RA¹⁻³. No Brasil, acomete aproximadamente 20% da população pediátrica⁴.

Apesar de não ser uma doença grave, a RA causa um impacto socioeconômico importante. Os custos diretos incluem despesas com assistência médica, exames complementares e medicamentos, e os indiretos, queda de produtividade e absenteísmo na escola e no trabalho. Entre as crianças, a doença também afeta significativamente a qualidade de vida, podendo causar irritabilidade e diminuição do desempenho cognitivo^{1,5,6}. Em longo prazo, a obstrução nasal crônica gera alterações no padrão de crescimento facial, além de complicações funcionais e alterações estéticas⁷.

As principais recomendações para pacientes com RA são evitar alérgenos, terapia medicamentosa para controle dos sintomas (principalmente anti-histamínicos e corticosteroides nasais tópicos) e, para pacientes com doença de difícil controle, imunoterapia específica^{1,5,8}. Imunoterapia com injeções subcutâneas têm sido utilizada por décadas. O mecanismo exato de ação não é completamente compreendido, mas incluem mudanças nos níveis de anticorpos no soro e alterações celulares, incluindo redirecionamento da resposta celular de Th2 para Th1, entre outros mecanismos regulatórios. A percepção de que o rico leito vascular localizado sob a língua poderia servir como uma nova abordagem para a entrega de alérgenos levou ao desenvolvimento de comprimidos de dissolução rápida ou extrato aquoso líquido que poderiam ser absorvidos com eficiência⁹⁻¹¹.

A imunomodulação resultante do tratamento induz tolerância imunológica com redução signifi-

cativa dos sintomas e da necessidade do uso de medicamentos¹².

A decisão de iniciar a imunoterapia com alérgenos deve basear-se na avaliação clínica e no exame físico do paciente, complementados por testes apropriados *in vivo* ou *in vitro* para identificar a sensibilidade do alérgeno específico ao(s) alérgeno(s) relevante(s) e uma discussão detalhada sobre objetivos, riscos *versus* benefícios e compromisso de longo prazo com o plano de tratamento. Como imunoterapia com alérgenos sublingual (SLIT) envolve terapia diária de longo prazo, requer compromisso do paciente ou cuidador para ajudar a maximizar a adesão^{12,13}.

O controle dos sintomas da RA permanece satisfatório em longo prazo mesmo após o término da ITA, reduzindo ou até mesmo abolindo o emprego de fármacos. Portanto, pode-se considerar esta terapêutica potencialmente capaz de promover a remissão total da doença¹³.

Os *guidelines Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), da Academia Europeia de Alergia, Asma e Imunologia (EAACI), o da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e o da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) reconhecem como válida a imunoterapia realizada com extratos alergênicos, desde que esses sejam de boa qualidade, de preferência padronizados, e resguardando-se os cuidados com relação à mistura antigênica, já que alguns alérgenos podem conter enzimas proteolíticas que inativam os demais componentes da mistura^{1,2,5,9}.

O objetivo principal deste estudo é verificar se a SLIT constitui um tratamento eficaz e seguro para pacientes pediátricos com rinite alérgica com ou sem conjuntivite. Tendo como objetivos secundários avaliar a segurança da SLIT e o grau de reatividade cutânea antes e após a imunoterapia utilizada.

Métodos

Estudo experimental aberto, prospectivo, realizado no período de janeiro de 2022 até dezembro de 2023. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CNAES 74790323.6.0000.0096).

Os dados foram analisados seguindo os registros dos prontuários dos pacientes com rinite e/ou rinoconjuntivite alérgica moderada/grave persistente, que foram submetidos a SLIT com *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) e *Blomia tropicalis* (BLO) durante 12 meses no ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR (CHC-UFPR). O diagnóstico de RA seguiu a diretriz *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA).

Foram envolvidos crianças e adolescentes de 4 a 18 anos de idade com rinite alérgica moderada-grave, rinoconjuntivite com ou sem asma associada, com sensibilização exclusiva ao DP e BLO, cujo tratamento medicamentoso acompanhado de medidas específicas de controle ambiental, não tenham sido suficientes para o controle dos sintomas. Asma leve ou moderada com VEF₁ acima de 80% do basal.

Foram excluídos pacientes com doenças graves do sistema imunológico, como autoimunes, doenças infecciosas em atividade, como tuberculose, doenças cardíacas, hipertensão arterial grave, mesmo controlada, doenças renais graves, uso de betabloqueadores e inibidores de conversão de angiotensina (ECA), uso de imunossupressores, dermatite atópica grave, neoplasias, doenças psiquiátricas que inviabilizem a perfeita consciência do indivíduo.

Os pacientes (ou seus responsáveis) mantiveram um registro diário dos sintomas e do uso da medicação durante a avaliação de acompanhamento. Foram calculados os valores das pontuações médias dos escores utilizados em visitas mensais. A busca foi feita por banco de dados dos pacientes com esse diagnóstico, os quais foram analisados de acordo com as seguintes variáveis: sexo (masculino ou feminino), idade (em anos), doença de base que motivou início da SLIT, presença de asma concomitante, dosagem sorológica de IgE total, avaliação da escala visual analógica (realizada em todas as visitas), teste cutâneo alérgico por puntura com extrato de DP e BLO (realizado no início do tratamento e após 12 meses do mesmo), avaliação da adesão pela percepção do médico, quantidade de medicação necessária para controle da doença, escore de sintomas, efeitos adversos, evolução clínica (após 12 meses de trata-

mento). A segurança da SLIT nos participantes e o grau de reatividade cutânea aos ácaros domésticos DP e BLO foram registrados através da comparação do diâmetro médio das pápulas ao teste cutâneo de puntura antes e após 12 meses de SLIT. Foi verificada a frequência de efeitos adversos relacionados à imunoterapia sublingual com questionário aplicado durante as visitas. A adesão ao tratamento foi avaliada por meio da percepção médica.

Os dados clínicos, evolução dos sintomas, efeitos adversos, uso de medicação concomitante, teste de puntura e registro de adesão foram descritos e uma avaliação analítica dos dados foi realizada.

A escala visual analógica (EVA), questionário simples padronizado pela ARIA, no qual constam sintomas de rinite como obstrução, prurido, espirros, rinorreia e sintomas oculares, foi utilizada. Além da percepção geral sobre tais sintomas na qualidade de vida, são conjuntamente mensurados numa régua com figuras e o (a) paciente é convidado a marcar a sua situação ao longo dessa régua que varia de zero (totalmente assintomático) a 10 (sintomas péssimos, totalmente não controlados).

Atribuiu-se uma nota de acordo com a intensidade dos sintomas e necessidade de uso de medicamentos, em diários solicitados ao (à) paciente ou seus (suas) responsáveis e em intervalos regulares esses escores foram analisados. As visitas foram agendadas a cada três meses a partir da fase de indução da SLIT. Os testes de puntura para DP e BLO foram realizados com extratos alergênicos padronizados com controle positivo e controle negativo. Foi utilizada uma gota de cada alérgeno na superfície volar do antebraço, e a puntura foi realizada com lanceta. Após 15 minutos foi realizada a leitura e foi considerado teste positivo pápulas maiores ou iguais a 3 mm de diâmetro médio. Esses testes foram utilizados para monitoramento de eficácia do tratamento, no início e após 12 meses. A diminuição da pápula foi utilizada como parâmetro secundário para avaliar a eficácia do tratamento. Os extratos foram fornecidos pelo fabricante FDA Allergenic Farmacêutica, Rio de Janeiro, Brasil.

O extrato líquido administrado neste estudo consistiu em mistura padronizada de proporções iguais de extratos de DP/BLO de concentração de 5.000 UBE/mL.

A medicação do estudo foi titulada de forma incremental diária, como fase de indução por um período de 5 dias, até a dose de 750 UBE/dia, como manutenção, durante 12 meses. O extrato foi fornecido

pelo fabricante FDA Allergenic Farmacêutica, Rio de Janeiro, Brasil (Tabela 1).

Após inclusão no estudo, os participantes receberam os frascos das vacinas, que foram administradas em casa pelo próprio paciente ou responsável. A cada 21 dias, os pais ou responsáveis pelos participantes retiravam os novos frascos pessoalmente no serviço.

A dose de indução da vacina foi 1 gota sublingual da mistura padronizada em proporções iguais de DP/BLO por cinco dias, seguida de 3 gotas sublinguais diárias por 12 meses. A primeira dose foi administrada por médico no serviço e o paciente aguardava 1 hora em observação.

Em uma série de visitas de acompanhamento e ao final do tratamento (ou na última visita) os seguintes dados foram registrados: alterações no tratamento SLIT (alterações de dose, interrupção precoce, etc.); alterações nos medicamentos para controle dos sintomas; progressão dos sintomas; e qualquer evento adverso. A adesão e satisfação do paciente também foram registradas em cada visita de acompanhamento, na percepção dos médicos. Dados como faltas nas consultas de acompanhamento pré-estabelecidas e atraso para retirada da SLIT foram apontadas como falta de adesão do paciente ao tratamento.

Desfecho primário

O parâmetro primário para avaliação de eficácia foi o escore combinado de sintomas (ES) e uso de medicamentos de resgate (EM), denominado Escore Combinado de Sintomas e Uso de Medicamentos (ECSM), conforme proposto no *position paper* sobre desfechos clínicos com produtos alergênicos publicado pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) em 2014¹⁴. O ECSM foi calculado através da fórmula:

$$\text{ECSM} = \text{ES}/6 (0-3) + \text{EM} (0-3) = 0-6$$

onde: ES (Escore de Sintomas) era o somatório de pontuação de 0 a 3 (ausente, leve, moderado ou severo) de quatro sintomas nasais (coceira, rinorreia, obstrução nasal e espirros) e dois oculares (prurido ocular e lacrimejamento). O máximo de pontuação possível para o ES é 18.

EM (Escore de Medicamentos) foi o somatório dos pontos relacionados ao uso diário de *spray* nasal com corticoide (1 ou 2 aplicações – 1 ou 2 pontos, respectivamente) e loratadina (3 pontos), conforme apresentado na Tabela 2.

A loratadina (10 mg) só foi indicada quando o uso do corticoide nasal não foi suficiente para controlar os sintomas. As informações sobre o uso de medicamen-

Tabela 1

Esquema de tratamento com a SLIT contendo extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) e *Blomia tropicalis* (BLO)

Concentração	Fase	Doses (gotas)	Intervalo	Der p 1 Fase M	Blo t 5 Fase M	Dose (UBE) Fase M
5.000 UBE/mL	I	1 gota	1 x dia por 5 dias	0,6 µg/dia	22,5 ng/dia	750 UBE/dia
	M	3 gotas	1 x dia por 12 meses			
5.000 UBE/mL	I	1 gota	1 x dia por 5 dias	0,6 µg/dia	22,5 ng/dia	750 UBE/dia
	M	3 gotas	1 x dia por 12 meses			

Tabela 2

Recomendação da *Task Force* da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) para padronização de desfechos clínicos utilizados em estudos de eficácia com imunoterapia com alérgenos

A) Escore de sintomas		
Sintomas nasais	(Escore 0-3)	0 – ausência de sintoma 1 – sintoma leve ^a 2 – sintoma moderado ^b 3 – sintoma severo ^c
	Prurido nasal	0-3
	Espirros	0-3
	Coriza	0-3
	Obstrução nasal	0-3
Sintomas conjuntivais	Prurido ocular	0-3
	Lacrimejamento	0-3
(Escore de sintomas diário total - dSS)		0-3 (máximo 18÷6=3)
B) Escore de medicação		
	Corticoide intranasal 1xdia	1 ponto
	Corticoide intranasal 2xdia	2 pontos
	Anti-histamínico oral 1xdia	3 pontos
(Escore de medicamentos diário total - dMS)		0-3 (máximo 3)
C) Escore combinado de sintomas e medicação		
ECSM	dSS (0-3) + dMS (0-3)	0-6

^a Sintoma leve: sinais e sintomas claramente presentes, porém com pouco incômodo, facilmente tolerado.

^b Sintoma moderado: sinais e sintomas causam incômodo que é problemático, mas tolerável.

^c Sintoma severo: sinais e sintomas difíceis de tolerar, provocam interferência com atividades diárias e/ou sono.

Adaptado do EAACI Position Paper, Pfaar et al.¹⁹.

tos foram registradas no cartão para registro diário do uso de medicamentos de resgate.

Para avaliação da segurança, os participantes ou seus responsáveis registraram diariamente o aparecimento ou não de efeitos adversos locais e sistêmicos.

Os resultados de segurança foram avaliados pelo número de pacientes que tiveram quaisquer eventos adversos relacionados ao tratamento (EART) levando à descontinuação do tratamento.

Os eventos adversos (EA) foram avaliados e categorizados de acordo com a definição da Organização Mundial de Alergia (WAO)¹⁵.

EA locais: coceira oral, edema dos lábios ou da língua e náusea/dor de estômago/diarreia.

EA sistêmicos: urticária, exacerbação dos sintomas de rinite e/ou asma, angioedema e hipotensão.

Foram pré-estabelecidas oito visitas de acompanhamento no início do tratamento. Pacientes que tiveram um atraso maior do que 15 dias para visitas e retirada da imunoterapia sublingual, foram excluídos da pesquisa, sendo apontados como falta de adesão do paciente na percepção do médico assistente.

Para análise estatística, as variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequência e proporções. Foi utilizado o teste qui-quadrado para comparação entre proporções. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão, ou mediana e variação.

Para comparação entre as médias foi utilizado o teste *t* de Student, e para comparação das medianas foi utilizado teste de Wilcoxon. Para realização de estatística foi utilizado o *software* Stat Plus versão 5.9.5.0 (Analyst Soft Inc. USA). Para descartar a

hipótese de nulidade foi considerado um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Foram analisados os dados de 20 pacientes com idades entre 4 e 18 anos com diagnóstico de RA moderada grave persistente, induzida por ácaros da poeira doméstica, com sintomas que variaram de 2 a 10 anos duração.

Dados demográficos basais e características clínicas da população de crianças e adolescentes em uso de SLIT estão apresentados na Tabela 3.

Todos os pacientes que apresentavam asma como comorbidade eram sensibilizados por DP e BLO, e todos apresentavam função pulmonar normal.

Os níveis de IgE e eosinofilia após um ano de SLIT não sofreram alterações significativas durante o tratamento ($p = 0,6$).

Houve redução da média do diâmetro médio da pápula de DP após 12 meses. O mesmo ocorreu com a mediana do diâmetro médio de BLO.

Além disso, a puntura com o próprio extrato alérgico também mostrou redução ao final do tratamento (Tabela 3).

O controle da asma foi avaliado em dois momentos, durante este primeiro ano de tratamento, pelo ACT (*Asthma Control Test*) como ferramenta de avaliação de controle. A primeira avaliação se deu na indução (ACT $20,5 \pm 2,1$) e a segunda avaliação com pelo menos seis meses de SLIT (ACT $21,1 \pm 2$). Não houve diferença estatística em comparação aos meses analisados ($p = 0,16$).

Nenhuma morte, choque anafilático ou evento com risco de vida foi relatado durante o estudo.

A Tabela 4 mostra o resumo da segurança. Nenhum EART grave foi relatado neste estudo.

Dez EART ocorreram no grupo estudado ao longo de 12 meses, 5 com sintomas orais ou prurido no local da aplicação, dois tiveram angioedema de lábio, e três agravamento de sintomas alérgicos/exacerbação da asma. A taxa total de EART foi de 15% na indução, 15% no primeiro mês de SLIT, 5%

Tabela 3

Distribuição demográfica dos pacientes do estudo submetidos à imunoterapia com alérgenos sublingual (SLIT)

Características	Pré	Pós	p
Sexo masculino	10 (50%)		
IMC	19,3 \pm 1,5		
Idade de início da SLIT (média em anos)	10,3 \pm 2,8		
Gravidade da rinite MODERADA/GRAVE	20 (100%)		
Duração dos sintomas em anos (mediana / variação)	4 (2-10)		
Asma	20 (100%)		
VEF ₁ (percentual do predito)	109,1 \pm 13,5		
IgE total (média geométrica) em KU/L	493,9	438,8	0,6
Eosinófilos/mm ³ (mediana e variação)	385 (130-1.110)	350 (108-720)	0,6
Média do diâmetro médio da pápula de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (mm)	7 \pm 2,9	4,2 \pm 2,1	0,0002
Mediana do diâmetro médio da pápula de <i>Blomia tropicalis</i> (mm) (variação)	3,7 (3-15)	3 (0-7)	0,0001
Média do diâmetro médio da pápula com extrato de SLIT (mm)	3,8 \pm 1,6	2,7 \pm 1,8	0,02
Média do diâmetro médio da pápula histamina 10 mg/mL (mm)	5,7 \pm 1,7	5,1 \pm 2,1	0,03

Tabela 4

Avaliação dos eventos adversos

Variável	Indução	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses	p
EART local	3 (15%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	0,62
EART sistêmico	0	2 (10%)	0	1 (5%)	0	0,7

EART = efeitos adversos relacionados ao tratamento.

no terceiro mês, 10% no sexto mês, e 5% na última avaliação do grupo que foi realizada com doze meses, respectivamente.

Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos EART entre os meses analisados ($p > 0,05$).

A análise do desfecho primário após um ano de SLIT mostrou que os pacientes apresentaram melhorias significativas no EM, ES e ECSM (Figuras 1, 2 e 3).

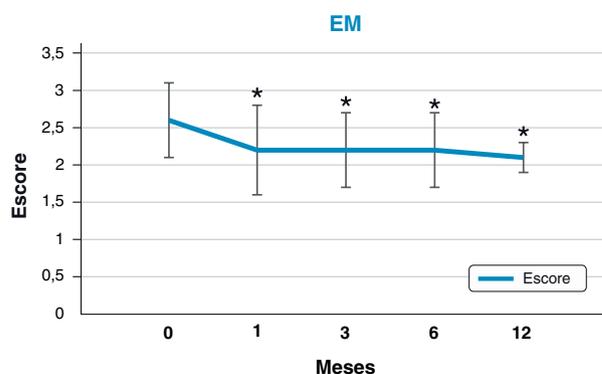
A adesão média ao tratamento nos 12 meses analisados foi superior a 89%, sendo esta percentagem de adesão a esperada para SLIT. O atraso máximo tolerado para as entrevistas ou retirada da medicação foi de 15 dias (Figura 4).

A pontuação da EVA diminuiu desde o início até o final do acompanhamento do grupo ($p < 0,05$) (Figura 5).

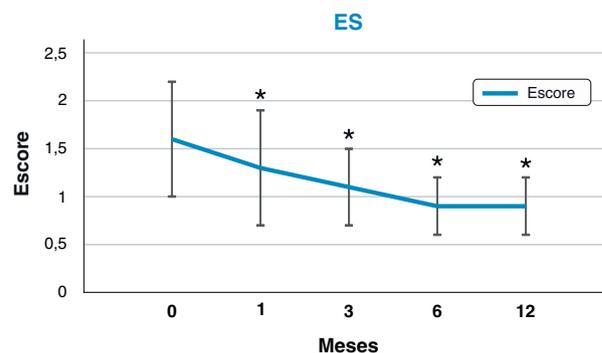
Discussão

A imunoterapia com alérgenos (AIT) é uma opção de tratamento de base imunológica modificadora para alergias mediadas por IgE, como rinoconjuntivite alérgica e asma alérgica. No entanto, os estudos sobre a eficácia em longo prazo da SLIT para RA, especialmente em pacientes pediátricos, ainda permanecem escassos.

Estudos anteriores provaram a eficácia da SLIT no alívio dos sintomas da RA e na diminuição do uso das medicações¹⁶. Pontuação total de sintomas, pontuação total de medicação e escala visual analógica (EVA) foram recomendados como possíveis

**Figura 1**

Comparação dos valores de escore de medicamentos de resgate entre a linha de base e os meses 1, 3, 6 e 12 meses
* $p < 0,05$. Os dados são expressos como média e desvio-padrão.

**Figura 2**

Comparação dos valores de escore de sintomas entre a linha de base e os meses 1, 3, 6 e 12 meses
* $p < 0,05$. Os dados são expressos como média e desvio-padrão.

desfechos para avaliação da eficácia em estudos com SLIT. A maioria das metanálises sobre SLIT em crianças provou sua eficácia na redução da pontuação de sintomas e uso de medicamentos em comparação com grupo de placebo em doenças respiratórias alérgicas¹⁷. No presente estudo, observamos que EM, ES e ECSM tiveram uma diminuição significativa em comparação com o escore basal, comprovando a eficácia da SLIT, o que está de acordo com outros estudos¹⁷, apoiando ainda mais os benefícios clínicos de curto prazo da SLIT para pacientes com RA induzida por ácaros da poeira doméstica.

Apesar de não ter sido empregado na prática como um bom biomarcador de resposta, o diâmetro médio da pápula de DP e BLO reduziu significativamente, mostrando que houve redução rápida da sensibilização alérgica pela SLIT.

A imunoterapia com alérgenos (AIT) tem seus mecanismos de ação incluindo efeitos de dessensibilização muito precoces, modulação das respostas das células T e B e isotipos de anticorpos relacionados, bem como inibição da migração de eosinófilos, basófilos e mastócitos para os tecidos e liberação de seus mediadores²⁵. Na presente pesquisa, o período de 12 meses foi curto para observar essa diminuição, assim é necessário dar abertura a novos trabalhos para corroborar e complementar tal informação.

A IgE específica mostra um aumento precoce e diminui relativamente tarde. Estes eventos ocorrem paralelamente a aumentos de IgG4 que aumentam continuamente enquanto o tratamento continua. Após vários meses, a proporção IgE/IgG4 específica do alérgeno diminui. Após alguns meses, ocorre diminuição dos mastócitos e eosinófilos teciduais e da liberação de seus mediadores e da resposta de fase tardia da pele²⁵.

A SLIT pode induzir EA mais leves, principalmente prurido ou edema da mucosa oral e faringe, enquanto efeitos colaterais graves são raros. No entanto, o relato de EA após imunoterapia é muito heterogêneo na literatura.

O sistema de classificação padronizado pela Organização Mundial de Alergia (WAO) para ambas reações locais após SLIT, ou com sintomas leves de reações sistêmicas, deve ser utilizado em futuros protocolos de estudo de imunoterapia¹⁸. O presente estudo encontrou poucos efeitos adversos locais, e três relatos de efeitos adversos sistêmicos, que não necessitaram de medicações para controle.

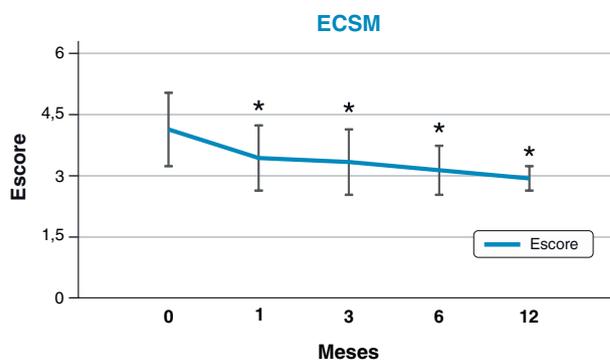


Figura 3

Comparação dos valores de escore combinado de sintomas e medicamentos entre a linha de base e os meses 1, 3, 6 e 12 meses

*p < 0,05. Os dados são expressos como média e desvio-padrão.



Figura 4

Comparação da porcentagem de adesão durante os 12 meses de imunoterapia com alérgenos sublingual (SLIT)

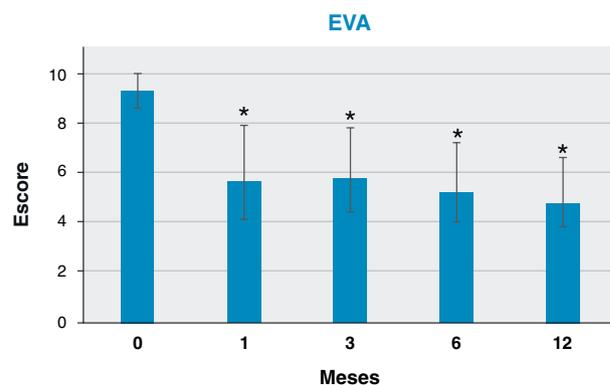


Figura 5

Pontuação de sintomas nasocolares utilizando a escala visual analógica (EVA) em 12 meses

EVA = escala visual analógica.

*Comparado com a pontuação inicial, p < 0,05.

Os dados são expressos como média e desvio-padrão.

A SLIT é autoadministrada e, portanto, muitos efeitos adversos provavelmente não são relatados¹⁹. Neste estudo, as avaliações de sintomas para pacientes pediátricos foram conduzidas por seus responsáveis legais para unificar a avaliação.

A EVA tem sido amplamente utilizada para avaliar a gravidade geral da RA e é recomendada como resultado secundário em estudos SLIT. Del Cuvillo e cols. propuseram um método de classificação que avaliou a gravidade dos pacientes com RA com base nos escores EVA, que também são mencionados em diretriz chinesa para diagnóstico e tratamento de RA^{20,21}. Em um estudo retrospectivo, os pacientes que completaram 3 e 4 anos de duração da SLIT apresentaram uma diminuição significativa do EVA em comparação com aqueles que completaram um curso de SLIT de 2 anos²¹. Nosso estudo não foi controlado com grupo placebo, porém os resultados são consistentes com os dados da literatura na melhoria dos escores de sintomas nasoculares.

Um estudo retrospectivo da vida real realizado por Bahceciler e cols. incluiu 90 crianças submetidas a SLIT, sugerindo que SLIT de curta e longa duração resultou em esquivamento do uso de corticoide inalado (CI) em paciente com asma alérgica²². Embora vários estudos tenham avaliado a eficácia da SLIT na prevenção de CI em pacientes com asma, há escassez de estudos sobre a eficácia da SLIT em pacientes com asma alérgica. Nosso estudo não observou queda significativa dos sintomas nos asmáticos nos dois semestres analisados, embora a RA fosse moderada a grave, a função pulmonar era normal e o ACT não apresentou diferença estatística em comparação aos meses analisados ($p = 0,16$).

No presente estudo os pacientes em uso de SLIT foram acompanhados por 12 meses, porém seu curso de tratamento não se encerrou, tendo planejamento de 3-4 anos, reforçando a importância da SLIT em longo prazo na manutenção de efeitos duradouros. Lin e cols. inscreveram quinhentos indivíduos para receber 1-3 anos de SLIT, revelando que o curso de 3 anos de SLIT em pacientes com RA foi mais eficaz do que 1 ano ou 2 anos²³. Hamada e cols. documentaram uma diminuição significativa na secreção nasal, espirros, sintomas de obstrução nasal e ECSM em pacientes recebendo 4-5 anos de SLIT em comparação com aqueles que recebem SLIT por 1 ano¹⁰, mostrando assim que os desfechos clínicos tendem a ser ainda mais satisfatórios com o curso prolongado da SLIT.

Como a SLIT exige a administração diária do alérgeno durante pelo menos 3 anos para alcançar

a eficácia clínica, a adesão é um grande problema, do ponto de vista dos pacientes, prestadores e pagadores. No entanto, a adesão à SLIT é caracterizada por taxas de descontinuação muito variadas. Com base em estudos controlados e observacionais que forneceram informações de adesão em relação aos diferentes tempos de tratamento, as taxas globais de descontinuação foram aproximadas do primeiro ao terceiro ano de tratamento para SCIT (imunoterapia subcutânea) (22%, 34% e 26%) e SLIT (42%, 29% e 27%)¹⁷. No nosso estudo nenhum paciente descontinuou a SLIT, porém, já demonstraram falha de adesão.

Como conclusão, pelos resultados observados neste estudo, a SLIT deve ser continuada para determinação de desfechos mais amplos, além disso, a pesquisa existente demonstrou consistentemente que SLIT pode alcançar benefícios em curto prazo em pacientes com RA moderada a grave, melhorando os sintomas nasais, reduzindo necessidade de medicamentos e melhoria na qualidade de vida, exibindo um efeito modificador da doença. A SLIT foi bem tolerada por todos os pacientes e não houve eventos de anafilaxia relacionada ao tratamento.

Agradecimentos

À FDA Allergenic Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro, Brasil, pelo apoio à pesquisa.

Referências

1. Brozek JL, Bousquet J, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-8.
2. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(25):1-101.
3. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2005;60(1):4-12.
4. Chong Neto HJ, Rosário CS, Rosário BA, Chong FH, Grasselli EA, Silva FC, et al. Allergic rhinitis in preschool children from southern Brazil. *Allergy.* 2014;69(4):545-7.
5. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):721-67.
6. Devillier P, Fadel R, De Beaumont O. House dust mite sublingual immunotherapy is safe in patients with mild-to-moderate, persistent asthma: a clinical trial. *Allergy.* 2016;71(2):249-57.
7. Carvalho A, Sgnori DJ, Rosário Fº NA. Prevalência do padrão facial em crianças com rinite alérgica persistente. *Orthod SciPract.* 2020;13(51):90-7.

8. Aarestrup FM, Taketomi EA, Santos Galvão CES, Gagete E, Arruda ACNM, Alves GB, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology – ASBAI. *World Allergy Organ J.* 2022;15(10):100697.
9. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
10. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):167-73.
11. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1631-8.
12. Aarestrup FM, Lira GV de AG, Taketomi EA, Gagete E, Rosário Filho NA, Rizzo MC, et al. Brazilian guidelines for allergen immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2023;69(5):e2023D695.
13. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy.* 2011;66(6):740-52.
14. Pfaar O, Kleine-Tebbe J, Hörmann K, Klimek L. Allergen-specific immunotherapy: which outcome measures are useful in monitoring clinical trials? 2011. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(2):289-309.
15. Cardona V, Anstegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
16. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA.* 2013;309(12):1278-88.
17. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
18. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319.
19. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 1993;48(14 Suppl):36-46.
20. Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, Bartra J, Davila I, Ferrer M, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. *Rhinology.* 2017;55(1):34-38.
21. Chen S, Zeng X, Wang L, Chen B, Chen L, Wu S, et al. [Effects of house dust mite sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2015 Aug;50(8):627-31. Chinese.
22. Bahceciler NN, Galip N, Babayigit A. Steroid sparing effect of sublingual immunotherapy: real life study in mono/polisensitized children with asthma. *Immunotherapy.* 2017;9(15):1263-9.
23. Lin Z, Liu Q, Li T, Chen D, Chen D, Xu R. The effects of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis according to duration. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(1):82-7.
24. Hamada S, Kobayashi Y, Sakamoto D, Shimamura A, Kuroda K, Kawachi R, et al. Long-term sublingual immunotherapy provides better effects for patients with Japanese cedar pollinosis. *Auris Nasus Larynx.* 2021;48(4):646-52.
25. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):17.

Conflitos de interesse: este estudo teve o fornecimento gratuito dos extratos para imunoterapia sublingual pela empresa FDA Allergenic Farmacêutica Ltda., e não recebeu pagamento para sua realização.

Correspondência:
Herberto Jose Chong Neto
E-mail: hchong@ufpr.br

Distinctive inflammasome activation in individuals allergic to Hymenoptera venoms

Resposta distintiva do inflamassoma aos venenos de himenópteros em indivíduos alérgicos

Suemy M. Yamada¹, Leonardo O. Mendonça², Bruno Prado Eleuterio¹, Raylane A. G. Cambui¹,
Mariela G. V. Roa¹, Leonardo A. T. Oliveria¹, Paula L. M. Castro², Fabio F. M. Castro²,
A. S. Watanabe², Alessandra Pontillo¹

ABSTRACT

Introduction: Previous studies have shown that different types of venoms, such as those from snakes, arachnids, and Hymenoptera insects, can activate the inflammasome complex, particularly through the NLRP3 receptor, as seen with the honeybee (*Apis mellifera*) venom component melittin. Furthermore, inflammasome activation has been linked to increased susceptibility to hypersensitivity. This study aimed to investigate inflammasome activation in individuals allergic to Hymenoptera venoms based on the hypothesis that allergic individuals may exhibit enhanced inflammasome activity in response to Hymenoptera venoms. **Methods:** Ten allergic individuals and 17 nonallergic healthy adults were recruited. Inflammasome activation was determined by immunofluorescence detection of activated caspase-1 using the FAM-FLICA kit and pyroptosis. Cytokine levels were measured by ELISA. **Results:** Allergic individuals exhibited constitutive inflammasome-derived cytokine release and an exaggerated inflammasome response to honeybee, wasp, and fire ant venoms in monocyte-derived macrophages, as evidenced by elevated interleukin-1 β levels and pyroptosis. **Conclusion:** These findings suggest that, in addition to the immunoglobulin E-mediated response, a proinflammatory profile may also contribute to hypersensitivity to insect venom.

Keywords: Inflammasome allergy, Hymenoptera venom, IL-1 β , pyroptosis, pyrin domain-containing 3 protein NLR family.

RESUMO

Introdução: Estudos anteriores mostraram que diferentes tipos de veneno, como os de cobras, aracnídeos e insetos *Hymenoptera*, podem induzir a ativação do complexo inflamatório, e especificamente do seu receptor NLRP3, como o componente melitina do veneno da abelha (*Apis mellifera*). Além disso, o complexo inflamatório pode aumentar a suscetibilidade à hipersensibilidade. Este estudo teve como objetivo caracterizar a ativação do inflamassoma em indivíduos alérgicos ao veneno de himenópteros a partir da hipótese de que a ativação do inflamassoma pode estar desregulada em indivíduos alérgicos e, portanto, contribuir para o traço alérgico. **Métodos:** Dez indivíduos alérgicos e 17 adultos saudáveis não alérgicos foram recrutados. A ativação do inflamassoma foi medida por imunofluorescência da caspase-1 ativada com o kit FAM-FLICA e pela piroptose. As citocinas foram medidas por ELISA. **Resultados:** Indivíduos alérgicos apresentam uma liberação constitutiva de citocinas derivadas do inflamassoma e uma hiper-resposta do inflamassoma aos venenos de abelha, vespa ou formiga "fire" em macrófagos derivados de monócitos, tanto em termos de liberação de IL-1 β quanto de piroptose. **Conclusão:** Os achados do estudo sugerem que um contexto pró-inflamatório pode influenciar a reação alérgica ao veneno de inseto além da resposta relacionada à IgE.

Descritores: Alergia ao inflamassoma, veneno de Hymenoptera, IL-1 β , piroptose, proteína 3 que contém domínio de pirina da família NLR.

1. Universidade de São Paulo (USP), Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas - São Paulo, SP, Brazil.

2. Universidade de São Paulo (USP), Imunologia Clínica e Alergia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina - São Paulo, SP, Brazil.

Funding statement: This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) under grant number 2021/05420-4.

Introduction

Stings from Hymenoptera insects, such as honeybees, wasps, and fire ants, can trigger allergic reactions or even cause fatal anaphylaxis.¹ Although immunoglobulin E (IgE)-mediated type I hypersensitivity is recognized as a primary immediate reaction, the precise molecular mechanisms triggered by injected venom, as well as the subsequent innate immune response, remain poorly understood.

Previous studies have shown that different types of venom, such as those from snakes, arachnids, and Hymenoptera insects, can activate the inflammasome complex,² particularly through the NLRP3 receptor, as seen with the honeybee (*Apis mellifera*) venom component melittin.³ Moreover, activation of the inflammasome complex may increase susceptibility to hypersensitivity reactions.⁴⁻⁵ The inflammasome-dependent cytokine interleukin (IL)-18 has been associated with the development of allergic disorders,⁶ airway inflammation in asthma,⁷ eosinophilic activity,⁸ and the activation of Th2 cytokines.⁹

Considering these findings and the increasing body of evidence regarding the role of the NLRP3 inflammasome in allergic conditions,^{4-5,10} we hypothesized that allergic individuals may exhibit enhanced inflammasome activity in response to Hymenoptera venom.

Patients and methods

Study participants

All participants, including patients and healthy donors (HDs), provided written informed consent. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional ethics committees (CAEE no. 55881222.0.0000.0068 and no. 52647921.8.0000.5467). We recruited 10 allergic individuals from the Allergy and Clinical Immunology Clinic at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Brazil, and 17 healthy nonallergic adults (HD) from the general community at the Institute of Biomedical Sciences of Universidade de São Paulo, Brazil (Table 1).

In vitro assays and inflammasome analysis

Peripheral blood monocyte-derived macrophages (MDMs) were obtained from volunteers as described elsewhere.¹¹ They were treated with venom extracts

from *Apis mellifera*, *Polybia paulista*, and *Solenopsis invicta*, with or without priming with lipopolysaccharide (*E. coli* O111:B4 strain; Sigma-Aldrich/Merck) for 3 hours. Dose- and time-response are shown in Figure 1. ATP (Sigma-Aldrich/Merck) was added at the end of the stimulation period. MDMs were pretreated with the NLRP3 inhibitor MCC-950 (InvivoGen) when applicable. Inflammasome activation was determined by immunofluorescence staining of activated caspase-1 using the FAM-FLICA kit (Immunochemistry Technologies), alongside measurements of IL-1 β release and pyroptosis.

Cytokine quantification

Cytokine levels were determined using commercial ELISA kits (R&D Systems; Biolegend).

Pyroptosis analysis

Propidium iodide (PI; Thermo Fisher Scientific) uptake was measured using real-time fluorometric analysis (Synergy instrument; BioTek Instruments) or immunofluorescence staining. Lactate dehydrogenase (LDH) release was quantified using a commercial kit (ThermoFisher Scientific). Cleavage of gasdermin D (GSDMD) was assessed via western blot analysis.

Data analysis

The public dataset GSE92866 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE92866>) was reanalyzed using the GEO2R software (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) and the EnrichR platform (<https://maayanlab.cloud/Enrichr/>).

Student's *t*-test or ANOVA was employed to compare two or more groups (or variables). Categorical variables were evaluated using Fisher's exact test, and Spearman's correlation analysis was performed.

Results

Allergic individuals (n=12) from the public database GSE92866 exhibited enrichment of proinflammatory genes and pathways compared with HD (n=12) (Figure 2A-B), suggesting that a proinflammatory profile may contribute to hypersensitivity. Accordingly, allergic patients exhibited significantly elevated plasma levels of IL-6 and IL-18 compared with HD (Figure 2C-D), strongly suggesting constitutive and systemic inflammasome activation in allergic donors.

Table 1

Clinical data from Hymenoptera allergic patients

ID	Sex (F/M)	Age (years)	Insect	Atopy	Degree of anaphylaxis	Total serum IgE (UI/mL)	Allergic crisis at sampling
1	M	42	<i>Apis mellifera</i>	None	–	9	No
2	M	33	<i>Apis mellifera</i>	Allergic rhinitis	III	387	No
3	M	46	<i>Apis mellifera</i>	Allergic rhinitis	IV	N/A	No
4	F	40	<i>Apis mellifera</i>	Food allergy	III	N/A	Yes
5	M	30	<i>Polybia paulista</i>	None	IV	N/A	No
6	M	54	<i>Polybia paulista</i>	Asthma	III	116	No
7	M	10	<i>Solenopsis invicta</i>	Allergic rhinitis, asthma, and atopic dermatitis	III	1563	Yes
8	F	23	<i>Solenopsis invicta</i>	Allergic rhinitis	III	87.7	Yes
9	M	5	<i>Solenopsis invicta</i>	Allergic rhinitis, asthma, and food allergy	III	519	No
10	M	13	<i>Solenopsis invicta</i>	Allergic rhinitis, asthma, and atopic dermatitis	III	1832	No

IgE = immunoglobulin E; M = male; F = female; N/A = not available.

Clinical data obtained at the Ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica from Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

In vitro assays showed that insect venoms induced rapid and pronounced release of IL-1 β (Figure 2E-G), but not IL18 (undetectable), and tumor necrosis factor (TNF) (Figure 2H-J) in MDMs from HD and allergic donors. IL-1 β , but not TNF, was significantly elevated in allergic individuals compared with HD (Figure 2H-J). Honeybee venom caused the most severe membrane damage in MDMs, occurring more rapidly

in allergic donors than HD (Figure 2K-P). Wasp and fire ant venoms caused moderate damage in MDMs, which was also more pronounced in allergic donors than HD.

These findings suggest venom-associated inflammasome activation, as supported by the correlation between IL-1 β levels and PI uptake (Figure 3A). The venoms rapidly activated caspase-1,

leading to loss of membrane permeability (Figure 3B-C), indicative of pyroptosis. Western blot analysis revealed that ant and wasp venoms, but not honeybee venom, enhanced cleavage of GSDMD (Figure 3D-E). LDH release was elevated in all venom-treated MDM

cultures (Figure 3F). The NLRP3 inhibitor MCC-950 significantly reduced IL-1 β levels and PI uptake induced by all venoms, underscoring the central role of NLRP3 inflammasome activation in response to Hymenoptera venoms (Figure 3G-H).

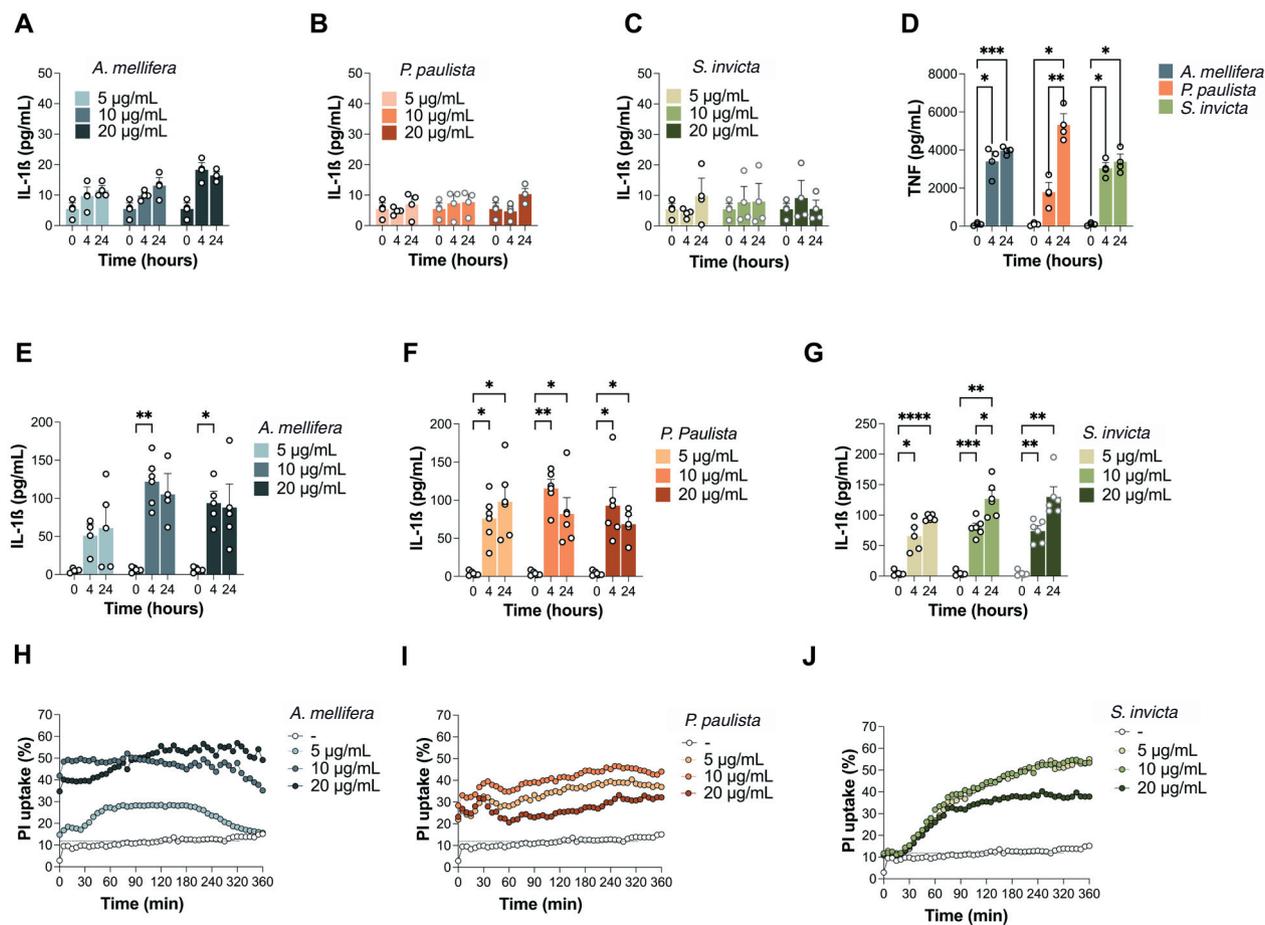


Figure 1
Standardization of stimulation time and concentration of Hymenoptera venoms

Monocyte-derived macrophages (MDMs) from healthy donors (8×10^4 cells) were stimulated for 4 or 24 hours with 5, 10, and 20 μ g/mL of venom extracts from (A) *Apis mellifera* (n=6), (B) *Polybia paulista* (n=5), and (C) *Solenopsis invicta* (n=6) without lipopolysaccharide priming. Interleukin (IL)-1 β levels were measured by ELISA. MDMs (8×10^4 cells) were also stimulated for 1, 4, or 24 hours with 5, 10, and 20 μ g/mL of venom extracts from (E) *Apis mellifera* (n=6), (F) *Polybia paulista* (n=5), and (G) *Solenopsis invicta* (n = 6) after priming with lipopolysaccharide (1 μ g/mL) for 3 hours. IL-1 β levels were measured by ELISA. (D) Tumor necrosis factor (TNF) concentrations were determined by ELISA in the supernatants of MDMs stimulated with 10 μ g/mL of each venom for 1 and 4 hours. For propidium iodide (PI) uptake, approximately 2.5×10^4 MDMs were stimulated with 5, 10, and 20 μ g/mL of venom extracts from (H) *Apis mellifera* (n=4), (I) *Polybia paulista* (n=4), and (J) *Solenopsis invicta* (n=4) for 4 hours. 2.5 μ g/mL of PI per well was added before the start of real-time fluorometric readings. The kinetics of PI incorporation are reported. Two-way ANOVA, followed by multiple post-test comparisons, was applied to compare cytokine production between the 3 experiments. Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

ns= nonsignificant; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$.

Discussion

Understanding and managing the immune response to Hymenoptera venom allergy is crucial for at-risk individuals. While Th2 response and IgE production typically characterize type-1 hypersensitivity reactions, our findings suggest that atopic individuals

also exhibit enhanced inflammasome activation, even during asymptomatic periods. This aligns with other medical hypothesis⁶⁻⁸ and previous genetic studies that have associated NLRP3 activation with type-1 hypersensitivity, such as aspirin and food allergies and asthma.^{4-5,10}

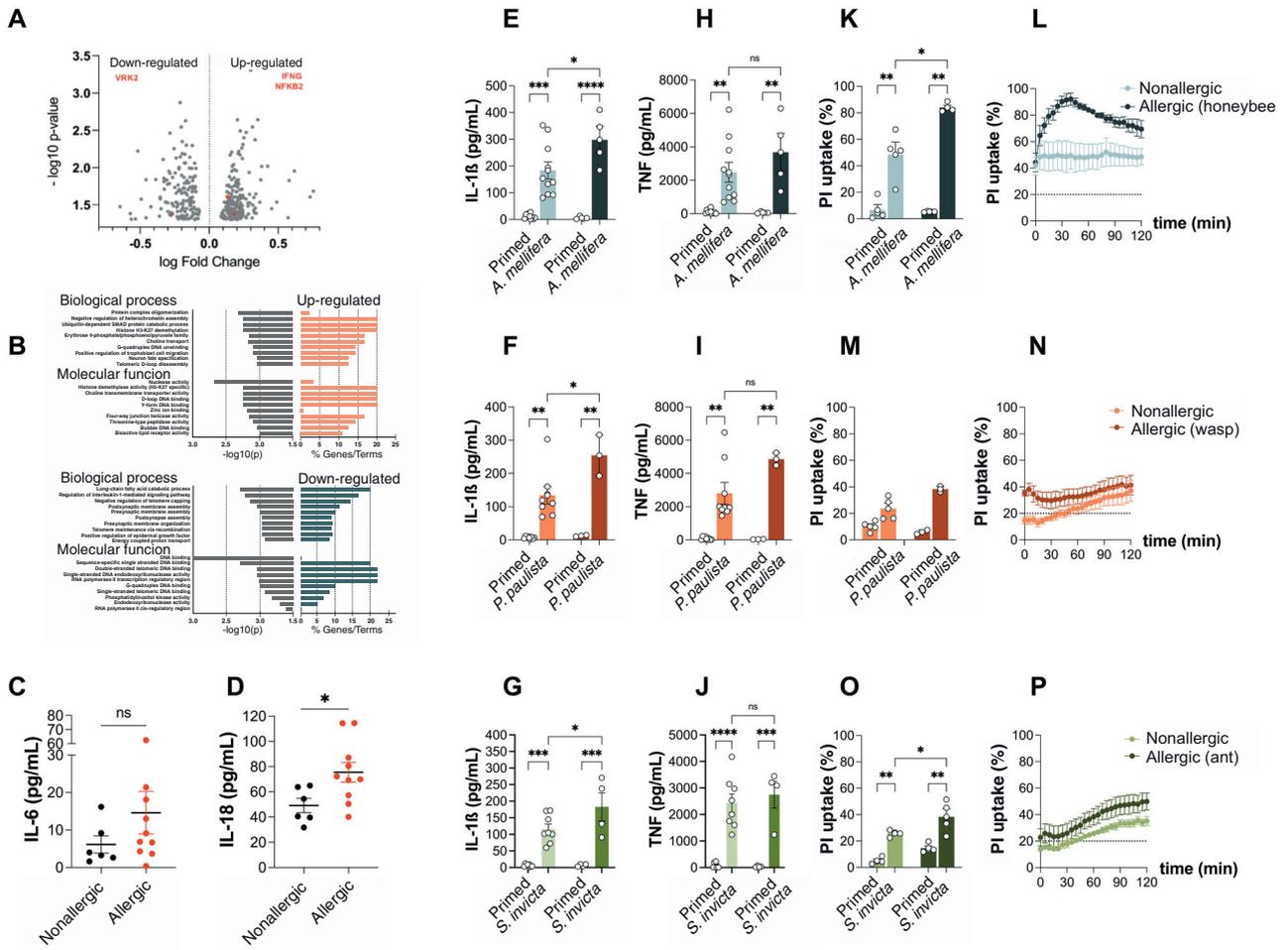


Figure 2
Inflammasome activation by Hymenoptera venoms in allergic and nonallergic donors

(A-B) Reanalysis of the GSE92866 database. (A) Differentially expressed genes (DEGs) between allergic patients and nonallergic individuals are shown in a volcano plot. Genes with fold change (FC) > 1.5 and p < 0.05 were considered DEGs. DEGs of interest are depicted in red. (B) Gene ontology enrichment analysis identified gene sets characteristic of allergic patients. Up-regulated pathways are shown in the upper graph, while down-regulated pathways are shown in the bottom graph. (C-D) Plasma concentrations of interleukin (IL)-6 and IL-18 were measured by ELISA in allergic (n=10) and nonallergic (n=17) donors. Monocyte-derived macrophages (MDMs) from allergic (n=10) and nonallergic (n=17) donors were primed with lipopolysaccharide (1 µg/mL) for 3 hours and then treated with *Apis mellifera*, *Polybia paulista*, and *Solenopsis invicta* venoms (10 µg/mL) for 4 hours. IL-1β (E-G) and tumor necrosis factor (TNF) (H-J) release was measured in MDM supernatants from both groups by ELISA. Propidium iodide (PI) uptake was measured over 120 minutes after venom treatment, with the percentage of PI-positive cells reported at 60 minutes (K, M, O) and throughout 120 minutes in real-time (L, N, P).

Two-way ANOVA, followed by multiple post-test comparisons, was applied to compare cytokine production and PI uptake between the 3 experiments. Differences were considered statistically significant when p < 0.05.

ns = nonsignificant; * = p < 0.05; ** = p < 0.01; *** = p < 0.001; **** = p < 0.0001.

Venoms from several Hymenoptera insects, including wasps and ants in addition to honeybees,³ lead to inflammasome activation and may serve as initial triggers for the development of type-1 hypersensitivity. Ant and wasp venoms, but not

honeybee venom, significantly enhanced cleavage of GSDMD, which is in agreement with earlier studies on honeybee venom.³ This suggests that distinct molecular mechanisms underlie venom-induced inflammasome activation.

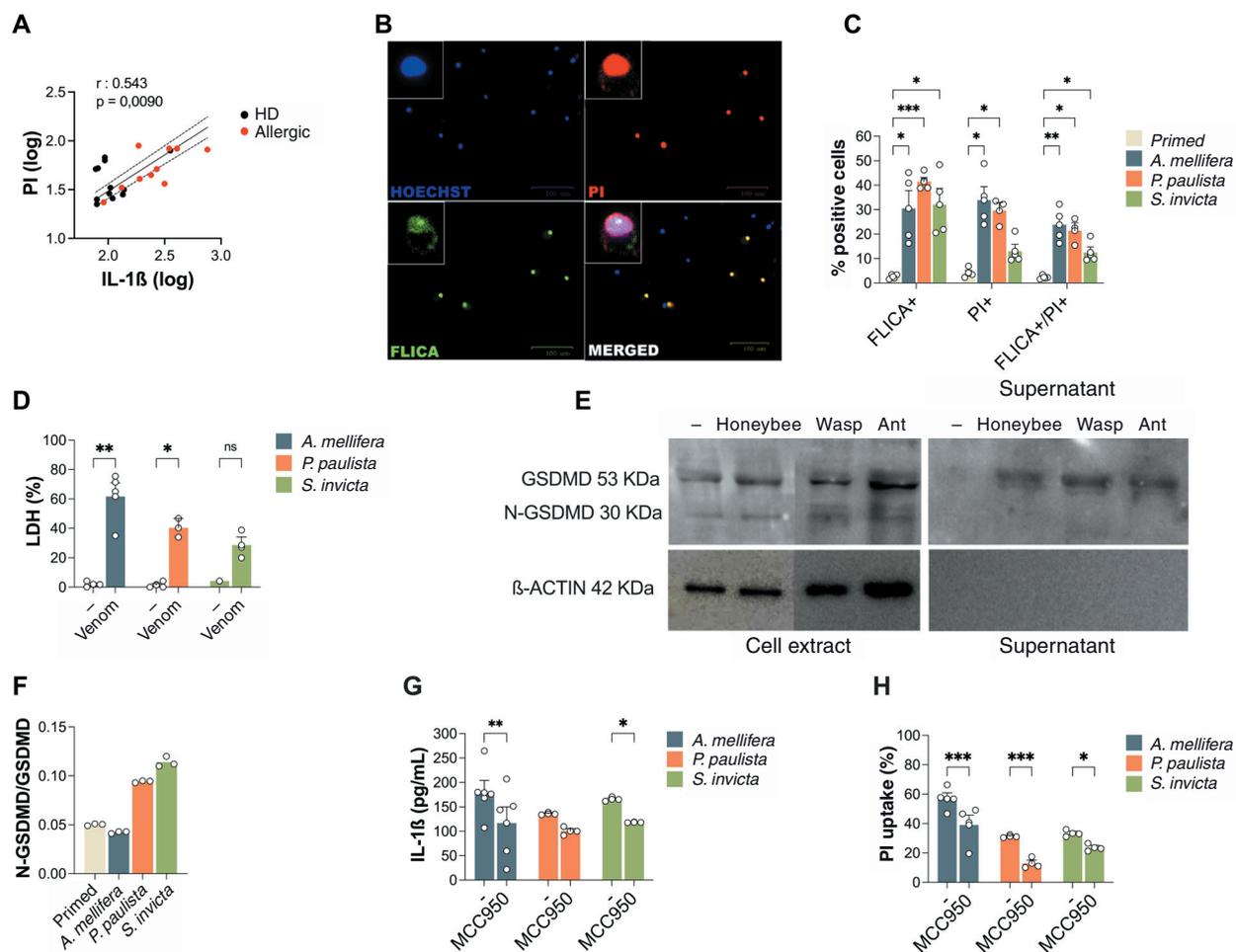


Figure 3
Hymenoptera venoms activate the inflammasome complex and promote pyroptosis

Monocyte-derived macrophages (MDMs) from healthy donors ($n=10$) were primed with lipopolysaccharide ($1 \mu\text{g/mL}$) for 3 hours and then treated with *Apis mellifera*, *Polybia paulista*, and *Solenopsis invicta* venoms ($10 \mu\text{g/mL}$) for 4 hours. Activation of caspase-1 was assessed using the FAM-FLICA kit. Interleukin (IL)-1 β and lactate dehydrogenase (LDH) release was measured in the supernatants, and propidium iodide (PI) uptake was measured after 60 minutes of venom treatment. Cells were lysed for western blot analysis. (A) Correlation analysis was performed between IL-1 β levels and PI uptake in venom-treated MDMs, with Spearman's r and p -values reported. (B) Immunofluorescence images ($100\times$ magnification) show active caspase-1-positive (green) and PI-positive (red) cells, with nuclei stained using Hoechst (blue) in untreated and wasp venom-treated MDMs. (C) Total counts of MDMs positive for activated caspase-1 and PI in 3 fields/experiments for each venom are reported. (D) LDH release was measured using the LDH Activity Assay Kit (ThermoFisher Scientific) and expressed as the percentage of Triton-X100 lysed cells. (E) A representative western blot shows GSDMD cleavage (55 kDa) into N-GSDMD (33 kDa), with β -actin as the loading control. (F) Data from 3 western blots are reported as mean fluorescence intensity (MFI) for GSDMD and N-GSDMD, normalized to β -actin MFI. MDMs from healthy donors ($n=10$) were primed with lipopolysaccharide ($1 \mu\text{g/mL}$) for 3 hours, then treated with the NLRP3 inhibitor MCC-950 ($10 \mu\text{M}$) before exposure to the venoms ($10 \mu\text{g/mL}$) for 4 hours. (G) IL-1 β release was measured in cell supernatants, while (H) propidium iodide (PI) uptake was measured after 60 minutes of venom treatment. (F) Two-way ANOVA, followed by multiple post-test comparisons, was applied to compare cytokine production and PI uptake. Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

ns = nonsignificant; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; **** = $p < 0.0001$.

Honeybee and wasp venoms contain at least 2 compounds known to trigger NLRP3 activation, phospholipase A2² and hyaluronidases,¹² along with bee melittin.³ Ant venom consists of water-soluble hyaluronidases and phospholipases, as well as water-insoluble alkaloids that have cytotoxic and hemolytic properties,^{2,12} which may activate NLRP3 via cell membrane damage.

Conclusions

Although further mechanistic studies are necessary, our findings provide novel insights into the role of inflammasome activation in atopic individuals. In addition to the classical Th2-related cytokines, our results suggest that proinflammatory markers may help in the characterization of type-1 hypersensitivity. These results strongly support the involvement of the NLRP3 inflammasome in allergic disease and indicate that specific NLRP3 inflammasome inhibitors may be potential therapeutic targets for allergic diseases.

Acknowledgments

We would like to thank the Allergy and Clinical Immunology Clinic at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo for assisting with patient blood collection and our colleagues at the Laboratory of Transplant Immunology and the Laboratory of Experimental Immunology of the Department of Immunology at Universidade de São Paulo (ICB/USP) for providing equipment and technical support.

References

1. Brown TC, Tankersley MS. The sting of the honeybee: an allergic perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 Dec;107(6):463-70; quiz 471.
2. Palm NW, Medzhitov R. Role of the inflammasome in defense against venoms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Jan 29;110(5):1809-14. doi: 10.1073/pnas.1221476110.
3. Martín-Sánchez F, Martínez-García JJ, Muñoz-García M, Martínez-Villanueva M, Noguera-Velasco JA, Andreu D, et al. Lytic cell death induced by melittin bypasses pyroptosis but induces NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β release. *Cell Death Dis.* 2017 Aug 10;8(8):e2984. doi: 10.1038/cddis.2017.390.
4. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, et al. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct;124(4):779-85.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.044.
5. Queiroz GA, da Silva RR, Pires AO, Costa RDS, Alcântara-Neves NM, da Silva TM, et al. New variants in NLRP3 inflammasome genes increase risk for asthma and *Blomia tropicalis*-induced allergy in a Brazilian population. *Cytokine X.* 2020 Sep;2(3):100032. doi: 10.1016/j.cytokx.2020.100032.
6. Nakanishi K, Tsutsui H, Yoshimoto T. Importance of IL-18-induced super Th1 cells for the development of allergic inflammation. *Allergol Int.* 2010 Jun;59(2):137-41. doi: 10.2332/allergoint.10-RAI-0208.
7. Kuroda-Morimoto M, Tanaka H, Hayashi N, Nakahira M, Imai Y, Imamura M, et al. Contribution of IL-18 to eosinophilic airway inflammation induced by immunization and challenge with *Staphylococcus aureus* proteins. *Int Immunol.* 2010 Jul;22(7):561-70. doi: 10.1093/intimm/dxq040.
8. Kandikattu HK, Upparahalli Venkateshaiah S, Mishra A. Synergy of Interleukin (IL)-5 and IL-18 in eosinophil mediated pathogenesis of allergic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019 Jun;47:83-98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.05.003.
9. Kroeger KM, Sullivan BM, Locksley RM. IL-18 and IL-33 elicit Th2 cytokines from basophils via a MyD88- and p38alpha-dependent pathway. *J Leukoc Biol.* 2009 Oct;86(4):769-78. doi: 10.1189/jlb.0708452.
10. Bruchard M, Rebé C, Derangère V, Togbé D, Ryffel B, Boidot R, et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. *Nat Immunol.* 2015 Aug;16(8):859-70. doi: 10.1038/ni.3202.
11. Souza De Lima D, Bomfim CCB, Leal VNC, Reis EC, Soares JLS, Fernandes FP, et al. Combining Host Genetics and Functional Analysis to Depict Inflammasome Contribution in Tuberculosis Susceptibility and Outcome in Endemic Areas. *Front Immunol.* 2020 Oct 21;11:550624. doi: 10.3389/fimmu.2020.550624.
12. Fitzgerald KT, Flood AA. Hymenoptera stings. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2006 Nov;21(4):194-204. doi: 10.1053/j.ctsap.2006.10.002.

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

Corresponding author:
Alessandra Pontillo
E-mail: alepontillo@usp.br



Chronic spontaneous urticaria: correlation of basophil counts with disease control and response to anti-IgE therapy

Urticária crônica espontânea: correlação dos valores de basófilos com o controle da doença e a resposta à terapêutica anti-IgE

Helena Pereira¹, João Lopes¹, Isabel Carrapatoso¹, Ana Todo-Bom¹

ABSTRACT

This retrospective study aimed to investigate the relationship between peripheral blood basophil counts and response to treatment with omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU). Most patients included in the study had a normal basophil count, but a significant correlation was found between a low basophil count and daily use of antihistamines still required to control symptoms. This suggests the potential utility of basophil count as a prognostic marker of response to anti-IgE monoclonal antibody therapy in CSU.

Keywords: Urticaria, basophils, biomarkers, omalizumab.

RESUMO

Este estudo retrospectivo procurou investigar a relação entre os níveis de basófilos periféricos em doentes com urticária crônica espontânea (UCE) em tratamento com omalizumab e a sua resposta terapêutica. Dos pacientes incluídos, a maioria apresentou níveis normais de basófilos, mas uma correlação significativa foi encontrada entre valores baixos de basófilos e o uso diário de anti-histamínicos ainda necessários para controle sintomático, colocando a hipótese da potencial utilidade destes como marcador prognóstico na UCE na resposta à terapêutica monoclonal anti-IgE.

Descritores: Urticária, basófilos, biomarcadores, omalizumab.

Introduction

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is characterized by the presence of wheals with or without angioedema, which occur daily or almost daily for more than 6 weeks.¹ Mechanisms that have a probable role in the pathogenesis of CSU include autoimmunity, autoallergy, complement pathway, coagulation pathway, and chronic infections.²⁻⁴ Despite the known prevalence and impact of CSU on patients' quality of life, this condition remains poorly understood, making effective management a clinical challenge.²

The underlying pathogenesis of CSU has been predominantly centered on the activation of skin mast cells through multiple potential mechanisms.¹ Although CSU is not triggered by specific environmental allergens, IgE antibodies play a role in sensitizing mast cells and basophils to respond to endogenous and exogenous stimuli. Autoantibodies directed against self-antigens, such as IgE or IgE receptors, may be involved in the activation of mast cells and basophils in CSU.^{2,5} It is widely accepted that mast cells become activated and subsequently release mediators, such

1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Imunoalergologia - Coimbra, Coimbra, Portugal.

Submitted: May 6 2024, accepted June 30 2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):146-50.

as histamine, that elicit symptoms of itching, induce vasodilation, and recruit other immune cells to lesional skin sites.² Growing evidence suggests the involvement of IgE and IgE receptor (FcεRI) activation in the pathophysiology of CSU, as demonstrated by the efficacy of monoclonal IgG anti-IgE antibodies in mitigating or resolving skin symptoms. Updated guidelines currently recommend omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, for patients with CSU refractory to the maximum daily dose of antihistamines for more than 4 weeks.¹

There is a keen interest in further elucidating the role of IgE-bearing cells in the manifestation of CSU, including mast cells and basophils. The exact contributions of basophils to disease are currently being explored owing to improvements in tools to isolate roles for basophils.

Basophils can produce histamine, leukotrienes, C4, and cytokines such as interleukin (IL)-4, IL-13, and IL-31 in response to IgE receptor activation.^{5,6} However, the role of basophils in CSU extends beyond that of mere effector cells; accumulating evidence suggests their involvement in orchestrating the chronicity of the disease.⁷ Basophils exhibit plasticity in their phenotypic and functional profiles, with studies demonstrating their ability to sustain mast cell activation and to promote T-cell polarization toward a Th2 cytokine profile, perpetuating the inflammatory cascade underlying CSU.^{5,8,9}

Therefore, we aimed to evaluate peripheral blood basophil counts in a cohort of patients with CSU receiving anti-IgE monoclonal antibody therapy and to investigate a possible correlation of basophil counts with disease control and response to anti-IgE therapy.

Methods

Study design

This single-center retrospective observational study was conducted in the Allergy and Clinical Immunology Department of a tertiary care hospital. All adult and pediatric patients receiving anti-IgE monoclonal antibody therapy for CSU for at least 12 months were included.

This paper was written considering ethical and legal principles and in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

Outcomes

The following outcome measures were assessed:

- Pretreatment serum basophil counts and other serological markers (eosinophils, C3, C4, total IgE levels) in all patients with CSU receiving anti-IgE monoclonal antibody therapy.
- Correlation of basophil counts with response to anti-IgE treatment (omalizumab) using control scores – Urticaria Control Test (UCT) and Weekly Urticaria Activity Score (UAS7) – and with disease control based on need for medication other than omalizumab.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS, version 27.0. The Kolmogorov-Smirnov test was used to analyze continuous variables. The chi-square test (χ^2) and Mann-Whitney U test were used to determine differences in the distribution of nominal and continuous variables, respectively. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Results

A total of 26 patients were included, with a median age of 38.7 years (SD, 15.8; range 10-66 years). Most participants were female (76.9%). The median age at symptom onset was 24.8 years, and the mean (SD) duration of omalizumab treatment was 20.36 (10.54) months.

Angioedema occurred in 30.8% of patients, and the most common sites of involvement were the face (15.4%), lips and/or tongue (8.7%), upper or lower extremities (4.3%), and genitals (2.4%).

In our cohort of 26 patients with CSU, a subset still requires pharmacological intervention for symptom control. Currently, 11 patients (42.3%) are on standard anti-IgE treatment alone (ranging from every 4 weeks to every 8 weeks) and 15 (57.7%) need at least 1 antihistamine daily (median of 2.6 antihistamines daily). Four patients (15.4%) are receiving oral corticosteroids, while 2 patients (7.7%) are still maintained on cyclosporine therapy at a maximum dose of 3 mg/kg. More than one-third of patients (34.6%) had been on immunosuppressive therapy (cyclosporine or daily oral corticosteroids) before starting omalizumab treatment.

Five patients had concomitant inducible urticaria: 2 (7.7%) had delayed pressure urticaria, 2 (7.7%) had symptomatic dermatographism, and 1 (3.8%) had cholinergic urticaria.

Allergic rhinitis was the most common atopic comorbidity, affecting 10 patients (38.5%), followed by asthma in 6 patients (23.1%) and food allergies in 3 patients (11.5%).

Before treatment, 16 patients (61.5%) had a normal peripheral blood basophil count, 9 (34.6%) had a decreased basophil count, and 1 (3.8%) had an increased basophil count. Results are displayed in Table 1.

Basophil counts were slightly associated with IgE levels ($p=0.049$, $r=0.13$). No association was found between basophil counts and eosinophils, C3, C4,

Table 1

Patients' characteristics, laboratory values, and disease control scores

Pretreatment anti-IgE therapy basophil count	Normal	Decreased	Increased	p-value	Spearman coefficient, r
Patients (n)	16	9	1		
Sex (n)					
Female	12	7	1	0.312	0.15
Age, years					
Median (IQR)	39 (15-67)	34 (5-13)	23	0.971	-0.53
Angioedema (n)	5	2	1	0.457	0.48
Total IgE (kU/L)					
Median (IQR)	226 (66-983)	169 (91-630)	62	0.049*	0.13
Eosinophils (cells/ μ L)					
Median (IQR)	87.3 (25-620)	56.2 (15-520)	45	0.691	-0.03
C3 (mg/dL)					
Median (IQR)	122 (85-175)	113 (77-168)	111	0.125	-0.32
C4 (mg/dL)					
Median (IQR)	32 (22-45)	31 (18-41)	40	0.091	0.22
Atopy					
Asthma (n)	3	3	1	0.211	
Rhinitis (n)	5	5	0	0.394	
Food allergy (n)	2	0	0	0.934	
Daily antihistamines (n)	2 (0-4)	3 (0-4)	1	0.025*	0.837
UAS7 score					
Median (IQR)	7.1 (0-19)	5.4 (2-17)	5	0.670	0.32
UCT score					
Median (IQR)	14.3 (10-16)	14.7 (11-16)	14	0.521	0.07

UAS7 = Weekly Urticaria Activity Score; UCT = Urticaria Control Test.

* Statistical significance ($p<0.05$).

duration of anti-IgE therapy, or the latest patients' UAS7 and UCT scores (disease control).

Regarding atopy, there was no statistically significant association between pretreatment basophil counts and presence or severity of atopic comorbidities.

A statistically significant association was found between pretreatment peripheral blood basophil counts and the daily number of antihistamines still taken by the patients ($p=0.025$, $r=0.837$).

Discussion

The results showed that most patients (61.5%) had a normal peripheral blood basophil count before omalizumab treatment, whereas 34.6% had a decreased basophil count; only 1 patient had an increased pretreatment basophil count.

There was no significant association between basophil counts and other laboratory parameters such as eosinophils, C3, C4, duration of anti-IgE therapy, or disease control scores (UAS7 and UCT). Furthermore, basophil counts were not significantly associated with the presence or severity of atopic comorbidities, but they were slightly associated with IgE levels ($p=0.049$, $r=0.13$). However, an intriguing finding emerged from this study in that peripheral blood basophil counts were significantly associated with the daily number of antihistamines required to achieve disease control while on omalizumab treatment, where higher basophil counts correlated with greater reliance on antihistamines for symptom management. Alongside a strong correlation ($r=0.837$), these results underscore the potential utility of basophil count as a prognostic marker of treatment response and disease severity in CSU.

Decreased blood basophil counts have been correlated with increased symptoms of itching and hives in a subset of patients with CSU and antihistamine resistance.^{10,11} A longitudinal study of patients with CSU with repeated basophil and clinical symptom evaluations demonstrated that interval increases in circulating basophil numbers were correlated with reductions in patient-reported CSU symptoms as measured by control scores.¹²

In a large-scale study, blood samples from patients with antihistamine-refractory CSU enrolled in omalizumab phase III trials were examined at baseline and after 12 weeks of therapy. An omalizumab dose-

dependent improvement in clinical symptoms was observed that was mirrored by a similar pattern of increase in blood basophil counts.¹³

Recently, the use of antihistamine therapy has been reported to increase basophil numbers following symptom improvement.¹⁴ These studies support that improvement in skin symptoms is associated with reduced basophil migration to the skin and increased circulating basophil numbers, which may serve as a potential biomeasure of clinical improvement.

Study limitations

Despite its contributions, this study has several limitations that warrant consideration. Firstly, the relatively small sample size may limit the generalizability of the findings and increase the risk of type II errors. Additionally, the retrospective nature of the study design and reliance on pre-existing patient data may introduce biases and confounding factors that could impact the validity of the results. Furthermore, the study's focus on peripheral blood basophil counts overlooks the functional aspects of basophil activation and degranulation, which could provide deeper insights into their role in CSU pathogenesis and treatment response. Lastly, the cross-sectional design of the study precludes the establishment of causality and warrants further longitudinal investigations to validate the observed associations.

Conclusion

While the study did not find a direct correlation between basophil counts and disease control or response to anti-IgE monoclonal antibody therapy in patients with CSU, it identified a significant association between basophil counts and daily requirement of antihistamines while still on omalizumab. This highlights the potential of peripheral blood basophil count as a predictive marker for treatment response and disease severity in CSU. Further research is warranted to elucidate the mechanistic underpinnings of this association and validate its clinical utility in larger cohorts of patients with CSU. Ultimately, understanding the role of basophils in CSU pathogenesis and treatment response may pave the way for personalized treatment approaches and improved outcomes for patients with this condition.

References

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, 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.
2. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
3. Zhu H, Liang B, Li R, Li J, Lin L, Ma S, et al. Activation of coagulation, anti-coagulation, fibrinolysis and the complement system in patients with urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31:43-50.
4. Di Campi C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1226-9.
5. Schroeder JT. Basophils beyond effector cells of allergic inflammation. *Adv Immunol*. 2009;101:123e61.
6. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rudrich U, Eiz-Vesper B, Haas H, et al. Human basophils are a source of - and are differentially activated by - IL-31. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:499e508.
7. Fok, JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2001;76(10):2965-81.
8. Oda Y, Fukunaga A, Washio K, Imamura S, Hatakeyama M, Ogura K, et al. Low Responsiveness of Basophils via FcεRI Reflects Disease Activity in Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Nov-Dec;7(8):2835-2844.e7.
9. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, Cugno M, Kulthanan K, Yanase Y, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2195-208.
10. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:337e41.
11. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:460e6.
12. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015;70:601e3.
13. Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, Hulter HN, Rosen K, Sterba PM, et al. Effect of omalizumab on blood basophil counts in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol*. 2017;137:958e61.
14. Kishimoto I, Ma N, Takimoto-Ito R, Nakashima C, Otsuka A, Walls AF, et al. Decreased peripheral basophil counts in urticaria and mouse model of oxazolone-induced hypersensitivity, the latter suggesting basopenia reflecting migration to skin. *Front Immunol*. 2022;13:1014924.

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

Corresponding author:
 Helena Pereira
 E-mail: helenapereira089@gmail.com



Uso do icatibanto em gestante com AEH-FXII: relato de caso

Icatibant in a pregnant woman with HAE-FXII: a case report

Caroline Rosa Emergente Coutinho¹, Daniel Carlos Santos Macedo¹,
Erika P. Souza¹, Larissa Oliveira F. Silva Lima¹, Adriana Santos Moreno²,
Marina M. Dias², Luisa Karla Arruda², Eli Mansour¹

RESUMO

O angioedema hereditário (AEH) por variantes patogênicas no gene que codifica o Fator XII da coagulação (AEHFXII) é o tipo mais comum de AEH com inibidor de C1 normal (AEH-nC1INH). O AEH-FXII é altamente influenciado pela exposição ao estrogênio. Pacientes com esta condição tendem a ter piora do angioedema em períodos de elevação deste hormônio, como na gestação. Atualmente, não há tratamentos específicos aprovados para o manejo do AEH-FXII, e durante a gravidez o tratamento pode ser ainda mais desafiador, visto que os medicamentos recomendados como primeira linha nem sempre estão disponíveis. Neste relato, descrevemos o caso de uma gestante portadora de AEH-FXII que recebeu icatibanto em dose única durante crise de angioedema de vias aéreas superiores no terceiro trimestre, com desfecho favorável para a paciente e para o feto.

Descritores: Angioedema hereditário, antagonistas de receptor B2 da bradicinina, gravidez, fator XII.

ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE) due to pathogenic variants in the factor XII gene (HAE-FXII) is the most common type of HAE with normal C1 inhibitor (HAE-nC1INH). HAE-FXII is highly influenced by estrogen exposure. Patients with this condition tend to experience worsening of angioedema-related symptoms during periods of elevated estrogen, such as pregnancy. Currently, there is no approved treatment for HAE-FXII, and during pregnancy management can be even more challenging, since first-line drugs are not always available. We report the case of a pregnant woman with HAE-FXII who received a single dose of icatibant during an upper airway angioedema attack in the third trimester, with a favorable outcome for the patient and fetus.

Keywords: Hereditary angioedema, bradykinin B2 receptor antagonists, pregnancy, factor XII.

Introdução

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara, de herança autossômica dominante, que se manifesta por crises recorrentes e imprevisíveis de angioedema (AE) em subcutâneo e mucosas. O acometimento do trato gastrointestinal resulta em crises de dor abdominal intensa e potenciais intervenções cirúrgicas desnecessárias. A morte por

asfixia devido a edema de vias aéreas superiores é o evento mais temido, e mais de 60% dos pacientes com AEH relatam ao menos um evento de AE de laringe. Variantes em SERPING1, o gene que codifica o Inibidor de C1 (C1-INH) resultam no AEH com deficiência do C1-INH (AEH-C1INH) que pode ser do tipo 1, quando ocorre deficiência quantitativa do

1. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas - Campinas, SP, Brasil.
2. Universidade de São Paulo, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Submetido em: 25/04/2024, aceito em: 30/06/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):151-5.

C1-INH, ou do tipo 2, quando o defeito do C1-INH é funcional. AEH com C1-INH normal (AEH-nC1INH) está associado a variantes em outros genes, com sete tipos descritos atualmente. Em uma proporção de pacientes com AEH, nenhum defeito genético foi identificado, portanto parte dos portadores tem causa desconhecida. O AEH-nC1INH é considerado mais raro que o AEH-C1INH, sendo a causa mais comum a presença de variantes no gene *F12*. O AEH-FXII também tem herança autossômica dominante¹⁻³.

O C1-INH inibe, em diferentes pontos, os sistemas de contato e calicreína-cininas. A ausência ou disfunção deste inibidor resulta num sistema em cascatas de ativação desinibida e a liberação final de bradicinina (BK). A liberação da BK resulta no aumento da permeabilidade vascular e no AE, pela sua ligação ao seu receptor B2 (BDKRB2). A ativação dos sistemas de contato e calicreína-cininas é iniciada com a conversão do FXII na sua forma ativa, FXIIa. O FXIIa cliva a pré-calicreína em calicreína e esta induz a liberação da BK a partir do cininogênio de alto peso molecular. No AEH-FXII, o FXII está mais sensível à ativação pela plasmina. Além do AEH-FXII, outras formas de AEH-nC1INH também são mediados pela BK, mas algumas formas do AEH-nC1INH são devido a uma maior fragilidade vascular, como é o caso do AEH-nC1INH por variante no ANGPT1, o gene da angiopoietina 1 (AEH-ANGPT1)^{1,2,4}.

Tratamentos eficazes estão aprovados para crise e para profilaxia de curto e longo prazo apenas para pacientes com AEH-C1INH. Em nosso meio, os medicamentos de primeira linha para o manejo das crises são o inibidor do BDKRB2, o icatibanto subcutâneo (SC), e o concentrado de C1-INH derivado de plasma humano endovenoso (pdC1-INH), enquanto o plasma fresco congelado é terapia de segunda linha e deve ser usado apenas por via endovenosa (EV), na ausência das terapias de primeira linha já citadas. A profilaxia de curto prazo é realizada com pdC1-INH EV como primeira linha, ou andrógenos atenuados como danazol e oxandrolona, sendo estes de segunda linha. O tratamento de primeira linha para a profilaxia de longo prazo, embora de difícil acesso, é com pdC1-INH EV, pdC1-INH subcutâneo (SC), lanadelumabe SC e berotralstat oral. Estes dois últimos são inibidores da calicreína. Pela disponibilidade limitada de terapias de primeira linha para profilaxia de crises, os andrógenos atenuados e o ácido tranexâmico, que são opções de segunda linha, ainda são comumente usados^{2,5-7}.

Até o momento, nenhum tratamento específico foi aprovado para o AEH-FXII e as estratégias terapêuticas atuais se baseiam nos tratamentos que demonstraram ser eficazes em pacientes com AEH-C1INH⁸. O manejo dos pacientes com AEH-FXII também inclui a interrupção de potenciais fatores desencadeantes, como os anticoncepcionais contendo estrogênio, a terapia de reposição hormonal e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA)^{9,10}.

O planejamento correto da gravidez em pacientes com AEH é importante para minimizar riscos à gestante e ao feto. Durante a gestação, mudanças na gravidade e na frequência das crises são imprevisíveis, podendo diminuir ou aumentar. Nas pacientes com AEH-FXII, os sintomas costumam piorar em condições de hiperestrogenismo, como a gestação. As crises de angioedema em gestantes costumam acometer principalmente o abdômen e as extremidades. Crises afetando as vias aéreas são menos frequentes, mas devem ser tratadas com urgência e preferencialmente com o pdC1-INH^{11,12}.

O icatibanto é um medicamento cuja segurança na gestação é desconhecida. Mesmo assim, pode ser utilizado em gestantes quando o pdC1-INH não está disponível ou quando a ação deste último é duvidosa para determinada paciente. Por razões éticas, não existem estudos controlados e randomizados sobre o uso destes medicamentos para o tratamento das crises de AEH na gestação. Porém, diversos estudos observacionais têm demonstrado eficácia e segurança do icatibanto para tratar as crises durante a gravidez. Portanto, até que mais dados estejam disponíveis, o uso do icatibanto durante a gestação não é recomendado como primeira opção, mas pode ser considerado na ausência da medicação de primeira linha, quando os benefícios superarem os riscos¹³⁻¹⁵.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino apresentava crises frequentes de dor abdominal de forte intensidade desde a infância, que pioraram aos 22 anos de idade. Além das manifestações abdominais, apresentava angioedema de extremidades e face. Inicialmente os episódios recorriam a cada 2 a 3 meses, em associação a traumas ou espontaneamente. A piora na gravidade dos sintomas coincidiu com o início do uso de anticoncepcional combinado. Com 24 anos foi diagnosticada com angioedema hereditário com variante patogênica em *F12* (AEH-FXII). Os exames

laboratoriais da ocasião revelaram valores normais de C4 e C1-INH (Tabela 1), e no teste genético foi encontrada a variante patogênica no exon 9 do gene *F12*, p.Thr328Lys (c.983C>A) em heterozigose. A história familiar é negativa, porém o pai, assintomático, é portador da mesma variante.

Tabela 1

Resultados dos exames laboratoriais iniciais

	Resultados	Valores de referência
C4	29 mg/dL	10-40 mg/dL
C1-INH	28 mg/dL	21-29 mg/dL

Com o diagnóstico de AEH-FXII o uso do anticoncepcional combinado contendo estrogênio foi suspenso e, como a paciente não tinha desejo de engravidar na ocasião, permaneceu em uso de anticoncepcional contendo apenas progesterona. Com esta conduta, a paciente permaneceu aproximadamente 10 anos completamente assintomática.

Com a intenção de engravidar, a paciente interrompeu a contracepção e aos 34 anos teve sua primeira gestação. Com 12 semanas de gestação, as crises recomeçaram e aumentaram em gravidade e frequência ao longo do tempo. O acesso a pdC1-INH foi negado, e foi então indicado tratamento profilático com ácido tranexâmico 500 mg/dia, com controle parcial e insatisfatório dos sintomas. Doses superiores a 500 mg/dia não foram toleradas por sintomas gástricos.

Com 30 semanas de gestação, apresentou uma crise de angioedema em orofaringe (Figura 1), sem outros sintomas associados. Devido ao risco de progressão e potencial obstrução das vias aéreas superiores e pela indisponibilidade do pdC1-INH, de primeira linha na gestação, foi optado por realizar o tratamento da crise com icatibanto SC, na dose de 30 mg, com a concordância da paciente após informações sobre riscos e benefícios. A escolha pelo icatibanto se deveu ao fato de que este medicamento estava disponível com a paciente para uso, desde o diagnóstico, previamente à gestação. O medicamento foi administrado após cerca de 4 horas do início da crise, com melhora referida após 2 horas e resolução

completa após 10 horas da administração. A paciente não apresentou nenhum evento adverso local ou sistêmico, imediato ou tardio. O parto ocorreu com 35 semanas e 2 dias de gestação, por sangramento secundário à placenta prévia centro total que já havia sido diagnosticada no início da gestação. O parto e o pós-parto foram livres de eventos, tanto para a mãe quanto para o recém-nascido.

Discussão

Gestantes com AEH podem ter uma piora considerável na frequência e na gravidade de sua doença. A exposição ao estrogênio, endógeno ou exógeno, tem influência tanto sobre as pacientes com AEH-C1INH tipos I e II, quanto nos portadores de AEH-FXII, porém ainda não se entende completamente esta relação. O AEH-FXII já foi considerado estrogênio-dependente, visto que algumas pacientes portadoras de variantes patogênicas em *F12* só passam a ter manifestações clínicas diante da exposição a este hormônio, como durante a gestação ou uso de anticoncepcionais que contenham estrogênio. Este hormônio pode agir em várias etapas da ativação em cascata dos sistemas de contato e caliceína-cininas, tanto em nível genômico quanto por vários receptores de membrana endoteliais. Entre os efeitos observados, estimula a liberação de algumas citocinas e da proteína do

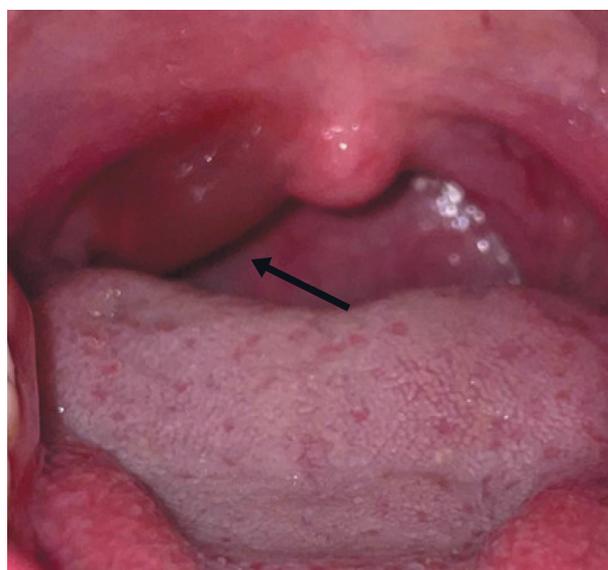


Figura 1

Angioedema hereditário de orofaringe ocorrido durante a gestação e tratado com icatibanto

choque térmico, a Hsp90, que são capazes de atuar nas células endoteliais, levando à conversão de pré-caliceína em caliceína, com posterior clivagem do HMWK e liberação de BK. Além disso, a caliceína também ativa o FXII, tanto de forma direta, quanto através da indução da degradação de plasminogênio em plasmina e consequente ativação por esta última. O estrogênio pode aumentar a expressão do receptor B2 da BK, além de intervir na atividade da enzima conversora de angiotensina, reduzindo a degradação de BK^{1,16}.

Apesar da terapia de escolha para o tratamento das crises durante a gestação ser o pdC1-INH⁷, nesta paciente optou-se pelo uso do icatibanto, pela gravidade da crise e pela localização do angioedema em orofaringe, com potencial risco de progressão e obstrução das vias aéreas superiores. Além disso, a medicação de primeira linha, na ocasião, não estava disponível.

O icatibanto é classificado na categoria C, devido aos eventos adversos demonstrados em estudos com animais¹³. Os eventos adversos descritos em animais incluem parto prematuro, aborto, morte fetal e perda pré-implantação, sem evidências de teratogenicidade. Estudos observacionais em seres humanos relataram partos pré-termos em gestantes que receberam o icatibanto durante crises de AEH, sem outros registros de eventos adversos. No entanto, o conjunto de dados levantados é muito pequeno para se chegar a conclusões sobre a relação entre o uso da medicação e o aumento de incidência de prematuridade¹⁴. Uma preocupação relacionada à utilização de icatibanto durante a gravidez é o fato de que as células da decídua humana expressam os receptores BDKRB2 e os efeitos da inibição destes receptores, mesmo durante períodos transitórios, ainda são desconhecidos¹⁵. Apesar de alguns estudos observacionais relatarem casos de parto pré-termo em gestantes que fizeram uso do icatibanto, no caso da paciente descrita neste relato, o parto pré-termo não pôde ser atribuído à esta medicação, visto que este desfecho foi secundário às complicações da placenta prévia, cujo diagnóstico já havia sido realizado no primeiro trimestre da gestação.

Atualmente não existem medicamentos aprovados para o AEH-FXII, por falta de dados sólidos de ensaios clínicos. O tratamento destes pacientes baseia-se na experiência clínica com o AEH-C1INH já consolidada. A interrupção dos estrogênios exógenos é o primeiro passo no manejo de mulheres com suspeita de AEH-FXII antes do início de quaisquer

outras terapêuticas. Os medicamentos disponíveis e utilizados nos pacientes com AEH-C1INH para crise ou profilaxia, como o icatibanto, pdC1-INH (EV e SC), ácido tranexâmico, o lanadelumab injetável e, mais recentemente, berotralstat oral, modulam direta ou indiretamente o metabolismo da bradicinina e, portanto, podem ser úteis na condução dos pacientes com AEH-FXII. Vale ressaltar que o ácido tranexâmico é mais eficaz no AEH-FXII que no AEH-C1INH para profilaxia¹⁷.

O AEH, em todas as suas formas, impacta significativamente a qualidade de vida, a educação e o desempenho profissional dos pacientes. A dificuldade de diagnóstico precoce frequentemente está associada a múltiplas visitas ao pronto-socorro, erros diagnósticos, intervenções cirúrgicas desnecessárias, aumento da ansiedade e depressão, resultando em maior risco à vida^{3,17}. Alguns estudos nacionais estimam que a demora no diagnóstico em pacientes com AEH varie entre 14-18 anos no Brasil. Uma combinação do desconhecimento por parte dos médicos dessa condição clínica e a dificuldade de acesso a exames de triagem e diagnóstico favorecem esse atraso. É imperativo o desenvolvimento de ações coordenadas para aumentar a conscientização do AEH, tanto pelos profissionais da saúde, especialistas e não especialistas, quanto pela população^{7,18}.

Conclusão

Atualmente não existe tratamento direcionado especificamente para o manejo de pacientes com AEH-FXII. As terapêuticas empregadas baseiam-se no tratamento instituído para o AEH-C1INH. Apesar da indisponibilidade de estudos controlados sobre o uso do icatibanto na gestação, este medicamento tem sido descrito como uma opção terapêutica eficaz e segura nestas pacientes. Nos diversos relatos descritos até o momento, não há evidência de efeitos adversos relacionados à paciente ou ao feto. Portanto, é possível considerar o uso deste, na ausência da opção de primeira linha, considerando riscos e benefícios de forma individualizada e compartilhada.

Referências

1. 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.

2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022. doi:10.1111/all.15214.
3. 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;61:60-5.
4. Dias MM, Moreno AS, Maia LSM, Nunes FL, Campos WN, Ferriani MPL, et al. A cost-effective algorithm for diagnosis of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Applying molecular approach to clinical practice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8:419-421.e4.
5. Arruda LK, Ferriani MPL. Treatment of hereditary angioedema: When the goal is having a normal life. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:80-2.
6. Cohn DM, Arruda LK. Preventing Deaths from Angioedema: It's Time to Look Ahead. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1775-6.
7. 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.
8. Garcia JFB, Takejima P, Veronez CL, Aun MV, Motta AA, Kalil J, et al. Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1406-8.
9. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:289.
10. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LSM, Ferriani MPL, Castro FFM, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and *F12* Mutations in 42 Brazilian Families. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6:1209-16.e8.
11. Loli-Ausejo D, Hernández-Martín I, Cabañas R, Entrala A, Gutiérrez-Alvariño M, Martínez-Sánchez N, et al. Tranexamic Acid Plus Bemiparin Sodium as Long-Term Prophylaxis in a Patient With FXII-HAE During Pregnancy: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30:464-5.
12. Gabriel N, Marcelino F, Ferriani MPL, Arruda LK, Campos RA, Gonçalves RF, et al. Pregnancy in Patients With Hereditary Angioedema and Normal C1 Inhibitor. *Front Allergy*. 2022;3:846968.
13. Šimac DV, Štimac T, Novak S. Is Icatibant Safe for the Treatment of Hereditary Angioedema During Pregnancy? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22:135-40.
14. Riedl MA. Hereditary Angioedema During Pregnancy: Considerations in Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(1):145-57.
15. Kaminsky LW, Kelbel T, Ansary F, Craig T. Multiple doses of icatibant used during pregnancy. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8:178-81.
16. Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I, Gobert D, Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2020;78:106080.
17. Jones D, Zafra H, Anderson J. Managing Diagnosis, Treatment, and Burden of Disease in Hereditary Angioedema Patients with Normal C1-Esterase Inhibitor. *JAA*. 2023;16:447-60.
18. Chong-Neto HJ, Aroni BP, Mansour E, Toledo E, Serpa FS, Arruda LK, et al. Are pediatricians familiar with hereditary angioedema? *World Allergy Organ J*. 2023 Jun 10;16(6):100783.

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

Correspondência:
Caroline Rosa Emergente Coutinho
E-mail: c.rosacoutinho@gmail.com



Asma grave de endótipo misto com resposta a tezepelumabe: relato de caso de um adolescente

Severe mixed-endotype asthma responsive to tezepelumab: a case report of an adolescent

Gabriela Spessatto¹, Aline Didoni Fajardo², Juliana Gonçalves Primon², Thalita Gonçalves Picciani², Guilherme da Silva Martins¹, Bruno Hernandez David João¹, Larissa Machado Carvalho², Angelica Fonseca Noriega², Maitê Milagres Saab¹, Tayna Padilha Miranda¹, Cristine Secco Rosário³, Laura Maria Lacerda Araujo⁴, Carlos Antônio Riedi⁷, Roberta Corrêa da Cunha⁵, Denise Eli⁶, Débora Carla Chong Silva⁷, Herberto J. Chong-Neto⁷, Nelson Augusto Rosário Filho⁸

RESUMO

A maioria das crianças e adolescentes com asma grave apresenta fenótipo de inflamação eosinofílica, com risco de exacerbações, uso de corticosteroides sistêmicos e redução na qualidade de vida. Crianças com inflamação tipo 2 respondem bem aos tratamentos convencionais, no entanto, há um grupo pequeno que falha na resposta terapêutica habitual e necessita medicamentos adicionais, como imunobiológicos, para o controle da doença. O conhecimento da fisiopatologia da inflamação brônquica e a avaliação de seus biomarcadores é fundamental para escolha adequada do imunobiológico. Relatamos o caso de um paciente de 13 anos, com asma grave do tipo 2 alérgico, sem indicação de omalizumabe, e que em uso de mepolizumabe não apresentou controle da doença depois de 12 meses de tratamento. A avaliação do endótipo com citologia de escarro identificou fenótipo inflamatório misto, direcionando a substituição por outro imunobiológico, o tezepelumabe, atingindo o controle das exacerbações, por provável redução da hiper-responsividade brônquica. A avaliação do endótipo da asma com os biomarcadores disponíveis permitiu um tratamento preciso e individualizado para o paciente.

Descritores: Asma grave, hiper-responsividade brônquica, inflamação tipo 2, linfopoiética do estroma tímico.

ABSTRACT

Most children and adolescents with severe asthma have an eosinophilic inflammatory phenotype and are at risk of exacerbations, systemic corticosteroid use, and reduced quality of life. Children with type 2 inflammation respond well to conventional treatment; however, there is a small group that is unresponsive to conventional therapy and requires additional medication for disease control, such as immunobiologic agents. Knowledge of the pathophysiology of bronchial inflammation and biomarker assessment are essential for the appropriate choice of an immunobiologic agent. We report the case of a 13-year-old patient with severe type 2 allergic asthma, with no indication for omalizumab, who did not respond to mepolizumab after 12 months of treatment. The sputum cytology identified a mixed inflammatory endotype that led to replacement with another immunobiologic agent, tezepelumab, achieving control of exacerbations by probable reduction in bronchial hyperresponsiveness. Assessment of asthma endotype with the available biomarkers allowed precise and personalized treatment for this patient.

Keywords: Severe asthma, bronchial hyperresponsiveness, type 2 inflammation, thymic stromal lymphopoietin.

1. Residente de Pneumologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) - Curitiba, PR, Brasil.
2. Residente de Alergia e Imunologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) - Curitiba, PR, Brasil.
3. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente - Curitiba, PR, Brasil.
4. Professor Adjunto de Pediatria, UFPR - Curitiba, PR, Brasil.
5. Fisioterapeuta, Mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente - Curitiba, PR, Brasil.
6. Farmacêutica e bioquímica, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente - Curitiba, PR, Brasil.
7. Professor Associado de Pediatria, UFPR - Curitiba, PR, Brasil.
8. Professor Titular de Pediatria, UFPR - Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 15/05/2024, aceito em: 23/05/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):156-61.

Introdução

Asma grave é a asma que requer tratamento com altas doses de corticosteroide inalado associado a um segundo medicamento de controle (e/ou corticosteroide sistêmico) para impedir que se torne “descontrolada” ou permaneça “descontrolada” apesar do tratamento¹. A maioria das crianças com asma atinge o controle dos sintomas com doses baixas a médias de CI (corticoide inalatório); no entanto, há um grupo pequeno, mas significativo, de crianças com asma grave que necessita de doses maiores de CI com medicamento controlador adicional para manter o controle dos sintomas ou permanecem descontrolados, apesar dessa terapia².

Segundo o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, a prevalência global de asma grave em adolescentes é de 6,9%, variando de 3,8% na Ásia Pacífico, Norte e Leste da Europa a 11,3% na América do Norte³.

As crianças com asma grave apresentam maior risco de resultados adversos, incluindo efeitos colaterais relacionados a medicamentos, exacerbações com risco de vida e qualidade de vida prejudicada⁴. O impacto econômico da asma grave nos Estados Unidos é significativo e gerou em 2007 o custo de US\$ 56 bilhões, sendo 50% desses custos devido a custos indiretos, como consultas médicas, hospitalizações, medicações e dias perdidos na escola e no trabalho⁵. Entre as crianças de 5 a 17 anos, a asma é uma das causas mais comuns de perda de aulas, comprometimento do desempenho acadêmico, assim como da participação em atividades relacionadas à escola⁶.

Na última década, com o maior conhecimento da fisiopatologia da asma, biomarcadores têm sido utilizados para determinar o endótipo do paciente asmático de acordo com o perfil de inflamação. Níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) total elevada, presença de IgE específica no soro ou por teste cutâneo de leitura imediata, elevação de óxido nítrico exalado (FeNO), eosinofilia no sangue periférico ou no escarro, são biomarcadores de inflamação do tipo 2, fenótipo da maioria das crianças com asma. Estes biomarcadores estão aumentados na inflamação do tipo 2, pois esta é dependente de citocinas inflamatórias como IL-4, IL-5 e IL-13 produzidas por células da imunidade inata, como a células linfoides do tipo 2 (ILC-2) e células da imunidade adaptativa, como os linfócitos Th2 (T helper 2), acionadas logo após a liberação de alarminas como a linfopoietina do

estroma tímico (TSLP)^{1,7}. Por outro lado, inflamação não Tipo 2, de perfil granulocítico misto também pode ocorrer, com a participação de linfócitos Th1, Th17 e neutrófilos, além dos eosinófilos⁷.

Em estudo randômico, duplo-cego e controlado com placebo, de adolescentes e adultos, o tezepelumabe ao longo de 52 semanas foi o primeiro biológico a reduzir de 39% na taxa anual de exacerbações em pacientes com inflamação não Tipo 2 com menos de 150 eosinófilos/ μL ⁸.

Relato de caso

Paciente masculino, 13 anos, estudante, natural e procedente de Curitiba. Iniciou com episódios de sibilância aos seis meses de vida. Em seguimento pela asma desde os 8 anos com diagnóstico de asma alérgica grave persistente, apresentava 2 a 3 exacerbações ao ano com idas à emergência e com necessidade de uso de corticosteroide oral (CO). Internou por asma aos 10, 11 e 12 anos de idade em Unidade de Terapia Intensiva com necessidade de intubação orotraqueal. Em uso de budesonida 800 μg + formoterol 24 μg desde os 8 anos, sem melhora. Associado montelucaste 5 mg aos 9 anos e tiotrópio 5 μg ao dia aos 10 anos mantendo exacerbações com visita à emergência, uso de CO e internação. Também possuía diagnóstico de rinite alérgica em tratamento com budesonida 32 μg 2x ao dia. Sem histórico de fumantes em domicílio e sem animais domésticos. Histórico familiar positivo para asma (mãe).

Realizou investigação de diagnósticos diferenciais com dosagem de cloro no suor, de imunoglobulinas séricas e tomografia de tórax, que foram normais. Espirometria evidenciou distúrbio ventilatório obstrutivo leve com prova broncodilatadora positiva. Capacidade vital forçada (CVF) = 2,54 L (91%); Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) = 1,64 L (65%); Relação VEF_1/CVF = 0,65; Fluxo expiratório forçado médio 25/75 (FEF25%-75%) = 0,78 L (39%). Demais exames demonstraram fenótipo alérgico: IgE total = 1726 kU/L, eosinófilos 663 células/ μL , teste cutâneo para *Dermatophagoides pteronyssinus* = 7x5 mm de diâmetro.

Aos 12 anos foi associado mepolizumabe 100 mg a cada 4 semanas, persistindo com mal controle da doença: *Asthma Control Test* (ACT) = 13 pontos, 2 exacerbações com uso de corticosteroide sistêmico em domicílio e uma internação em UTI com uso de

ventilação não invasiva em um ano. Após 12 meses de tratamento com mepolizumabe, persistiu com doença não controlada, fração exalada de óxido nítrico (FeNO) = 46 ppb e análise da citologia de escarro que demonstrou padrão misto (neutrófilos = 58%; eosinófilos = 3%) (Figura 1).

Aos 13 anos foi iniciado o anti-TSLP (tezepelumabe) 210 mg por via subcutânea cada 4 semanas, com boa resposta, sem novas exacerbações, nem tão pouco necessidade de uso de CO. Nas consultas de seguimento, após 2 meses de uso da medicação, encontrava-se com doença controlada (ACT = 25 pontos) e espirometria demonstrando melhora da função pulmonar: CVF = 2,80 L (100%); VEF₁ = 1,88 L (75%); relação VEF₁/CVF = 0,68; FEF 25%-75% = 0,94 L (47%). FeNO = 116 ppb.

Com 3 meses de uso de tezepelumabe, seguiu com doença controlada e função pulmonar estável. Nova análise de marcadores demonstrou aumento de eosinófilos periféricos e no escarro, com redução do FeNO e estabilidade na IgE sérica total.

Na avaliação de 6 meses após iniciar tezepelumabe, havia apresentado uma exacerbação leve no período interconsulta, resolvida com uso de salbutamol, sem necessidade de CO. Cerca de 2 semanas após, apresentou infecção pelo vírus Influenza, resolvida com medicações sintomáticas, não havendo nova exacerbação. Os marcadores demonstraram aumento do FeNO, com manutenção de níveis elevados de IgE total e de eosinófilos no sangue periférico. Realizou nova espirometria, com estabilidade das provas de função pulmonar (Tabela 1).

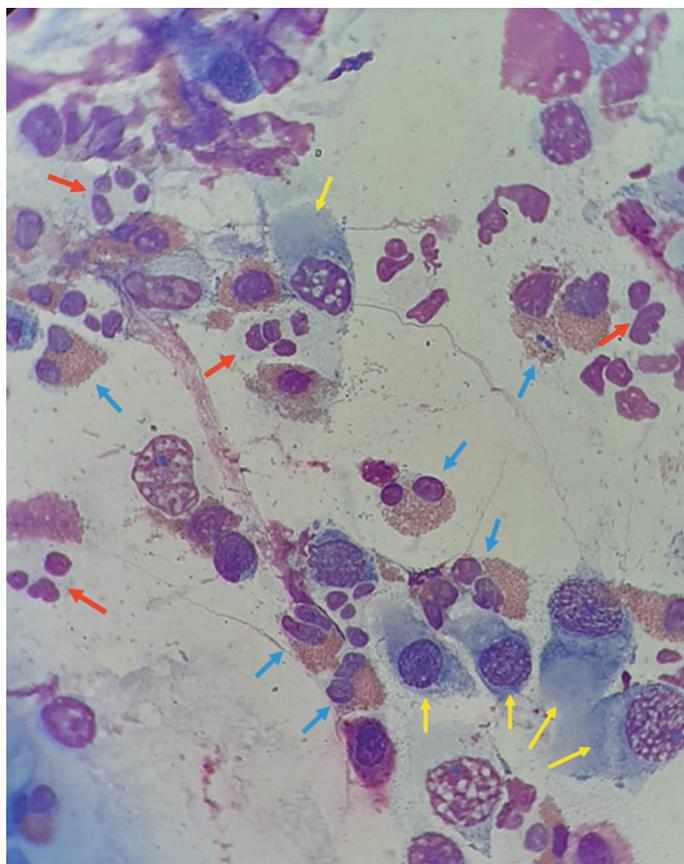


Figura 1

Citologia de escarro com padrão inflamatório misto (coloração por May-Grunwald-Giemsa). Setas azuis: eosinófilos, setas vermelhas: neutrófilos, setas amarelas: macrófagos

Tabela 1

Resposta clínica, funcional e de biomarcadores ao tratamento com mepolizumabe e tezepelumabe

	Antes do mepolizumabe	12 meses após mepolizumabe	2 meses após tezepelumabe	3 meses após tezepelumabe	6 meses após tezepelumabe
Controle clínico					
Score ACT	13 pontos	13 pontos	25 pontos	25 pontos	25 pontos
Número de exacerbações	3	2	0	0	1
Biomarcador					
Contagem de eosinófilos em sangue periférico (células/ μ L)	663	32	–	744	520
Fração exalada de óxido nítrico (FeNO-ppb)	–	46	116	38	102
Citologia de escarro (% células)	–	Neutrófilos = 58 Eosinófilos = 3	–	Neutrófilos = 4 Eosinófilos = 80	Neutrófilos = 44 Eosinófilos = 48
Dosagem de IgE total (kU/L)	1946	–	–	1781	1469
Função pulmonar					
VEF ₁ (%)	–	65%	75%	73%	76%
CVF (%)	–	91%	100%	99%	105%
VEF ₁ /CVF	–	0,65	0,68	0,67	0,65
FEF 25-75 (%)	–	39%	47%	48%	39%

Discussão

Asma grave pode atingir 10% da população de asmáticos, com impacto significativo na vida da criança/adolescente e seus familiares, além do aumento da morbidade¹. Este adolescente com sintomas de asma desde a infância precoce vinha utilizando doses altas de corticosteroides inalatórios associado a duas outras medicações controladoras (um LABA e um LAMA), sem sucesso. Com seu perfil de inflamação tipo 2, e sem resposta ao tratamento no passo 4 da GINA, optou-se para associar um biológico².

Como o perfil inflamatório do paciente era do tipo 2 alérgico, a escolha do biológico guiada pela GINA poderia ser o omalizumabe, entretanto os níveis séricos de IgE estavam acima do indicado para seu

uso² e optou-se para mepolizumabe, o qual falhou em controlar a doença e o adolescente apresentou exacerbações com necessidade de corticosteroide oral e internação em UTI.

Após 12 meses de tratamento com mepolizumabe, observou-se queda significativa da contagem de eosinófilos em sangue periférico, sugerindo a ação biológica do anti-IL5, porém sem correlação com as manifestações clínicas, visto que o paciente permaneceu com exacerbações e doença mal controlada.

Com avaliação mais aprofundada do endótipo deste paciente, a citologia de escarro identificou padrão inflamatório misto, quando substituiu-se mepolizumabe por tezepelumabe. Esse demonstrou resposta favorável ao tratamento de asma com endótipo T2 alto

e baixo⁸, e o paciente apresentou melhora clínica, apesar do curto tempo de observação, teve somente uma exacerbação leve, mas sem visita à emergência e necessidade de CO.

O tezepelumabe é um anticorpo que bloqueia a linfopoetina estromal tímica (TSLP), alarmina derivada das células epiteliais, e que está implicada na inflamação das vias aéreas. A TSLP é liberada após lesão epitelial promovendo ativação de células e citocinas inflamatórias do tipo 2 (células dendríticas, células linfoides inatas do grupo 2, linfócitos Th2, mastócitos, IL-4, IL-5 e IL-13), além de efeito na regulação de fatores relacionados à inflamação neutrofílica, decorrentes da ativação de células Th1 e/ou Th17, e da liberação de suas citocinas como o IFN γ e a IL-17. Também possui ação direta na musculatura lisa, contribuindo com o remodelamento das vias aéreas pelo aumento da produção de colágeno pelos fibroblastos e pela proliferação de miócitos⁹.

Em estudos de fase 2 e 3, o tezepelumabe reduziu significativamente as exacerbações quando comparado ao placebo em pacientes com asma grave não controlada, independente dos biomarcadores de inflamação do tipo 2. No caso descrito, após 6 meses de uso da medicação e com melhora clínica, não ocorreu redução dos biomarcadores da inflamação T2, observando-se um aumento dos eosinófilos sanguíneos e modificação do padrão misto do escarro para padrão eosinofílico. O FeNO apresentou resultados variáveis, com elevação na primeira avaliação após 2 meses de tezepelumabe, queda com 3 meses, e novo aumento aos 6 meses de tratamento. A função pulmonar apresentou melhora significativa com 2 meses de tratamento e manteve-se estável na avaliação dos 3 e 6 meses.

A baixa ação nos biomarcadores de inflamação T2 associada à melhora clínica e de função pulmonar, sugere que o perfil inflamatório mais importante para este paciente foi o neutrofílico, mas não explica a ineficiência do anti-TSLP na inflamação eosinofílica, como observado em estudos pivotais⁸. TSLP pode atuar em outras células, como a da musculatura lisa dos brônquios, mastócitos, entre outras, que podem estar relacionadas à hiper-responsividade brônquica (HRB)¹⁰.

A HRB é um processo fisiopatológico da asma e definida como uma predisposição das vias aéreas ao estreitamento (broncoconstrição) em resposta a estímulos que produziram pouco ou nenhum efeito em um indivíduo saudável¹¹. É um marcador de asma sintomática, independente do padrão eosinofílico, levando a exacerbações e pior controle da doença¹⁰.

A melhora clínica comprova a ação do tezepelumabe na redução das exacerbações independente dos biomarcadores de inflamação T2 e reduz a hiper-responsividade brônquica (HRB)^{8,9}. Andreasson e cols. descreveram o efeito da TSLP na HRB. Este estudo avaliou a relação da HRB, pela broncoprovocação com manitol, e a relação com os níveis de TSLP séricos, de escarro e do lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos com e sem inflamação tipo 2. Os resultados mostraram que a TSLP dosada no escarro foi associada ao grau de hiper-responsividade, nos pacientes com asma eosinofílica e asma não eosinofílica, corroborando o papel da TSLP e da HRB para além da inflamação tipo 2¹².

Da mesma forma, o estudo de fase 2, de Diver e cols., demonstrou que a redução da HRB ao teste com manitol foi significativamente maior no grupo tezepelumabe x grupo placebo ($p = 0,03$). Ainda, ao final do tratamento, um número maior de pacientes que utilizaram tezepelumabe apresentou o teste de broncoprovocação com manitol negativo, quando comparados ao grupo placebo (43% x 25%). Tais resultados foram independentes da contagem periférica de eosinófilos e da presença de marcadores de inflamação tipo 2⁹.

O mecanismo exato pelo qual o tezepelumabe reduz exacerbações em pacientes com inflamação não-T2 ainda não é totalmente conhecido. Os estudos têm demonstrado que uma ampla gama de células expressa receptores de TSLP, tais como ILC-3 e IL-17, envolvidas na via da inflamação não tipo 2, além de efeito direto na ativação de mastócitos e na mediação entre células estruturais da musculatura e células imunológicas, que estão diretamente envolvidas no mecanismo de HRB^{13,14}. A ativação de mastócitos pela TSLP leva à broncoconstrição, secreção de muco e liberação de colágeno pelos fibroblastos, fatores que podem estar relacionados a alterações estruturais da doença e declínio da função pulmonar^{11,15}.

Infelizmente não foi realizada broncoprovocação neste caso, mas observando a relação da HRB e TSLP, é provável que uma redução da HRB de nosso paciente tenha sido o principal fator para o controle da doença, independentemente da redução dos marcadores inflamatórios do tipo 2.

Conclusão

O tezepelumabe, um anticorpo monoclonal humano que se liga especificamente à TSLP, pode ser a escolha de um biológico para tratamento da asma grave a partir de 12 anos de idade, com maior respos-

ta nos pacientes que apresentem perfil de inflamação do tipo 2, e o único que também pode melhorar a asma de pacientes com inflamação não tipo 2. Nosso paciente não apresentou redução dos biomarcadores de inflamação T2, mas obteve o controle da doença. Neste caso, o papel da inflamação não T2 foi predominante, e a ação do anti-TSLP em outras células inflamatórias, que não o eosinófilo, foi predominante e provavelmente reduziu a HRB.

Referências

1. Chong-Neto HJ, Wandalsen GF, Pastorino AC, Dela Bianca C, Chong-Silva DC, Riedi CA, et al. Guia prático de abordagem da criança e do adolescente com asma grave: documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(1):3-34.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022 – up date [Internet]. Disponível em: < <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>>. Acessado em: fevereiro/2024.
3. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64(4):476-83.
4. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(2):190-5.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in the US. [Internet]. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/vitalsigns/pdf/2011-05-vitalsigns.pdf> >. Acessado em fevereiro/2024.
6. Moonie SA, Sterling DA, Figgs L, Castro M. Asthma status and severity affects missed school days. *J Sch Health.* 2006;76(1):18-24.
7. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int.* 2019;68(2):158-66.
8. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800-9.
9. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1299-312.
10. Sverrild A, Andreassen AH, Westergaard CG, von Bulow A, Udesen PB, Thomsen SF, et al. Hyperresponsiveness to inhaled mannitol identifies a cluster of noneosinophilic asthma patients with high symptom burden. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:4029-36.
11. Bradding P, Porsbjerg C, Côté A, Dahlén SE, Hallstrand TS, Brightling CE. Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(5):1181-93.
12. Andreasson LM, Dyhre-Petersen N, Hvidtfeldt M, Jørgensen GØ, Von Bülow A, Klein DK, et al. Airway hyperresponsiveness correlates with airway TSLP in asthma independent of eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Apr;153(4):988-97.
13. 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(8):777-92.
14. Panettieri R Jr, Lugogo N, Corren J, Ambrose CS. Tezepelumab for Severe Asthma: One Drug Targeting Multiple Disease Pathways and Patient Types. *J Asthma Allergy.* 2024;17:219-36.
15. Caminati M, Buhl R, Corren J, Hanaia NA, Kim H, Korn S, et al. Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma. *Allergy.* 2024;79(5):1134-45.

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

Correspondência:
Herberto Jose Chong Neto
E-mail: hchong@ufpr.br



Imunoterapia sublingual no tratamento da rinite alérgica local na infância: relato de caso

Sublingual immunotherapy in the management of local allergic rhinitis in childhood: a case report

Fausto Yoshio Matsumoto¹, Raquel L.T. Alves¹, Dirceu Solé¹, Gustavo Falbo Wandalsen¹

RESUMO

A rinite alérgica local (RAL) é um fenótipo de rinite definido recentemente e seu diagnóstico configura um grande desafio tanto para médicos, como para os seus pacientes. A RAL não apresenta evidências de sensibilização sistêmica e, por essa razão, é frequentemente classificada de forma inadequada como uma rinite não alérgica. Este fenótipo de rinite apresenta resposta inflamatória alérgica T2 nasal e síntese local de IgE específica, sendo que o teste de provocação nasal específico é considerado o método padrão ouro para realizar o seu diagnóstico. A RAL possui características clínicas semelhantes aos outros fenótipos de rinite, e pela dificuldade diagnóstica é subdiagnosticada em todas as faixas etárias. O diagnóstico fenotípico correto da rinite tem potenciais benefícios para os pacientes, não apenas por possibilitar a implementação de cuidados para a redução da exposição ambiental aos alérgenos identificados, mas principalmente por permitir a realização de imunoterapia alérgeno específica.

Descritores: Rinite alérgica, alergia a ácaros, criança, imunoterapia sublingual.

ABSTRACT

Local allergic rhinitis (LAR) is a recently defined rhinitis phenotype, and its diagnosis represents a major challenge for both physicians and patients. LAR shows no evidence of systemic sensitization and is therefore often inappropriately classified as non-allergic rhinitis. This rhinitis phenotype shows a nasal T2 allergic inflammatory response and local IgE synthesis, and nasal allergen challenge is considered the gold standard method for its diagnosis. LAR has clinical features similar to those of other rhinitis phenotypes, and due to diagnostic difficulties, it is underdiagnosed in all age groups. The correct phenotypic diagnosis of LAR offers potential benefits for patients not only by enabling the implementation of care to reduce environmental exposure to identified allergens, but mainly by allowing allergen-specific immunotherapy.

Keywords: Allergic rhinitis, dust mite allergy, child, sublingual immunotherapy.

Introdução

A rinite alérgica local (RAL) é um fenótipo de rinite definido recentemente e seu diagnóstico configura um grande desafio tanto para médicos, como para os seus pacientes. A RAL não apresenta evidências de sensibilização sistêmica e, por essa razão, é frequentemente classificada de forma inadequada como uma rinite não alérgica. Este fenótipo de rinite

apresenta resposta inflamatória alérgica T2 nasal e síntese local de IgE específica¹, sendo que o teste de provocação nasal específico (TPNe) é considerado o método padrão ouro para realizar o seu diagnóstico^{2,3}. A RAL possui características clínicas semelhantes aos outros fenótipos de rinite¹, e pela dificuldade diagnóstica é subdiagnosticada em todas as faixas

1. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 19/06/2024, aceito em: 01/07/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):162-5.

etárias. Em adultos, estima-se que até 50% dos pacientes com rinite sem sensibilização sistêmica possam ter o diagnóstico de RAL⁴. Em crianças, uma revisão sistemática recente⁵ demonstrou grande variabilidade na prevalência da RAL, demonstrando maior prevalência em países ocidentais (22,3% a 83,3%) quando comparados a países orientais (3,7% a 16,6%). No Brasil, a incidência da RAL em crianças e adolescentes só foi estimada em um serviço terciário de Alergia e Imunologia, obtendo-se prevalência de 40% de pacientes com RAL entre os pacientes com rinite e sem sensibilização sistêmica⁶.

O diagnóstico fenotípico correto da rinite tem potenciais benefícios para os pacientes, não apenas por possibilitar a implementação de cuidados para a redução da exposição ambiental aos alérgenos identificados, mas principalmente por permitir a realização de imunoterapia alérgeno específica.

Descrição do caso

Este relato de caso descreve paciente do sexo feminino, com 14 anos de idade, com sintomas de rinite que se iniciaram aproximadamente aos 2 anos de idade, que eram esporádicos e associados a mudanças climáticas. Aos 8 anos, os sintomas tornaram-se mais frequentes, quando iniciou-se tratamento com corticosteroide tópico nasal (budesonida) e anti-histamínicos orais.

Aos 11 anos, devido à persistência dos sintomas, a paciente foi encaminhada para um serviço terciário de Alergia e Imunologia. Durante investigação etiológica apresentou ausência de resposta positiva aos testes de sensibilização sistêmicos (teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e dosagem de IgE sérica específica) para todos os alérgenos testados: *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Blomia tropicalis* (Bt), *Blattella germanica* (Bg), *Periplaneta americana* (Pa), epitélio de cão, epitélio de gato e mix de fungos. Também realizou avaliação endoscópica da via aérea superior (nasofibroscopia), tendo sido descartadas outras doenças locais que pudessem justificar ou colaborar com a falta de resposta terapêutica.

Durante os primeiros meses de acompanhamento, apesar da introdução da associação de corticosteroide e anti-histamínico nasal (fluticasona + azelastina nasal) e antagonistas de receptores de leucotrienos, a paciente persistia com sintomas e com a necessidade de uso frequente de anti-histamínicos orais, além de

escore de sintomas nasais (ESN; escala 0 a 12) de 6, indicando rinite grave e não controlada.

Assim, prosseguiu-se com a investigação etiológica realizando-se TPNe múltiplo (TPNe-M) com Dp e Bt (FDA ALLERGENIC® – Brasil, 5.000 UBE/ml), de acordo com protocolo previamente validado para crianças e adolescentes⁶. Este consiste na instilação de concentrações crescentes de alérgenos (*spray* nasal bilateral) de maneira sequencial, com intervalos de 15 minutos, na mesma visita. Os resultados foram monitorados subjetivamente por questionário de sintomas e, objetivamente, pela rinometria acústica (RnA) (Figura 1).

A paciente apresentou TPN negativo para Dp e positivo para Bt na concentração de 1:100, documentado pela queda de 32% do volume nos primeiros 5 cm da cavidade nasal (V5) mensurado pela RnA (Figura 2A).

Após a confirmação de RAL, foi iniciada imunoterapia sublingual (ITSL) para Bt (IPI ASAC Pharma® - Brasil). A paciente apresentou redução parcial dos sintomas nasais após o quarto mês de tratamento (ESN = 4) e progrediu para controle adequado a partir do nono mês de ITSL (ESN = 3), possibilitando redução gradual dos medicamentos empregados, incluindo o corticosteroide tópico nasal, permanecendo apenas com uso de anti-histamínicos orais sob demanda.

Após 18 meses de ITSL, paciente permanecia na fase de manutenção da ITSL e apresentava sintomas nasais controlados (ESN = 3) apenas com uso eventual de anti-histamínico oral. Nesta ocasião, foi realizado novo TPNe-M com Dp e Bt, que apresentou resultado negativo para ambos os alérgenos (Figura 2B).

Discussão

O caso descrito evidencia não apenas as dificuldades no diagnóstico de RAL, mas também o potencial benefício em realizá-lo. Exemplifica também que a gravidade da RAL não difere dos outros fenótipos de rinite, como já demonstrado por outros autores⁷.

O diagnóstico correto deste fenótipo demonstra sua importância, pois sem realizá-lo adequadamente, não há possibilidade de instituição da imunoterapia alérgeno específica, limitando o arsenal terapêutico disponível para tratamento individualizado.

O tratamento da RAL com a ITSL com Bt, reforça a importância desta ferramenta no tratamento de crianças e adolescentes com RAL. Em adultos,

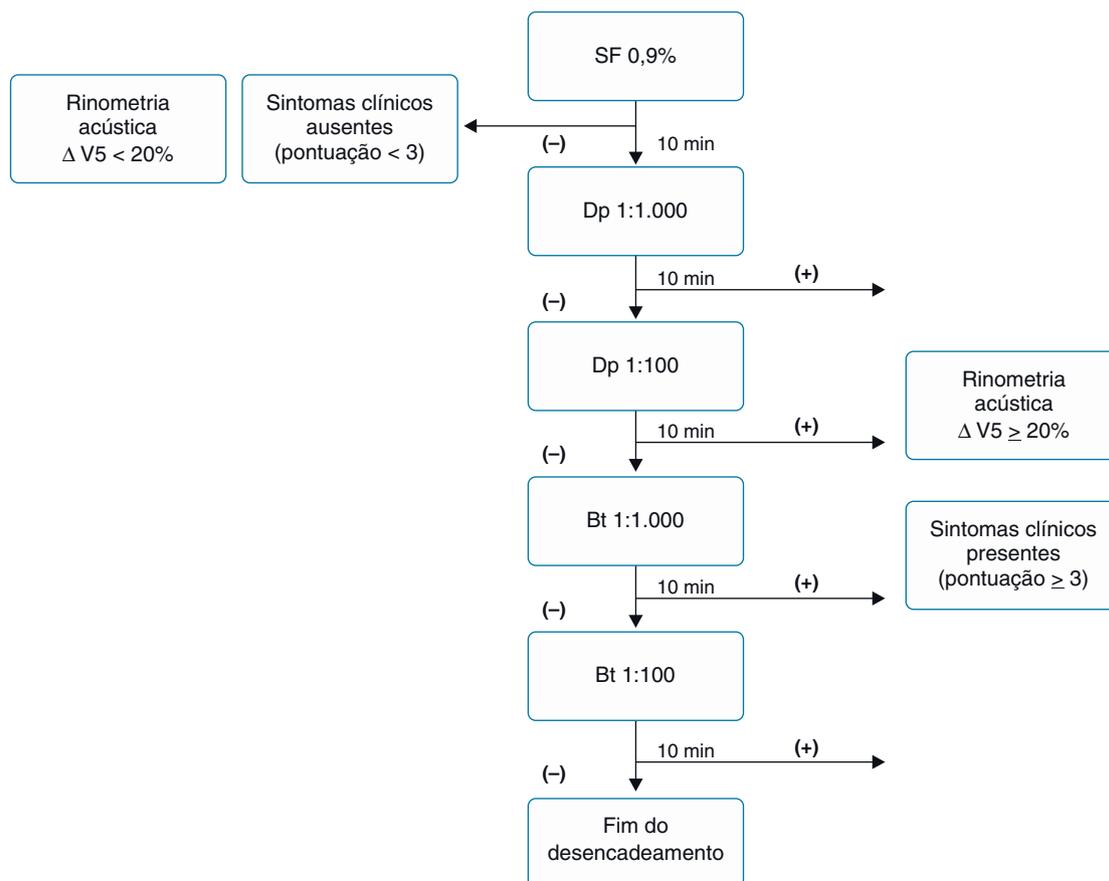


Figura 1

Fluxo utilizado para a realização de teste de provocação nasal específico múltiplo (TPNe-M) com Dp (5.000 UBE/mL) e Bt (5.000 UBE/mL) em crianças e adolescentes⁶

a imunoterapia com alérgeno subcutânea (ITSC) tem demonstrado bons resultados no tratamento da RAL^{8,9}. Duas metanálises recentes^{8,9} avaliaram a eficácia e a segurança da ITSC no tratamento da RAL em adultos. Ambas sugerem que a imunoterapia induza: efeito significativo na melhoria dos sintomas, redução do consumo de medicamentos, aumento de IgG4 sérica específica após 2 anos de tratamento, e aumento da tolerância ao alérgeno após ITSC⁹. Além disso, outra metanálise⁸ demonstrou tendência de maior benefício nos pacientes com RAL sazonal em comparação com aqueles com sintomas perenes. Nenhum dos estudos analisados pelas metanálises avaliou a resposta de longo prazo, após o término do

tratamento. Destaca-se que, nestas metanálises, não foi possível avaliar a eficácia da ITSL na RAL, devido à falta de dados disponíveis.

Na faixa exclusivamente pediátrica, há poucos estudos e informações disponíveis sobre a RAL e não há na literatura algum relato de resposta terapêutica à ITSC ou à ITSL.

Neste caso, a ITSL com Bt foi capaz não apenas de induzir uma boa resposta clínica, demonstrado pela diminuição no ESN e diminuição do consumo de medicamentos, mas também foi possível evidenciar o aumento na tolerância do paciente ao alérgeno ao longo do tratamento, fato demonstrado pela negatização do TPNe-M após 18 meses do início do tratamento.

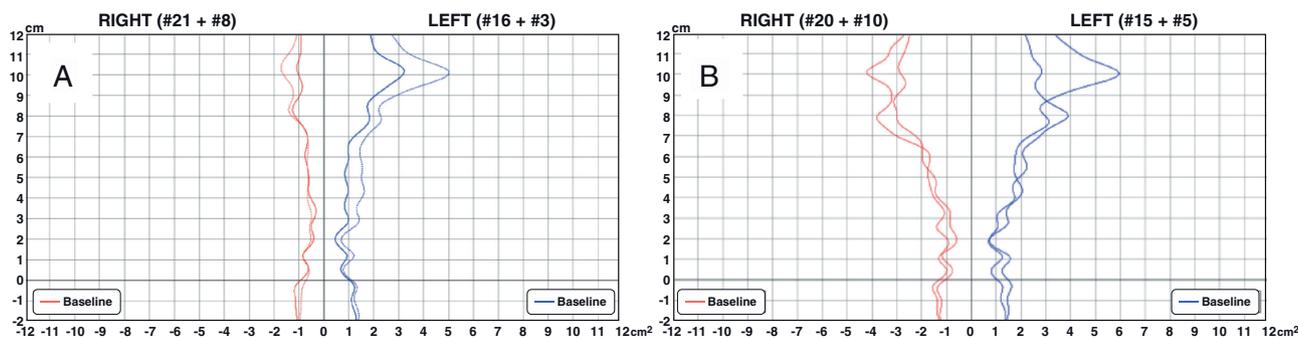


Figura 2

(A) Teste de provocação nasal específico múltiplo (TPNe-M) com Dp e Bt, demonstrando queda de 32% do V5, na concentração 1:100 de Bt. **(B)** Teste de provocação nasal específico múltiplo (TPNe-M) com Dp e Bt após 18 meses de ITSL, demonstrando queda de 6% do V5, ao final do TPNe-M

Novos trabalhos, tanto em adultos como em crianças, devem ser realizados com objetivo de acompanhar não apenas os benefícios da ITSL e da ITSC, em curto prazo, mas também os benefícios em longo prazo, após término dos 3 anos da imunoterapia, avaliando a possibilidade de persistência de resposta e impacto definitivo na melhora da qualidade de vida destes pacientes.

Referências

1. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: Concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):364-71.
2. Cho SH, Nanda A, Keswani A, Adinoff A, Baroody FM, Bernstein JA, et al. Nasal allergen challenge (NAC): Practical aspects and applications from an EU/US perspective—a Work Group Report of the AAAAI Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 May 1;151(5):1215-1222.e4.
3. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;73(8):1597-608.
4. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Melendez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(4):1026-31.

5. Matsumoto FY, Tranquillini Gonçalves TR, Solé D, Wandalsen GF. Local allergic rhinitis in children: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022 Mar 1;50(2):40-7.
6. Matsumoto FY, Tranquillini Gonçalves TR, Solé D, Wandalsen GF. Local allergic rhinitis in children: identification and characterization in a specialty outpatient clinic. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2024 Jan 23. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.327.
7. Rondon C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, Plaza C, Bogas G, Galindo P, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;73(2):470-8.
8. Hoang MP, Samuthpongton J, Chitsuthipakorn W, Seresirikachorn K, Snidvongs K. Allergen-specific immunotherapy for local allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2022 Feb 1;60(1):11-9.
9. Zhu W, Gao P, Zhang Q, Chen J. Efficacy and Safety of Subcutaneous Immunotherapy for Local Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Rhinol Allergy*. 2022 Mar 19;36(2):245-52.

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

Correspondência:
Fausto Yoshio Matsumoto
E-mail: faustoym@gmail.com



Alergia IgE mediada ao leite de vaca no adulto – fenótipo raro

Adult IgE-mediated cow's milk allergy – a rare phenotype

Sónia Pereira Garcia¹, Duarte Rodrigues Silva², Isabel Rezende²

RESUMO

A alergia às proteínas do leite de vaca é a alergia alimentar mais frequente em crianças, mas, na idade adulta, é rara, com uma prevalência estimada de 0,49-0,6%. Estudos prévios demonstraram que a tolerância espontânea na idade adulta raramente ocorre e que, durante o seguimento, a prova de provocação oral duplamente cega controlada com placebo deve ser usada para avaliação de aquisição da tolerância. Os autores apresentam um caso clínico de uma doente adulta com alergia às proteínas do leite de vaca, sensibilizada à caseína.

Descritores: Hipersensibilidade ao leite, alergia ao leite de vaca, IgE, caseína, adulto.

ABSTRACT

Cow's milk protein allergy is the most common food allergy in children, but it is rare in adults, with an estimated prevalence of 0.49%-0.60%. Previous studies have shown that spontaneous tolerance rarely occurs in adults and that, during follow-up, the double-blind, placebo-controlled oral food challenge should be used to assess tolerance acquisition. We report the case of an adult patient with cow's milk protein allergy, sensitized to casein.

Keywords: Milk hypersensitivity, cow's milk allergy, IgE, casein, adult.

Introdução

A alergia alimentar constitui um importante problema de saúde pública, atingindo indivíduos em qualquer faixa etária¹. É caracterizada por uma resposta imune específica que ocorre de forma reprodutível após exposição a um determinado alimento².

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) constitui a alergia alimentar mais frequente em crianças com idade inferior a três anos, contudo, é rara na idade adulta, tendo uma prevalência estimada de 0.49-0.6%. Os mecanismos subjacentes à

sensibilização após os primeiros anos de vida são desconhecidos e os casos reportados na literatura são escassos^{2,3}. É provável que a APLV seja mais grave e persistente em adultos⁴⁻⁶.

O leite de vaca engloba 20 proteínas potencialmente sensibilizantes, verificando-se homologia estrutural e consequentemente reatividade cruzada > 90% com alérgenos do leite de vários mamíferos (ex.: leite de ovelha, cabra e camelo)⁷. A caseína (Bos d 8) e a beta-lactoglobulina (Bos d5) são as mais frequente-

1. Unidade Local de Saude de Gaia e Espinho, Imunoalergologia - Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal.

2. Centro Hospitalar Universitario do Porto, Imunoalergologia - Porto, Porto, Portugal.

Submetido em: 19/05/2024, aceito em: 10/07/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):166-8.

mente responsáveis pela ocorrência de APLV, sendo que a caseína apresenta elevada estabilidade ao calor^{8,9}. Estudos sugerem ainda que a sensibilização à caseína é habitual nos casos de alergia persistente e em pacientes com comorbidades atópicas¹⁰.

O diagnóstico de alergia alimentar deve ser efetuado com base na história clínica do doente, realização de testes cutâneos, doseamento de IgE específicas e realização de prova de provocação oral duplamente cega controlada por placebo (PPODCCP). Estudos prévios demonstraram que a tolerância espontânea na APLV em idade adulta raramente ocorre e, durante o seguimento, a PPODCCP deve ser usada para avaliação de aquisição da tolerância. A dessensibilização a estes doentes é uma solução, no entanto, reações anafiláticas ocorrem em 25% destes fenótipos, sendo ainda importante ressaltar a inexistência de imunoterapia alergênica específica para APLV^{11,12}.

Relato do caso

Doente do sexo feminino com 59 anos de idade, enviada à consulta de Imunoalergologia por episódio de anafilaxia após ingestão de gelado de nata e caramelo, sem história prévia de APLV. Alguns minutos após a ingestão do gelado apresentou quadro de prurido orofaríngeo, edema labial, sensação de dispneia e de aperto da orofaringe, disartria e exantema macular disperso. Recorreu ao SU, tendo recebido medicação endovenosa que não sabe descrever, com resolução do quadro em menos de quatro horas. Não voltou a ingerir gelados. Ingeria, até à primeira consulta, manteiga e café pingado com leite, apresentando prurido orofaríngeo associado. Não ingeria leite *in natura* nem iogurtes porque não apreciava o sabor. Consome carne de vaca sem qualquer sintoma.

Efetou estudo com testes cutâneos por picada (*prick test*) a alimentos com estrato comercial da LETI Pharma® para leite e proteínas, trigo, ovo, camarão, mistura de peixes, mistura de carnes, amendoim e avelã, cujos diâmetros médios das pápulas foram: histamina 5 mm, leite 7 mm e caseína 7 mm.

Realizou doseamento de IgE total: 1098 KU/L, e de IgE específicas usando o ImmunoCAP FEIA system® (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden): leite 8,41 kUA/L, caseína 13,30 kUA/L, alfa-lactalbumina 0,01 kUA/L e beta-lactoglobulina 0,02 kUA/L.

A doente recusou realizar tanto a prova de provo-

cação como a dessensibilização ao leite.

De momento cumpre evicção de proteínas de leite de vaca (PLV), ovelha e cabra em todas as formas, sem novos episódios de anafilaxia ou prurido orofaríngeo. Foi advertida para a importância da leitura dos rótulos. É portadora de caneta autoinjetera de adrenalina e tem um plano terapêutico com corticoide e anti-histamínico oral, para usar em caso de ingestão acidental, de acordo com os sintomas.

Discussão

Os autores apresentam o caso de uma doente adulta com APLV, e atentam à raridade do surgimento desta entidade após os primeiros anos de vida. Alertam para a persistência da alergia e a possibilidade de ocorrência de reações graves com a ingestão de leite de vaca *in natura*, fervido ou processado, uma vez que a doente se encontra sensibilizada à caseína. O fato de a doente recusar a realização da prova de provocação e a dessensibilização dificulta a avaliação da aquisição de tolerância. A APLV em adultos ainda está pouco caracterizada na literatura disponível, e provavelmente subdiagnosticada, sendo necessário estudos em coortes mais alargadas para entender os fatores de risco, os diferentes fenótipos e o seu prognóstico.

Referências

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:S1-58.
2. Sousa MJCS, Reis Ferreira AL, Moreira da Silva JP. Bodybuilding protein supplements and cow's milk allergy in adult. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(1):42-4.
3. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72.
4. Stoger P, Wuthrich B. Type I allergy to cow milk proteins in adults. A retrospective study of 34 adult milk- and cheese-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;102(Suppl4):399-407.
5. Fiocchi A, Dahdah L, Albarini M, Martelli A. Cow's milk allergy in children and adults. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:114-23. doi: 10.1159/000375415.
6. Lam HY, van Hoffen E, Michelsen A, Guikers K, van der Tas CHW, Bruinzeel-Koomen CAFM, et al. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):995-1002.
7. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *WAO J*. 2010;3:57-161.

8. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy*. 1998;53:1013-22.
9. Businco L, Marchetti F, Pellegrini G, Perlini R. Predictive value of cord blood IgE levels in "at-risk" newborn babies and influence of type of feeding. *Clin Allergy*. 1983;13:503-8.
10. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:866-70.
11. Regula P, Agress A, Rosenstreich D, Rubinstein A, Ramesh M. Adult-onset IgE-mediated cow's milk allergy-a rare phenotype. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;2(4):100142.
12. Klein B, Simon JC, Treudler R. Treatment of severe cow's milk allergy with omalizumab in an adult. *Allergol Select*. 2023;7:20-4.

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

Correspondência:
Sónia Pereira Garcia
E-mail: eugeniagarcia.med@gmail.com



Contact dermatitis to cinchocaine: is cross-reactivity between local anesthetics a problem?

*Dermatite de contato à cinchocaína:
a reatividade cruzada dos anestésicos locais é um problema?*

Inês C. Farinha¹, Francisca Cunha Tavares¹, Emília Faria¹, Ana Todo-Bom^{1,2}, Iolanda Alen Coutinho^{3,4}

ABSTRACT

Contact dermatitis caused by local anesthetics from the ester group is more common than with the amide group. While cross-reactivity is well-documented within the ester group, it is less understood within the amide group and does not appear to occur between the ester and amide groups. We report a case of allergic contact dermatitis to cinchocaine, an amide anesthetic, with no reactivity to lidocaine. Differences in the chemical structure of amide anesthetics, such as cinchocaine's unique aromatic double-ring, might explain the lack of cross-reactivity. This case highlights the importance of accurate diagnosis and thorough allergological evaluation. Testing as many amide-type anesthetics as possible is recommended in cases of delayed allergy to any member of this family.

Keywords: Local anesthetics, drug hypersensitivity, contact dermatitis.

RESUMO

A dermatite de contato causada por anestésicos locais é mais comum no grupo dos ésteres do que no grupo das amidas. Embora a reatividade cruzada esteja bem documentada no grupo dos ésteres, é menos conhecida no grupo das amidas e não parece ocorrer entre os grupos dos ésteres e das amidas. Este caso de dermatite de contato alérgica à cinchocaína, um anestésico amida, sem reatividade à lidocaína, realça a importância de um diagnóstico preciso e de uma avaliação alergológica completa. Sugere que as diferenças na estrutura química dos anestésicos amida, como o duplo anel aromático único da cinchocaína, podem explicar a falta de reatividade cruzada. Testar o maior número possível de anestésicos do tipo amida é recomendado em casos de alergia tardia a qualquer membro desta família.

Descritores: Anestésicos locais, hipersensibilidade a drogas, dermatite de contato.

Introduction

Local anesthetics from the ester group are relatively common causes of contact sensitization. In contrast, sensitization to anesthetics from the amide group is considered rare. Cross-reactivity within the ester group is common and well recognized, whereas cross-reactivity between the amide and ester groups is not observed, and cross-reactivity within the amide group is poorly understood.¹⁻⁴

Case report

A 42-year-old woman reported the development of pruritic, erythematous, and exudative skin lesions in the perianal region, extending to the upper posterior region of the lower limbs (Figure 1), on day 6 (D6) of using Scheriproct[®] rectal ointment (prednisolone caproate + cinchocaine hydrochloride) and Vessel[®] capsules (sulodexide). Her treatment was switched to Faktu[®] rectal ointment (policresulen + cinchocaine

1. Unidade Local de Saúde de Coimbra, Serviço de Imunoalergologia - Coimbra, Coimbra, Portugal.
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Imunoalergologia - Coimbra, Coimbra, Portugal.
3. Hospital Lusíadas Porto, Departamento de Imunoalergologia - Porto, Porto, Portugal.
4. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Serviço de Imunoalergologia - Coimbra, Coimbra, Portugal.

Submitted May 20 2024, accepted July 1 2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):169-2.



Figure 1
Clinical presentation of pruritic erythema in the perianal region

hydrochloride) and Daflon[®] tablets (bioflavonoids). However, her condition continued to worsen, leading to the appearance of a fungal infection in the same region. Her therapy was changed to Pevisone[®] ointment (econazole + triamcinolone acetonide), with no improvement, and then to Baycuten[®] (clotrimazole + dexamethasone acetate) and Salofalk[®] suppositories (mesalazine), with clinical resolution.

The patient was referred to the Allergy and Clinical Immunology department, where epicutaneous testing was conducted using corticosteroid and caine series, along with the medications previously used by the patient (to rule out reaction to inactive ingredients if all corticosteroids and local anesthetics were negative). The results showed strong positive reactions at D2 to cinchocaine hydrochloride (dibucaine, percaïne) 5% (+++), quinoline mix 6% (+++ with cutaneous detachment), Faktu[®] (++) and Scheriproct[®] (++) (Figure 2). The other tests were negative, with readings on D2, D3, and D7 (Table 1).

Given the negative epicutaneous results for lidocaine hydrochloride and the patient's own ointment – Ultraproct[®] (fluocortolone pivalate + lidocaine hydrochloride, tested as a safe alternative) –, a drug challenge test with Ultraproct[®] cream was performed, with no skin reaction or local pruritus. Additionally, a subcutaneous challenge test with lidocaine produced no immediate or delayed reaction.

Discussion

The patient in this report presented allergic contact dermatitis to cinchocaine with tolerance to lidocaine hydrochloride, both of which belong to the amide group. The lack of cross-reactivity between these drugs underscores the importance of accurate diagnosis and thorough allergological examination, allowing the identification of the causative drug and the exploration of safe alternatives. Moreover, this case highlights the complexity of classifying and understanding cross-reactivity between local anesthetic agents, particularly within the amide group.

There are 3 potential sensitization groups among amide-type local anesthetics: benzene ring, thiophene ring, and quinoline derivatives. Notably, cinchocaine is a quinoline derivative that has a distinctive aromatic double-ring structure in its lipophilic aromatic ring.² This structural difference from other local amide anesthetics could explain the lack of cross-reactivity.

In the absence of definitive guidelines on cross-reactivity between different amide-type local anesthetics, it is recommended to test as many of them as possible in cases of delayed allergy to any member of this family. Although reports of concomitant contact allergies within the amide group are rare, it remains uncertain whether these cases represent true cross-reactivity or only concomitant contact allergies.

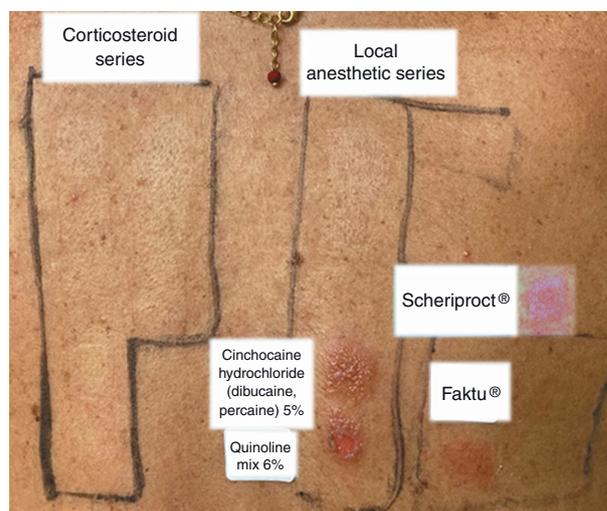


Figure 2
Patch testing with corticosteroids, local anesthetics, and ointments and medications used by the patient

Existing evidence on cross-reactivity between the ester and amide groups is limited to isolated case reports and a single series of 29 cases of allergic contact dermatitis from lignocaine, with

inconsistent findings.⁵ A comprehensive study involving simultaneous testing of multiple local anesthetics across all classes could be helpful in further clarifying these cross-reactivities.

Table 1
Patch testing results

	Patch results on D2 and D3	Patch results on D7
Corticosteroid series (in petrolatum)		
Hydrocortisone 0.1	Negative	Negative
Prednisolone 50 mg/mL	Negative	Negative
Betamethasone 1%	Negative	Negative
Betamethasone dipropionate 0.5%	Negative	Negative
Dexamethasone 1%	Negative	Negative
Hydrocortisone 17-butyrate 0.1%	Negative	Negative
Triamcinolone acetonide	Negative	Negative
Local anesthetic series (in petrolatum)		
Benzocaine (Anesthesin) 5%	Negative	Negative
Lidocaine (lignocaine, xylocaine) 5%	Negative	Negative
Procaine hydrochloride (novocaine chloride) 1%	Negative	Negative
Lidocaine hydrochloride 1%	Negative	Negative
Caine mix 10%	Negative	Negative
Cinchocaine hydrochloride (dibucaine, percaine) 5%	+++	+++
Quinoline mix 6%	+++	+++
Previously used medications (“as is”)		
Daflon®	Negative	Negative
Vessel®	Negative	Negative
Pevisone®	Negative	Negative
Faktu®	++	+
Scheriproct®	++	++
Baycuten®	Negative	Negative
Ultraproct®	Negative	Negative

It is acknowledged that patients with contact allergy to one local anesthetic do not necessarily need to avoid all other local anesthetics within the same group. However, whether all patients with allergic contact dermatitis to a specific anesthetic should be evaluated for potential cross-reactivity and alternative therapeutic options is a topic that warrants further discussion. The possibility of providing a therapeutic alternative without allergological examination remains uncertain.

References

1. Kearney CR, Fewings J. Allergic contact dermatitis to cinchocaine. *Australas J Dermatol.* 2001;42(2):118-9.
2. Gonzalez Mahave I, Lobera T, Blasco A, Del Pozo MD. Allergic contact dermatitis caused by cinchocaine. *Contact Dermatitis.* 2008;58(1):55-8.
3. Ramirez P, Sendagorta E, Floristan U, Feltes RA, Vidaurrazaga C. Allergic contact dermatitis from antihemorrhoidal ointments: concomitant sensitization to both amide and ester local anesthetics. *Dermatitis.* 2010;21(3):176-7.
4. Lee AY. Allergic contact dermatitis from dibucaine in Proctosedyl ointment without cross-sensitivity. *Contact Dermatitis.* 1998;39(5):261.
5. Curley RK, Macfarlane AW, King CM. Contact sensitivity to the amide anesthetics lidocaine, prilocaine, and mepivacaine. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1986;122(8):924-6.

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

Corresponding author:
Inês C. Farinha
E-mail: ines_farinha9@hotmail.com



Ataxia-telangiectasia: an important cause of progressive ataxia and primary immunodeficiency in childhood

*Ataxia-telangiectasia: uma causa importante
de ataxia progressiva e imunodeficiência primária na infância*

Gleyson da Cruz Pinto¹, Mara Morelo Rocha Felix², Suely Rodrigues dos Santos³

ABSTRACT

Ataxia-telangiectasia (AT) is a rare autosomal recessive disorder caused by homozygous or compound heterozygous pathogenic variants in the ataxia telangiectasia mutated (*ATM*) gene, located at the 11q22-23 locus. This gene encodes a serine/threonine kinase involved in DNA double-strand break repair, genomic stability, cell cycle control, and apoptosis. The clinical manifestations of AT include cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia, primary immunodeficiency, and an increased risk of malignancies. The global incidence of AT ranges from 1:40,000 to 1:300,000 live births. In this report, we describe the case of a 6-year-old girl referred to the Medical Genetics Service for investigation of ataxia and primary immunodeficiency. She was the only child of a young, healthy, nonconsanguineous couple, with no family history of similar cases, malformations, or genetic diseases. The proband presented with the typical AT phenotype, including progressive gait ataxia in childhood, oculocutaneous telangiectasia, and primary immunodeficiency. The diagnosis of AT was confirmed through next-generation sequencing of the *ATM* gene with copy number variation analysis that identified 2 compound heterozygous pathogenic variants.

Keywords: Ataxia-telangiectasia, primary immunodeficiency diseases, DNA breaks, double-stranded, neoplasms.

RESUMO

A ataxia-telangiectasia (AT) é uma doença rara de herança autossômica recessiva causada pela presença de variantes patogênicas em homocigose ou heterocigose composta no gene *ATM*. Este gene, localizado na região cromossômica 11q22-23, codifica uma serina/treonina quinase, cujas funções estão relacionadas ao reparo de quebras de fita dupla do DNA, estabilidade genômica, controle do ciclo celular e apoptose. As manifestações clínicas são caracterizadas por ataxia cerebelar, telangiectasia oculocutânea, imunodeficiência primária e risco aumentado de malignidades. A incidência global de AT é de 1:40.000 a 1:300.000 nascimentos. Probanda, do sexo feminino, 6 anos, encaminhada ao serviço de Genética Médica para investigação de ataxia e imunodeficiência primária. Filha única de casal jovem, saudável, não consanguíneo, sem histórico familiar de outros casos semelhantes, malformações ou doenças genéticas. A probanda apresenta o fenótipo típico de AT com ataxia de marcha progressiva de início na infância, telangiectasia oculocutânea e imunodeficiência primária. O diagnóstico de AT foi confirmado através do sequenciamento por NGS (*Next-Generation Sequencing*) do gene *ATM* com análise de CNV (*Copy Number Variation*) que identificou duas variantes patogênicas em heterocigose composta.

Descritores: Ataxia telangiectasia, doenças da imunodeficiência primária, quebras de DNA de cadeia dupla, neoplasias.

Introduction

Ataxia-telangiectasia (AT) (OMIM #208900) was first described by Madame Louis-Bar in 1941 as a syndrome characterized by progressive cerebellar

ataxia and oculocutaneous telangiectasia.¹ In 1957, Boder and Sedgwick documented 7 patients from the same family who exhibited increased susceptibility

1. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Serviço de Genética Médica - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

2. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina Geral - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

3. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Laboratório de Citogenética - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Submitted: July 2 2024, accepted July 22 2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):173-7.

to recurrent pulmonary infections in association with the symptoms described above.² That same year, Wells and Shy reported cases of progressive familial choreoathetosis associated with cutaneous telangiectasia.³

AT is a rare autosomal recessive disorder caused by homozygous or compound heterozygous pathogenic variants in the ataxia telangiectasia mutated (*ATM*) gene, located at the 11q22–23 locus.⁴ The ATM protein, a serine/threonine kinase, is involved in several molecular processes, being particularly important in DNA double-strand break repair, genomic stability, cell cycle control, and apoptosis.^{5,6}

The clinical manifestations of AT are multisystemic and generally include progressive cerebellar ataxia in childhood, oculocutaneous telangiectasia, primary immunodeficiency, oculomotor apraxia, and sensitivity to ionizing radiation.⁷ In addition, there is an increased lifetime risk of various neoplasms (such as leukemia and lymphomas), particularly in childhood, and cancers, including breast (in women and men), ovarian, pancreatic, gastric, colorectal, prostatic, and melanoma (Table 1).⁸ Other findings that have also been described in patients with AT include pulmonary disease, recurrent sinopulmonary infections, diabetes mellitus, growth failure, delayed puberty, and gonadal dysfunction.^{9–11} The incidence of AT ranges from 1:40,000 to 1:300,000 live births.¹² In Brazil, as in other South American countries, the incidence remains unknown due to underreporting.¹³ Here,

we report the case of a patient diagnosed with AT in childhood.

Case report

A 6-year-old girl was referred to the Medical Genetics Service by the Immunology Department for investigation of ataxia and primary immunodeficiency. At age 1, she experienced an episode of bronchiolitis that required hospitalization. At age 2, she began to show progressive cerebellar ataxia and recurrent skin infections secondary to insect bites. Between the ages of 4 and 5, she had recurrent episodes of pneumonia and upper respiratory tract infections, which were treated on an outpatient basis.

The patient was the only child of a healthy, nonconsanguineous couple, with no family history of similar cases, malformations, or genetic diseases. Pregnancy was uneventful, and the patient was delivered vaginally at 39 weeks of gestation, with no signs of perinatal asphyxia (Apgar scores of 9 and 9 at 1 and 5 minutes, respectively). Her birth weight was 2.78 kg (10th–25th percentile), length 47 cm (10th–25th percentile), and head circumference 33 cm (25th–50th percentile), all within normal ranges for the gestational age. There were no perinatal complications, and the patient was discharged from the maternity ward at 2 days old. Neuropsychomotor development milestones during the first year of life were also within the expected range for her age.

Clinical and morphological examination showed normal height, normocephaly, and Tanner stages M1/P1. However, the patient also exhibited gait ataxia, head tilting, oculomotor apraxia, oculocutaneous telangiectasia (Figure 1), slurred speech, hypoplastic nasal alae, and left clubfoot.

Genetic analysis identified a karyotype of 46,XX [10]. Sequence analysis of the *ATM*, including copy number variation (CNV) analysis, identified two heterozygous pathogenic variants: c.3894dup (p.Ala1299Cysfs*3) and c.3802del (p.Val1268*). Additional examinations of the proband are described in Table 2.

Following initiation of human immunoglobulin (Ig) therapy for immunodeficiency, there was a significant reduction in the frequency of infectious episodes. Despite this, the levels of IgA, IgE, and IgG (including the IgG1, IgG2, and IgG3 subclasses) remained low, whereas α -fetoprotein levels were significantly elevated. Gait ataxia worsened, leading to significant fatigue during ambulation, with a wheelchair being

Table 1
Neoplasms with increased risk in patients with AT

Type of cancer	Probability
Female breast – invasive ductal carcinoma	2.03
Female breast – ductal carcinoma <i>in situ</i>	1.80
Male breast	1.72
Ovarian	1.57
Pancreatic	4.21
Gastric	2.97
Colorectal	1.49
Prostatic	2.58
Melanoma	1.46

AT = ataxia-telangiectasia. Adapted from Hall et al.⁸.



Figure 1
Ocular telangiectasia in the proband

required for distances > 100 m. Additional symptoms included dysphagia for liquids (with frequent choking), sialorrhea, and difficulties with speech, writing, and drawing. Bilateral tympanoplasty was performed to treat recurrent otitis media, yielding good results.

The patient is currently undergoing integrated rehabilitation therapy with a multidisciplinary team, including motor and respiratory physical therapy and nutritional support, as well as interdisciplinary follow-up involving pediatrics, pulmonology, immunology, genetics, and neurology.

Discussion

The rarity of AT makes its diagnosis challenging. Clinical suspicion should be considered in children who present with early-onset progressive gait ataxia, oculocutaneous telangiectasia, and recurrent sinopulmonary infections. However, AT exhibits phenotypic variability, with some patients manifesting milder symptoms only in adulthood. These cases, referred to as “atypical AT,” are generally associated with a longer life expectancy.¹⁴ The diagnosis of AT is primarily based on clinical features and then confirmed through molecular techniques that detect homozygous or compound heterozygous pathogenic variants of the *ATM* gene.¹⁵ In few cases, AT may involve chromosomal alterations, such as translocation between chromosomes 7p and 14q, which can

be visualized by karyotyping. It may also involve submicroscopic alterations, such as microdeletions or microduplications in the DNA segment, which can be identified using techniques such as multiplex ligation-dependent probe amplification or array comparative genomic hybridization.^{16,17} Furthermore, reports have demonstrated that during karyotyping, the presence of breakage sites in bands 2p11, 2p12, 7p14, 7q35, 14qter, and 22q11-q12 have been implicated in AT, within the detection limits of standard light microscopy.^{18,19}

Table 2
Additional examinations of the proband

Test	Results	Reference ranges
α -Fetoprotein	509.5 μ g/L	< 7.5 μ g/L
Glucose	77 mg/dL	70-99 mg/dL
Hb1Ac	5.7%	< 5.7%
TSH	3.95 mUI/L	0.9-6.5 m IU/L
Free T4	1.37 ng/dL	0.7-1.8 ng/dL
AST	35 U/L	5-40 U/L
ALT	22 U/L	7-56 U/L
IgA	7 mg/dL	15-250 mg/dL
IgM	45.2 mg/dL	45-300 mg/dL
IgE	< 1 UI/mL	\leq 52 IU/mL
IgG	51 mg/dL	340-1,600 mg/dL
IgG1	47 mg/dL	288-918 mg/dL
IgG2	< 2 mg/dL	44-375 mg/dL
IgG3	6.8 mg/dL	15-85.3 mg/dL
IgG4	0.7 mg/DI	0.4-99.2 mg/dL
Absolute CD19	27/ μ L	236-646/ μ L
CD19%	4.2%	9.7-20.7%
Absolute CD3	399/ μ L	1,260-2,610/ μ L
CD3%	61.4%	61.1-77.4%
CH50, Complement	79.61 U/mL	41.68-95.06 U/mL
C3, Complement	139 mg/dL	90-180 mg/dL
C4, Complement	25.2 mg/dL	10-40 mg/dL
Vitamin B12	999 pg/mL	197-771 pg/mL
Anti-HIV antibody	Nonreactive	Nonreactive

The AT phenotype observed in our patient corresponded to that described in the literature, including early-onset progressive gait ataxia, oculocutaneous telangiectasia, oculomotor apraxia, slurred speech, primary immunodeficiency, and recurrent sinopulmonary infections. These findings supported the suspicion and clinical diagnosis of AT. The patient's karyotype was normal, consistent with the lack of consanguinity between the parents and the absence of other cases in the family. However, because this test does not detect microdeletions, microduplications, or submicroscopic rearrangements, the diagnostic investigation was expanded to include sequence analysis of the *ATM* gene and CNV analysis. This approach identified 2 compound heterozygous pathogenic variants, thereby confirming the diagnosis of AT.

There is currently no treatment for AT, although therapeutic trials are underway.²⁰ Because AT may present a wide variety of clinical manifestations, patients should receive counseling from a multidisciplinary team involving a pediatrician, neurologist, geneticist, immunologist, pulmonologist, endocrinologist, hematologist, oncologist, and nutritionist.²¹ Addressing specific AT-related symptoms is crucial. Patients and parents should be advised to avoid exposure to harmful factors, such as ionizing radiation (unnecessary exposure to sunlight, radiography, and computed tomography), and to monitor for signs or symptoms suggestive of malignancy. Immunizations with inactivated vaccines are safe for all individuals with AT and should be performed to prevent infections. However, rubella vaccination should be avoided in those with severe immunodeficiency due to the increased risk of granuloma formation.²² These measures can improve quality of life, prolong survival, and minimize potentially fatal complications.

Genetic counseling and risk estimation for familial recurrence was not possible because the parents were divorced, precluding the sequencing of the *ATM* gene in both parents to determine whether the proband's pathogenic variants were inherited or the result of a *de novo* mutation. Given that the genetic alterations found in the proband were compound heterozygous, the possibility of new variants cannot be excluded, underscoring the need for parental sequencing. Since AT has an autosomal recessive pattern of inheritance, the couple theoretically has a 25% risk of recurrence with each pregnancy.

References

- Louis-Bar D. Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naevoïde et des troubles cérébelleux. *Confin Neurol*. 1941;4:32-42.
- Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia: familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Univ Southern Calif Med Bull*. 1957;9:15-27.
- Wells CE, Shy GM. Progressive familial choreoathetosis with cutaneous telangiectasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1957;20:98-104.
- Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concannon P, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature*. 1988;336(6199):577-80.
- Lee JH, Paull TT. Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;796-814.
- Blackford AN, Jackson SP. ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. *Mol Cell*. 2017;66(6):801-17.
- Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 May;30(3):277-88.
- Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, Larson K, Rosenthal ET, Singh NA, et al. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021 Apr;14(4):433-40.
- McGrath-Morrow SA, Rothblum-Oviatt CC, Wright J, Schlechter H, Lefton-Greif MA, Natale VA, et al. Multidisciplinary Management of Ataxia Telangiectasia: Current Perspectives. *J Multidiscip Healthc*. 2021 Jun 28;14:1637-44.
- Donath H, Hess U, Kieslich M, Theis M, Ohlenschläger U, Schubert R, et al. Diabetes in Patients With Ataxia Telangiectasia: A National Cohort Study. *Front Pediatr*. 2020;8:317.
- Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, Lahad A, Sarouk I, Modan-Moses D. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. *Pediatr Res*. 2016;79(6):889-94.
- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):159.
- Petley E, Yule A, Alexander S, Ojha S, Whitehouse WP. The natural history of ataxia-telangiectasia (A-T): A systematic review. *PLoS One*. 2022 Mar 15;17(3):e0264177.
- Lee HY, Jang DH, Kim JW, Lee DW, Jang JH, Joo J. Compound heterozygous variants including a novel copy number variation in a child with atypical ataxia-telangiectasia: a case report. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):204.
- Shamriz O. Novel Approach for Screening and Early Diagnosis of Ataxia-Telangiectasia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):733-4.
- Cavaliere S, Funaro A, Pappi P, Migone N, Gatti RA, Brusco A. Large genomic mutations within the ATM gene detected by MLPA, including a duplication of 41 kb from exon 4 to 20. *Ann Hum Genet*. 2008 Jan;72(Pt 1):10-8.
- Moeini Shad T, Yazdani R, Amirifar P, Delavari S, Heidarzadeh Arani M, Mahdavian SA, et al. Atypical Ataxia Presentation in Variant Ataxia Telangiectasia: Iranian Case-Series and Review of the Literature. *Front Immunol*. 2022 Jan 14;12:779502.
- Gatti RA, Aurias A, Griscelli C, et al. Translocations involving chromosomes 2p and 22q in ataxia-telangiectasia. *Dis Markers*. 1985;3:169-95.
- Aurias A, Dutrillaux B. A possible new type of chromosome rearrangement: telomere-centromere translocation (tct) followed by double duplication. *Hum Genet*. 1986;72:25-6.

20. Veenhuis SJG, van Os NJH, Janssen AJWM, van Gerven MHJC, Coene KLM, Engelke UFH, et al. Nicotinamide Riboside Improves Ataxia Scores and Immunoglobulin Levels in Ataxia Telangiectasia. *Mov Disord.* 2021 Dec;36(12):2951-7.
21. van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM, et al.; A-T Study Group. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2017 Jul;59(7):680-9.
22. Buchbinder D, Hauck F, Albert MH, Rack A, Bakhtiar S, Shcherbina A, et al. Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J Clin Immunol.* 2019 Jan;39(1):81-9.

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

Corresponding author:
Gleyson da Cruz Pinto
E-mail: g22cruz@gmail.com

Testes de provocação na urticária colinérgica: necessidades não atendidas

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):178-9.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230094>

Caro Editor,

A urticária é uma doença cutânea definida pelo surgimento de urticas, angioedema ou ambos. A urtica é uma lesão eritematoedematosa de tamanho variável e intenso prurido, ocorrendo em reação a consequente vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular na derme superficial. As lesões apresentam natureza fugaz com retorno da pele ao seu aspecto normal entre 30 minutos e 24 horas, sem deixar lesão residual. O angioedema apresenta-se como edema súbito e pronunciado da derme profunda, subcutâneo ou mucosas, com sensação de dor e queimação superiores ao prurido, com resolução gradual em até 72 horas.

A urticária é classificada quanto ao tempo de duração das manifestações clínicas em urticária aguda (menos de 6 semanas), e urticária crônica (maior ou igual a 6 semanas). A urticária crônica pode ocorrer de forma espontânea ou induzida por estímulos específicos, os quais são diagnosticados através de teste de provocação direcionado aos gatilhos externos.

As urticárias crônicas induzidas (UCInds) podem ser subdividas de acordo com o estímulo externo, sendo classificadas em físicas (dermografismo, urticária de pressão tardia, urticária ao frio, ao calor, solar e vibratória) e não físicas (urticária adrenérgica, de contato, aquagênica e colinérgica). A urticária colinérgica (UCol) possui o suor como base em sua gênese e ocorre por aquecimento sistêmico, diferentemente de alguns diagnósticos diferenciais, como a urticária ao calor (UCal), que possui como estímulo primário o calor externo localizado, ou a urticária solar (US), relacionada à exposição a raios UVA, UVB ou luz visível.

A primeira descrição da UCol foi feita por Duke, em 1924, sendo caracterizada pelo surgimento de lesões micropapulares altamente pruriginosas ou dolorosas com eritema circundante, relacionadas ao aumento da temperatura corporal a partir de exercício físico, banhos quentes, estresse emocional, comidas picantes ou bebidas quentes. As lesões possuem aproximadamente entre 1 e 3 mm, localizando-se em qualquer parte do corpo, exceto nas palmas das mãos, região plantar e axilas, todavia, afeta principalmente o tronco e membros superiores. Estas pequenas pápulas podem coalescer e formar uma grande urtica. Os sintomas geralmente desaparecem rapidamente, não ultrapassando o período de 1 hora. Os sintomas podem piorar em temperaturas ambientais mais elevadas, embora alguns pacientes descrevam o surgimento de lesões em ambientes de baixa temperatura e, principalmente, durante a atividade física.

A UCol possui sua incidência e prevalência predominantemente entre a segunda e terceira décadas de vida. Não há diferença de prevalência entre os sexos masculino e feminino. Alguns estudos sugerem uma prevalência estimada de 4,1-11,2% na população em geral.

Em um estudo com 111 participantes buscou-se caracterizar as necessidades médicas não atendidas de pacientes em relação à avaliação e o acompanhamento da UCol em países de língua alemã. Através de uma pesquisa *online*, os autores questionaram os pacientes sobre a sintomatologia, atraso no diagnóstico, impacto na vida diária, qualidade de vida e experiência com atendimento médico. Praticamente todos os pacientes relataram sinais e sintomas típicos de UCol, todavia, relataram atraso significativo no diagnóstico de 30,2 meses (variação de 0 a 279 meses). Apenas 16% foram submetidos a testes de provocação, demonstrando a carência de testes diagnósticos de aplicação prática. Noventa por cento dos pacientes afirmaram ter doença não controlada, resultando em forte impacto em suas atividades diárias, sono e qualidade de vida. O estudo apresenta a necessidade iminente de melhoria na investigação diagnóstica e no atendimento ao paciente, assim como melhores opções de tratamento¹.

A etiologia de cada subtipo de UCol está sendo gradualmente investigada e elucidada, mas a fisiopatologia geral ainda não é totalmente compreendida. A fisiopa-

tologia envolve acetilcolina, oclusão de poros, receptor colinérgico M3 (CHRM3), alergia a componentes do suor, fatores inflamatórios séricos e desidrose, e cada subtipo de UCol sugere apresentar causas diferentes ou mistas. A fisiopatologia proposta da UCol, ainda, apresenta-se com inúmeras lacunas, entretanto foram propostos quatro subtipos de UCol: tipo I - UCol com alergia ao suor, tipo II - UCol do tipo folicular, tipo III - UCol com angioedema palpebral (UCol AEP), e tipo IV - UCol com anidrose e/ou hipoidrose adquirida². A histamina é um mediador envolvido de maneira equiparável em todos os subtipos relatados.

Diferente de outros tipos de urticária, muitos pacientes com UCol queixam-se de parestesia, o que tem grande impacto na qualidade de vida destes pacientes. A UCol é uma doença que altera drasticamente o conceito de bem-estar biopsicossocial do indivíduo, pois notadamente é uma patologia que diminui a qualidade de vida, favorece a automedicação indiscriminada e o absenteísmo. A UCol possui sua incidência e prevalência predominantemente entre a segunda e terceira décadas de vida. As lesões tendem a durar 15 a 60 minutos e podem estar associadas ao angioedema local. Na suspeita de UCol é importante diferenciá-la da anafilaxia induzida pelo exercício, urticária aquagênica, UCol induzida pelo frio, urticária ao calor e urticária solar¹⁻².

O teste de provocação para confirmar UCol também possui como objetivo afastar o diagnóstico de anafilaxia induzida pelo exercício. Deve-se ter cautela ao realizar o teste em indivíduos cardiopatas, e analisar pacientes com outras apresentações de lesões cutâneas. É consenso que um aumento na temperatura corporal acima 1 °C da linha de base, conforme indicado por um teste de aquecimento passivo sentado por ≤ 15 min em um banho com água a 42 °C confirma o diagnóstico de UCol².

Um protocolo padronizado foi proposto para diagnosticar e medir os limiares de UCol, usando bicicleta ergométrica com controle da frequência cardíaca e temperatura. O teste é realizado por ergometria com controle da frequência cardíaca. O paciente se posiciona na bicicleta ergométrica e inicia as pedaladas, sendo instruído de maneira que a pulsação se eleve em 15 batimentos por minuto a cada 5 minutos, alcançando 90 batimentos por

minuto acima do nível basal após 30 minutos. Além disso, afere-se a temperatura durante o processo. O tempo para o surgimento da urticária é inversamente proporcional à intensidade da doença, ou seja, quanto menor o tempo para o surgimento das lesões, mais grave é considerada a UCol³.

A UCol é extremamente degradante para o bem-estar biopsicossocial do indivíduo, e ainda carece de testes de provocação e ferramentas que possam ser facilmente reproduzidas em ambientes externos aos centros de referências. Assim, há necessidade de novas técnicas de baixo custo, baixo aporte tecnológico, seguras e com boa reprodutibilidade que possam auxiliar o diagnóstico do médico especialista em seu ambulatório particular ou a atenção primária em saúde, principalmente, no SUS, e em países em desenvolvimento.

Referências

1. Mellerowicz E, Weller K, Zuberbier T, Maurer M, Altrichter S. Real-life treatment of patients with cholinergic urticaria in German-speaking countries. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Nov;17(11):1141-7.
2. Fukunaga A, Oda Y, Imamura S, Mizuno M, Fukumoto T, Washio K. Cholinergic Urticaria: Subtype Classification and Clinical Approach. *Am J Clin Dermatol.* 2022 Sep 15:1-14.
3. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci.* 2014;75(2):88-93.

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

Guilherme Gomes Azizi
Sérgio Duarte Dortas-Junior
Rosy Moreira Bastos-Junior
Omar Lupi
Solange Oliveira Rodrigues Valle

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conexão da Alergia com a Odontologia: precisamos construir pontes

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):180-2.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230095>

Prezado Editor,

O artigo publicado no último número (março/2024) do *The Journal of The American Dental Association*, intitulado “Gingival hypersensitivity reactions to toothpastes”, chamou nossa atenção. Reforçamos que é uma revista indexada de alto impacto na base de dados Scopus (CiteScore 5.0), da conceituada Associação Americana de Odontólogos. O trabalho é uma série de casos, associado a uma revisão de literatura¹. Ele se destacou para nós, por mostrar que não é apenas a nossa especialidade de alergistas, nem exclusivamente a profissão de médicos, que se interessa pelas doenças alérgicas. Estamos nos esquecendo dos dentistas!

A publicação científica contempla 11 pacientes provenientes de serviço espanhol, sendo a maioria de mulheres (72,7%) com sensibilidade ao “cinamon”. A lesão mais comumente encontrada foi eritema gengival, acompanhado de prurido ou leve desconforto. A pasta dentária foi implicada na gênese dos quadros, uma vez que a descontinuação dela levou ao desaparecimento das lesões. Ressaltamos que diferentes pastas foram implicadas. Eles contextualizam que pode haver na odontologia reações de hipersensibilidade do tipo I, mediada por IgE e do tipo IV, mediada por linfócitos T. As reações de hipersensibilidade tardia são mais frequentes, sendo nesse caso conhecidas como estomatites de contato¹. Destacamos que neste serviço de referência, mesmo com suspeita clínica forte e provável intenção de publicação, só foi realizado teste de contato em aproximadamente metade dos casos e em muitas vezes apenas com a pasta dentária! A pergunta pertinente seria, em casos assim, como estaríamos no Brasil?

Admite-se que reações de hipersensibilidade a dentifrícios são incomuns. Isto se deve ao fato de que as pastas estão sendo diluídas em água e saliva durante a escovação¹. No entanto, é preciso frisar que as formulações dos cremes dentais são bastante complexas, com vários ingredientes. Estão inclusos abrasivos leves, fluoretos, umectantes, aromatizantes, adoçantes, espessantes, corantes e surfactantes, dentre outros². Percebe-se ainda

que há variações de acordo com o fabricante. Assim, na situação implicada é preciso se testar o dentifrício. Esta é uma máxima na conduta da dermatite de contato em geral: é necessário se testar o produto do paciente! Porém, nós alergistas sabemos que somente testar com pasta não diluída pode induzir a reações falso-positivas. Anton de Groot, renomado especialista, aconselha que seja realizado inicialmente um teste semiaberto ou fechado com a pasta não diluída. Porém, como já dito, este teste sendo positivo, não comprova alergia. Assim, a pasta deveria ser adicionalmente testada em diluições seriadas (pura, 50% e 20% diluídos em vaselina ou água) e/ou testar em controles. A interrupção do uso com reexposição posterior pode ser útil para comprovar relevância clínica de teste positivo². O alergista é o profissional habilitado e acostumado a realizar tais diluições para a realização destes procedimentos.

Entretanto, o aconselhamento ao paciente só está completo quando se testa os ingredientes, visando se identificar o agente químico ofensor². O trabalho científico do grupo espanhol citou o artigo que chancelou o lançamento da série latino-americana adaptada para testes de contato no Brasil³. Não há dúvida de que esta série representou um avanço no sentido de se atualizar a nossa antiga bateria padrão brasileira. Para se ter ideia desta importância, recente trabalho levantou as substâncias que mais mostraram sensibilização em pacientes com patologias na cavidade oral. O tetracloropaladato de sódio foi a substância mais implicada, com incrível positividade acima de 27% dos pacientes testados. Para comparação, o sulfato de níquel ficou em segundo lugar, com 23%⁴. Este mesmo sal, que representa o elemento paládio, está na série latino-americana. Em termos de queilites alérgicas, a série adaptada ainda contempla própolis. O grupo norte-americano de dermatite de contato (NACDG) o aponta entre as substâncias mais prevalentes, com 8,6% de positividade⁵. Há crescente preocupação com própolis na Europa, já tendo sido incorporado na série base deles⁶. Relato de lesão perioral por própolis surgiu no Brasil, com o advento da série latino-americana⁷. Acreditamos que anteriormente não havia relato deste diagnóstico pelo fato desta substância não ser regularmente testada em nosso país. Precisamos mostrar aos dentistas que estamos habituados a realizar testes de contato utilizando esta série, o que representa a possibilidade de se descobrir o agente etiológico específico responsável pela patologia bucal.

Além disso, temos atualmente séries complementares de testes de contato muito boas que devem ser utilizadas em situações assim. A série dental, manipulada por empresa de extratos para testes de contato, é muito

similar à equivalente existente na Europa⁸, mostrando que não estamos mais presos exclusivamente a baterias padrões (Tabela 1). Observando esta série, vemos que nela predomina os acrilatos e certos metais comumente utilizados na dentística. E estas substâncias ampliam muito as possibilidades diagnósticas para os dentistas que lidam com pacientes com reações de hipersensibilidades variadas.

Ao abrir a literatura específica atual vemos com frequência casos que demonstram a importância de séries complementares específicas. Exemplificando, há o caso de uma criança de 8 anos, com queilite há 1 ano. Fez tratamentos tópicos com melhora somente durante o uso, havendo a recorrência com a interrupção. Negava uso de batons e afins. O problema gerava ansiedade familiar. Ao exame, se observava a presença de 4 coroas metálicas.

Tabela 1Série dental de teste de contato^a

Série dental	Concentração	Veículo
1. Metacrilato de metila	2%	Vaselina
2. Dimetacrilato de trietilenoglicol	2%	Vaselina
3. Dimetacrilato de diuretano	2%	Vaselina
4. Dimetacrilato de etilenoglicol	2%	Vaselina
5. Dimetacrilato de bisfenol A diglicidil	2%	Vaselina
6. N, N-Dimetil-p-toluidina	5%	Vaselina
7. Benzofenona 3 (Oxibenzona)	10%	Vaselina
8. Dimetacrilato de 1,4 butanodiol	2%	Vaselina
9. Dimetacrialdo de bisfenol A	2%	Vaselina
10. Bicromato de potássio	0,5%	Vaselina
11. Cloreto de cobalto	1%	Vaselina
12. Metacrilato de 2-Hidroxi-etila (2-HEMA)	2%	Vaselina
13. Sulfato de níquel	5%	Vaselina
14. Eugenol	2%	Vaselina
15. Colofônia	20%	Vaselina
16. Formaldeído	2%	Água
17. p-Tolildietanolamida	2%	Vaselina
18. Sulfato de cobre	2%	Vaselina
19. Metilhidroquinona	1%	Vaselina
20. Cloreto de paládio	2%	Vaselina
21. Cloreto de alumínio	2%	Vaselina
22. Canforoquinona (bornanedione)	1%	Vaselina
23. Metacrilato de dimetilaminoetila	0,2%	Vaselina
24. Diacrilato de 1,6-Hexanodiol	0,1%	Vaselina
25. Drometrisol (2(2'-hidroxi 5'-metil fenil) benzotriazol)	1%	Vaselina
26. Metacrilato de tetrahidrofurfurila	2%	Vaselina
27. Estanho	50%	Vaselina
28. Tetracloropaladato de sódio	3%	Vaselina
29. Carvone	5%	Vaselina
30. Glutaraldeído	0,2%	Vaselina

^a Bateria de teste de contato: série dental da IPI ASAC BRASIL®.

Investigação laboratorial foi normal. Então, decidiu-se por teste de contato que mostrou sensibilidade ao níquel. Negava qualquer contato com instrumentos metálicos. Assim, optou-se pela troca das coroas por resinas, com a remissão total do quadro em 2 semanas⁹.

Casos com sensibilidade aos acrilatos é ainda mais comum. Como o de uma japonesa, de 41 anos, que utilizou produto de proteção gengival, ao se submeter a clareamento dentário. Um segundo tratamento ocorreu uma semana após. No dia seguinte, a gengiva desenvolveu ulcerações acompanhada de púrpura e edema labial. Feito o diagnóstico clínico de dermatite de contato, foi submetida a teste, que se mostrou positivo a dois acrilatos e três metacrilatos. O produto usado continha 2-hidroxietil metacrilato. A ausência de sintomas no tratamento inicial, mas com reação grave após a segunda aplicação, sugere que foi sensibilizada no primeiro contato com o produto. Reações cruzadas entre metacrilatos são esperadas¹⁰.

A cavidade oral deverá ser bem estudada por médicos e odontólogos sempre que houver algum tipo de lesão, seja na mucosa oral ou na língua. Não esquecer de observar os lábios e a região perioral. Esta investigação deverá ser feita através de uma rica anamnese, incluindo avaliação imunoalérgica. Quando bem indicado, sugere-se a realização do teste de contato com série padrão acompanhada de série dental e produtos de uso do próprio paciente.

Acreditamos que precisamos nos aproximar dos odontólogos! Precisamos que eles conheçam bem a nossa especialidade e que saibam que estamos capacitados a ajudá-los a resolver quando aparecem estes sintomas. Sabemos que eles são, muitas vezes, os primeiros a perceber tais doenças em seus pacientes. E os alergistas necessitam que a nossa Sociedade atue fazendo essa conexão, por exemplo, fomentando palestras para os odontólogos nos principais estados da federação, mostrando a nossa *expertise* e o trabalho de excelência que já fazemos e que não paramos de aperfeiçoar.

É hora de construir pontes...

Referências

1. López-Pintor RM, González-Serrano J, Ivaylova Serkedzhieva K, Serrano Valle J, de Arriba L, Hernández G, et al. Gingival hypersensitivity reactions to toothpastes. *J Am Dent Assoc.* 2024;155(3):213-226.e3. doi:10.1016/j.adaj.2023.11.003.
2. de Groot A. Contact Allergy to (Ingredients of) Toothpastes. *Dermatitis.* 2017;28(2):95-114. doi:10.1097/DER.000000000000255.
3. Belluco PES, Giavina-Bianchi P, Belluco RZF, Novaes MRCG, Reis CMS. Prospective study of consecutive patch testing in patients with contact dermatitis using an adapted Latin American baseline series. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2023;55(05):235. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.250.
4. Al-Gawahiri M, Rustemeyer T, Franken SM, van Zuuren EJ, Ipenburg NA. Frequency and clinical relevance of contact allergy in dental patients. *Contact Dermatitis.* 2024;90(1):66-73. doi:10.1111/cod.14440.
5. Dekoven JG, Warshaw EM, Reeder MJ, Atwater AR, Silverberg JI, Belsito D V, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2019-2020. *Dermatitis.* 2023;34(2):90-104. doi:10.1089/derm.2022.29017.jdk
6. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis.* 2019;80(1):1-4. doi:10.1111/cod.13155.
7. Belluco PES, Belluco RZF, Reis CMS. Allergic contact cheilitis caused by propolis: case report. *Einstein (Sao Paulo).* 2022;20:eRC6151. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022RC6151.
8. Chemotechnique Diagnostics. Patch Test Products & Reference Manual. 2024 [Internet]. Disponível em: <https://www.chemotechnique.se/ckfinder/userfiles/files/Katalog%202024%20w%20cover2.pdf>.
9. Zeng Q, Wang S, Cheng L, Mu J, Yang J, Zhou H. Allergic contact cheilitis caused by nickel from stainless steel crowns in primary molars: An easily overlooked intraoral allergen in children? *Contact Dermatitis.* 2023;89(6):505-7. doi:10.1111/cod.14413.
10. Hayakawa M, Baba Y, Kouno M. Allergic Contact Stomatitis Caused by (Meth)acrylates in a Gingival Protection Product Used During Teeth Whitening. *Dermatitis®.* 2024;35(1):96-8. doi:10.1089/derm.2023.0180.

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

Paulo Eduardo Silva Belluco

Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS -
Brasília, DF, Brasil.

Eduardo Souza Lima

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -
Juiz de Fora, MG, Brasil.

O papel da Comissão de Ligas Acadêmicas ASBAI na formação médica

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):183-4.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.2023096>

Prezado Editor,

As Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) do curso de graduação em Medicina trazem, às Instituições de Ensino Superior (IES), a necessidade de adaptação de suas matrizes curriculares de modo a contemplar todos os pilares educacionais durante o processo de formação, de acordo com as necessidades da comunidade acadêmica¹.

Nessa busca pela aquisição de competências para a futura atuação profissional é importante que o estudante tenha a oportunidade de vivenciar e desenvolver cuidados que consolidem a prevenção da doença e a promoção da saúde, a fim de constituir uma postura ativa, crítica, inovadora e cientificamente fundamentada^{2,3}.

Nos últimos anos, tem havido um considerável aumento do número de ligas acadêmicas atuantes nos cursos de graduação em Medicina no Brasil, com o mesmo ocorrendo na especialidade de Alergia e Imunologia. Apesar de não haver consenso na literatura sobre a definição de liga acadêmica, porém tanto a Direção Executiva Nacional dos Estudantes de Medicina (Denem) quanto a Associação Brasileira de Ligas Acadêmicas (Ablam) parecem concordar em que uma liga acadêmica é uma associação de estudantes que adota como referência o tripé universitário: ensino, pesquisa e extensão^{4,5}.

Diante disso, destaca-se a importância das ligas acadêmicas para a formação em saúde, inclusive na especialidade de Alergia e Imunologia, visto que a participação dos acadêmicos cria profissionais diferenciados, com uma visão ampliada do cuidado em saúde. Seguindo essa premissa, em setembro/2021 a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) criou o Programa da ASBAI para Ligas Acadêmicas de Alergia e Imunologia. O Programa tem por objetivo congrega estudantes que manifestem interesse em aprofundar os conhecimentos, ainda no período de

graduação em Medicina, na especialidade Alergia e Imunologia⁶.

As atividades desenvolvidas no Programa são coordenadas pela Comissão de Ligas Acadêmicas que está subordinada à Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços. A Comissão de Ligas Acadêmicas é constituída por associados titulados coordenadores de ligas acadêmicas de Imunoalergia em suas instituições. Os ligantes apresentam papel primordial no desenvolvimento das atividades que adotem como referência o tripé universitário ensino, pesquisa e extensão. Essas atividades contemplam discussão de casos clínicos através de webinários [ensino], elaboração de guias sobre o manejo de enfermidades imunoalérgicas para médicos generalistas, atenção primária e emergencistas [ensino/extensão], elaboração de material informativo para a população geral [extensão], e incentivo à pesquisa.

O Brasil é um país de extensão continental, com sistema de saúde com funcionamento heterogêneo e complexo, o que exige uma visão ampliada que seja capaz de incorporar o sujeito em todas as suas dimensões. A congregação de estudantes de diversas partes do país em torno do aprendizado da Imunoalergia deve garantir o diálogo entre as diferentes formas de saber.

Enfim, o Programa da ASBAI para Ligas Acadêmicas de Alergia e Imunologia tem ocupado importante espaço no processo de ensino-aprendizagem dos estudantes de graduação. Neste sentido, é necessário um constante diálogo entre os participantes deste processo, de forma a reconhecer as necessidades de aprendizagem a fim de potencializar essas estratégias complementares da formação em saúde, especialmente o crescimento da especialidade de Alergia e Imunologia.

Referências

1. Brasil, Ministério da Educação, Conselho Nacional de Educação. Resolução nº 3, de 20 de junho de 2014. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina e dá outras providências. Diário Oficial da União; 23 jun 2014. Seção 1, p. 8-11.
2. Franco CAGS, Cubas MR, Franco RS. Currículo de medicina e as competências propostas pelas diretrizes curriculares. Rev Bras Educ Med. 2014;38(2):221-30.
3. Misael JR, Santos Júnior CJ dos, Wanderley FAC. Ligas acadêmicas e formação médica: validação de um instrumento para avaliação e percepção discente. Rev Bras Educ Med. 2022;46(1):e014.
4. Direção Executiva Nacional dos Estudantes de Medicina (DENEM). Coordenação Científica. Ligas acadêmicas [Internet]. Julho 2014. Disponível em: <http://www.denem.org.br/cartilhas/Cartilha-Ligas-Acade%CC%82micas-CoCien.pdf>.
5. Associação Brasileira de Ligas Acadêmicas (ABLAM). [Internet] Disponível em: www.ablam.org.br/diretrizes-nacionais/.

6. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Programa da ASBAI para Ligas Acadêmicas de Alergia e Imunologia [Internet]. Disponível em: www.asbai.org.br/programa-da-asbai-para-ligas-academicas-de-alergia-e-imunologia/ .

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

Sergio Duarte Dortas-Junior

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE), Departamento de Clínica Médica - Petrópolis, RJ, Brasil. Comissão de Ligas Acadêmicas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - São Paulo, SP, Brasil.

Gil Bardini

Comissão de Ligas Acadêmicas da ASBAI. Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) - Tubarão, SC, Brasil.

Esther Gomes Andrade Figueiredo-da-Silva

Universidade Iguaçu (UNIG) - Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

Heloisa de Luca Simoni

Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) - Tubarão, SC, Brasil.

Beatriz Giolo Andrade Santos

Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - São Paulo, SP, Brasil.

Yasmin Vieira Braidá

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) - Alfenas, MG, Brasil.

João Paulo de Assis

Comissão de Ligas Acadêmicas da ASBAI. Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - São Paulo, SP, Brasil.

Evandro Monteiro de Sá Magalhães

Comissão de Ligas Acadêmicas da ASBAI. Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) - Alfenas, MG, Brasil.

Atualização para o tratamento do angioedema hereditário no Brasil

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):185-6.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230097>

Prezado editor,

Diante das recentes mudanças no cenário dos tratamentos para o angioedema hereditário (AEH) no Brasil, entendemos que é de extrema importância atualizar as informações da última Diretriz Brasileira de Angioedema Hereditário publicada em 2022¹.

O AEH é caracterizado por edema recorrente do subcutâneo e submucosa que afeta a face, extremidades, genitais e os tratos gastrointestinal e respiratório, inclusive podendo levar ao óbito ao acometer as vias aéreas superiores². O angioedema decorre de uma liberação descontrolada de bradicinina, que se liga ao seu receptor (BKR2) no endotélio vascular, resultando no extravasamento de plasma. O crescente conhecimento acerca dos mecanismos envolvidos na patogênese do AEH vem possibilitando o desenvolvimento de novas terapias³.

O manejo medicamentoso do AEH é dividido em tratamento das crises, profilaxias de curto prazo (PCP) e de longo prazo (PLP). A PLP deve ter como objetivo o controle completo da doença e a normalização da qualidade de vida do paciente. Atualmente, vários medicamentos estão aprovados para PLP do AEH e as diretrizes nacional e internacional os classificam como terapias de primeira ou de segunda linha, de acordo com as evidências de eficácia e perfil de segurança. A diretriz brasileira e a internacional (WAO/EAACI), ambas atualizadas e publicadas em 2022, colocam o inibidor de C1 derivado de plasma (C1INHdp), tanto endovenoso quanto subcutâneo e o lanadelumabe como terapias de primeira linha para PLP. Além dessas opções, a diretriz internacional também inclui o berotralstate como uma das principais terapias para PLP, o que não ocorreu na diretriz brasileira, pois, na época de sua publicação este medicamento não havia sido aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)^{1,3}.

O berotralstate é uma pequena molécula sintética que inibe de forma altamente específica a calicreína plasmática, com perfil farmacocinético que permite seu uso em uma dose única diária, por via oral⁴. Foi licenciado em dezembro de 2020 pela FDA (*U.S Food and Drug Administration*),

em abril de 2021 pela EMA (*European Medicines Agency*), e em abril de 2024 foi aprovado no Brasil. É indicado seu uso na dose de 150 mg ao dia, em pacientes com AEH com deficiência do C1INH (AEH-C1INH), a partir dos 12 anos. O berotralstate demonstrou ação já no primeiro mês de tratamento; houve redução significativa na frequência mensal dos ataques de AEH quando comparado ao placebo, após um período de 6 meses (1,31 *versus* 2,65; $p < 0.001$). Os escores de qualidade de vida (AE-QoL) apesar de mostrarem melhora, não tiveram diferença estatística em relação ao placebo. No estudo de fase 3 do berotralstate os eventos gastrointestinais, incluindo dor abdominal, vômitos e diarreia, estiveram entre os efeitos adversos mais frequentemente notificados, no entanto, na sua maioria, os sintomas foram leves e transitórios. Durante a gestação e a amamentação o medicamento não é recomendado⁵.

Diferente das demais opções de tratamento disponíveis até o momento, o berotralstate é para uso oral, o que pode contribuir para superar os desafios relacionados aos medicamentos parenterais e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com AEH. Um fato relevante da PLP com o berotralstate é que existem relatos de eficiência na prevenção de crises para paciente com AEH e C1INH normal (AEH-nC1INH), como no caso do AEH por variantes no *F12* (AEH-FXII)⁴.

Apesar de disponíveis, o acesso aos medicamentos de primeira linha para a PLP no Brasil continua sendo um enorme desafio. A maioria dos pacientes com AEH são atendidos nos centros de referência ligados ao SUS, e menos de 25% dos brasileiros têm acesso à saúde suplementar, tornando este cenário ainda mais desafiador. Todos os medicamentos de primeira linha para PLP do AEH são de altíssimo custo, e no Sistema Único de Saúde (SUS) nenhuma destas opções está incorporada, restando apenas as terapias de segunda linha e com poucas expectativas de mudança em curto prazo. Recentemente, os pacientes com acesso à saúde suplementar obtiveram uma vitória com a incorporação do lanadelumabe ao rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), sendo sua cobertura obrigatória para pacientes com AEH-C1INH adultos e adolescentes (+12 anos), e a possibilidade da cobertura do C1INHdp, como um produto hemoderivado.

Em relação ao acesso ao tratamento das crises, dois grandes avanços ocorreram: a recomendação da CONITEC para incorporação do icatibanto e do C1INHdp endovenoso. Essa recomendação é reservada para o tratamento de crises de AEH-C1INH tipos I e II, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (ainda não publicado).

Apesar das recentes melhorias, ainda há grupos de pacientes carentes de opções de tratamento para AEH. Na PLP, mulheres gestantes e lactantes têm somente a opção de C1INHdp (classificado como categoria C pela FDA). Este pode ser também utilizado para PCP e tratamento de crises nessa população. O icatibanto não está aprovado para o tratamento de crises em gestantes e lactantes, apesar de ter mostrado um bom perfil de segurança⁶. Crianças menores de 12 anos de idade têm apenas o C1INHdp EV para PLP como terapia específica do AEH, exceto pelo C1INHdp SC que pode ser usado a partir dos 8 anos de idade. Para crises nessa faixa etária, pode-se utilizar o C1INHdp EV e o icatibanto. Gestantes, lactantes e crianças podem fazer uso de ácido tranexâmico, mas observa-se menor eficiência na profilaxia das crises e o potencial risco de trombose principalmente em gestantes. Ainda não há terapia aprovada para o manejo do AEH-nC1INH¹.

Conforme colocado na última Diretriz Brasileira de Angioedema Hereditário, diversos medicamentos foram desenvolvidos nas últimas décadas, e vários outros encontram-se em desenvolvimento e em testes clínicos¹. Os autores esperam que, com aumento das possibilidades de tratamento, haja também uma melhoria no acesso a esses recursos pelos pacientes.

Referências

1. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Auñ MV, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2022;6(2):170-96.
2. Minafra FG, Cunha LAO, Mariano RG de S, Goebel GA, de Lima LS, Pinto JA. Investigation of Mortality of Hereditary Angioedema in a Reference Center in Brazil. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:1805-12.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Anotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77:1961-90.
4. Johnson F, Stenzl A, Hofauer B, Heppt H, Ebert E-V, Wollenberg B, et al. A Retrospective Analysis of Long-Term Prophylaxis with Berotralstat in Patients with Hereditary Angioedema and Acquired C1-Inhibitor Deficiency-Real-World Data. Clin Rev Allergy Immunol. 2023;65:354-64.
5. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021;148:164-172.e9.

6. Šimac DV, Štimac T, Novak S. Is Icatibant Safe for the Treatment of Hereditary Angioedema During Pregnancy? Curr Allergy Asthma Rep. 2022;22:135-40.

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

Eli Mansour

Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas, Alergia e Imunologia,
Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.

Fernanda Marcelino

Hospital Regional da Asa Norte (HRAN),
Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.

Luisa Karla Arruda

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade
de São Paulo, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia.
Departamento de Clínica Médica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Régis de Albuquerque Campos

Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia,
Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Programa
de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.

Herberto Jose Chong-Neto

Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia,
Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.

Pedro Giavina-Bianchi

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

Anete Sevciovic Grumach

Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC,
Disciplina de Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.

Faradiba Sarquis Serpa

Escola Superior de Ciências da Santa Casa
de Misericórdia de Vitória, Serviço de Referência em Asma,
Alergia e Imunologia - Vitória, ES, Brasil.

Jane da Silva

Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago,
Universidade Federal de Santa Catarina,
Departamento de Clínica Médica - Florianópolis, SC, Brasil.

Eliana Toledo

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto,
Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento
de Pediatria e Cirurgia Pediátrica - São José do Rio Preto,
SP, Brasil.

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Fernanda Gontijo Minafra

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,
Departamento de Pediatria - Belo Horizonte, MG, Brasil.



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/lsiou.html>

Tabelas

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

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

Legendas das figuras

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

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

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

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

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

Regionais da ASBAI – Biênio 2023/2024

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

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

Amazonas

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

Bahia

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

Ceará

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

Distrito Federal

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

Espírito Santo

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

Goias

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

Maranhão

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

Mato Grosso

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

Mato Grosso do Sul

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

Minas Gerais

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

Pará

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

Paraíba

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

Paraná

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

Pernambuco

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

Piauí

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

Rio de Janeiro

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

Rio Grande do Norte

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

Rio Grande do Sul

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

Santa Catarina

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

São Paulo

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

Sergipe

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

Tocantins

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

Confira as vantagens de associar-se à ASBAI !

Como sócio, você terá inúmeros benefícios. Veja alguns:



O nome e endereço na área "Procure seu Especialista"



Descontos no Congresso Brasileiro e nos eventos promovidos pela ASBAI



Afiliação à World Allergy Organization (WAO)



Acesso à Universidade ASBAI (Educação Médica Continuada Online)



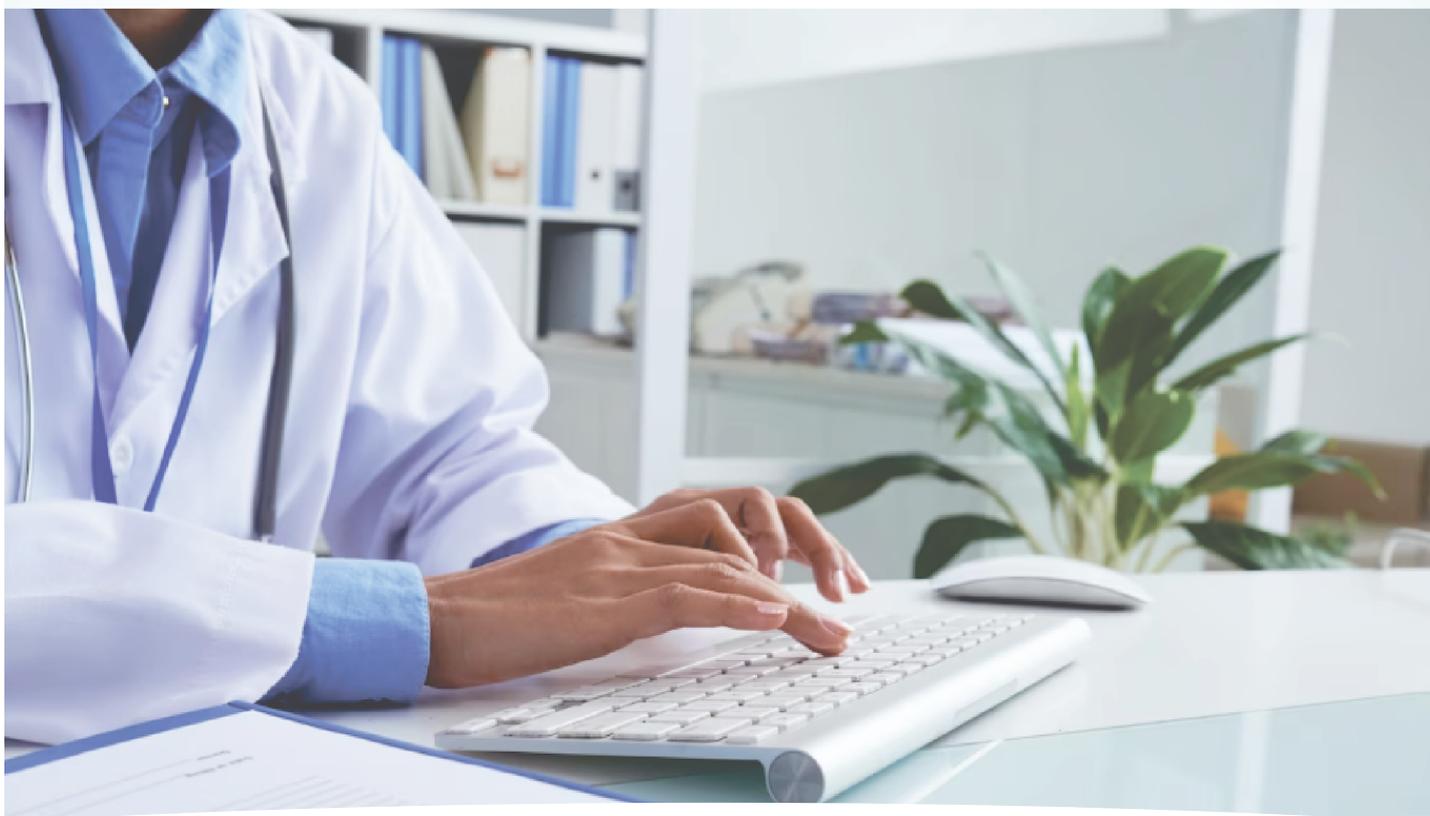
Receber e acessar online a revista Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia



Receber boletins informativos impressos e eletrônicos

www.asbai.org.br

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