

# ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira  
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana  
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 8 • Número 3 • Julho-Setembro 2024

8/3

## ■ EDITORIAL

Anafilaxia perioperatória: muito grave, não tão rara, mas ainda negligenciada e pouco conhecida

## ■ ARTIGOS ESPECIAIS

Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA): guia da ASBAI para o diagnóstico e manejo  
Manejo da anafilaxia perioperatória sob a visão dos anesthesiologistas

## ■ ARTIGO DE REVISÃO

Anafilaxia: atualizando as recomendações do Practice Parameter 2023

## ■ ARTIGO ORIGINAL

Nova proposta para diagnóstico do angioedema hereditário com papel filtro

## ■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Prurigo nodular: o que o paciente e a sua pele têm a nos dizer?

Dessensibilização rápida à idursulfase adaptada para um paciente com Mucopolissacaridose tipo II

Dessensibilização intravaginal em uma mulher com alergia mediada por IgE ao fluido seminal

Eritema multiforme: diagnóstico e tratamento

Recurrent sepsis in secondary immunodeficiency induced by nasal steroid misuse

## ■ CARTAS AO EDITOR

O relatório Lancet Countdown América Latina de 2023 sobre saúde e alterações climáticas

O problema é maior do que imaginávamos: resumo do relatório Lancet Countdown 2024

Vasculite urticariforme: um pequeno ensaio sobre a importância do olhar

Imunoterapia com alérgenos fúngicos. Podemos considerá-la como medicina de precisão?



**ASBAI**

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia



# Associe-se à ASBAI

## É usufrua das seguintes vantagens:



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

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



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



Afiliação à World Allergy Organization (WAO).



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



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



Receber boletins informativos.



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

Defesa coletiva dos interesses e direitos da especialidade.

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

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



## ASBAI

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia



**ASBAI**  
Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

# ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

**Julho-Setembro 2024**

**Volume 8, Número 3**

## Editorial / Editorial

- Anafilaxia perioperatória: muito grave, não tão rara, mas ainda negligenciada e pouco conhecida ..... 187  
*Perioperative anaphylaxis: very serious, not so rare, but still neglected and poorly understood*  
MARCELO VIVOLO AUN

## Artigos Especiais / Special Articles

- Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA):  
guia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e manejo ..... 189  
*Allergic bronchopulmonary aspergillosis:*  
*Brazilian Association of Allergy and Immunology guidelines for diagnosis and management*  
FARADIBA SARQUIS SERPA, GUSTAVO FALBO WANDALSEN, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE,  
ADELMIR SOUZA MACHADO, ALFEU TAVARES FRANÇA, ÁLVARO AUGUSTO CRUZ,  
ANTONIO CARLOS PASTORINO, JOSÉ ANGELO RIZZO, JOSÉ ELABRAS-FILHO, LUANE MARQUES DE-MELLO,  
PATRICIA POLLES DE OLIVEIRA JORGE, PEDRO GIAVINA-BIANCHI,  
EKATERINI SIMÕES GOUDORIS, FABIO CHIGRES KUSCHNIR
- Manejo da anafilaxia perioperatória sob a visão dos anesthesiologistas ..... 213  
*Management of perioperative anaphylaxis from the anesthesiologist perspective*  
IARA VICTÓRIA DOS SANTOS MOURA, MARIA EDUARDA PONTES CUNHA-DE CASTRO,  
AYNOA CRISTIANNE LIMA MACEDO, BIANCA BARBOSA OLIVEIRA FALHEIROS

## Artigo de Revisão / Review Article

- Anafilaxia: atualizando as recomendações do Practice Parameter 2023 ..... 225  
*Anaphylaxis: updating Practice Parameter 2023 recommendations*  
ALBERTINA VARANDAS CAPELO, ALEX EUSTÁQUIO DE LACERDA, JANE DA SILVA,  
RENATA NEIVA BITTAR, MARISA ROSIMEIRE RIBEIRO, ALEXANDRA SAYURI WATANABE,  
ELAINE GAGETE MIRANDA-DA-SILVA, ANA CAROLINA D'ONOFRIO-SILVA,  
FABIANA ANDRADE OLIVEIRA, MARIO GUELLER, NATHALIA COELHO PORTILHO KELMANN

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

## Artigo Original / Original Article

- Nova proposta para diagnóstico do angioedema hereditário com papel filtro ..... 235  
*New diagnostic approach to hereditary angioedema using filter paper*  
MAINE LUELLAH DEMARET BARDOU, ROSEMEIRE NAVICKAS CONSTANTINO-SILVA,  
MARIA LUIZA OLIVA-ALONSO, ANA JÚLIA RIBEIRO TEIXEIRA, PEDRO GIAVINA-BIANCHI,  
ELI MANSOUR, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, ANETE SEVCIOVIC GRUMACH

## Comunicações Clínicas e Experimentais / Clinical and Experimental Communications

- Prurigo nodular: o que o paciente e a sua pele têm a nos dizer? ..... 244  
*Prurigo nodularis: what do patients and their skin have to tell us?*  
BRUNO EMANUEL CARVALHO OLIVEIRA
- Dessensibilização rápida à idursulfase adaptada para um paciente com Mucopolissacaridose tipo II ..... 250  
*Rapid idursulfase desensitization tailored to a patient with mucopolysaccharidosis type II*  
PIETRO HENRIQUE MASSUDA, MARIANA MALUCELLI, MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS,  
PEDRO GIAVINA-BIANCHI, TSUKIYO KAMOI
- Dessensibilização intravaginal em uma mulher  
com alergia mediada por IgE ao fluido seminal: um relato de caso ..... 257  
*Intravaginal desensitization in a woman with IgE-mediated allergy to seminal fluid: a case report*  
ERIKA P. SOUZA, MARIANA S. SOARES PERON, LARISSA OLIVEIRA F. SILVA LIMA,  
BRUNA C. VALDIVIESO, CAROLINE ROSA EMERGENTE COUTINHO, ELI MANSOUR
- Eritema multiforme: diagnóstico e tratamento ..... 263  
*Erythema multiforme: diagnosis and treatment*  
SÓNIA PEREIRA GARCIA, CRISTINA VALENTE, JOANA BARRADAS LOPES,  
CÁTIA SANTA, INÉS LOPES, ISABEL ROSMANINHO
- Recurrent sepsis in secondary immunodeficiency induced by nasal steroid misuse ..... 269  
*Sepse de repetição na imunodeficiência secundária por uso abusivo de corticoide nasal*  
BRUNA GIAVINA-BIANCHI, ADRIANA PITCHON,  
ANDRÉ LUIZ OLIVEIRA FEODRIPPE, PEDRO GIAVINA-BIANCHI

## Cartas ao Editor / Letters to the Editor

- O relatório Lancet Countdown América Latina de 2023 sobre saúde e alterações climáticas ..... 274  
*The 2023 Latin America report of the Lancet Countdown on health and climate change*  
MARILYN URRUTIA-PEREIRA, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, DIRCEU SOLÉ
- O problema é maior do que imaginávamos: resumo do relatório Lancet Countdown 2024 ..... 277  
*The problem is bigger than we thought: summary of the 2024 report of the Lancet Countdown*  
MARILYN URRUTIA-PEREIRA, HERBERTO JOSE CHONG-NETO, DIRCEU SOLÉ
-

## Cartas ao Editor / Letters to the Editor

- Vasculite urticariforme: um pequeno ensaio sobre a importância do olhar ..... 280  
*Urticarial vasculitis: a brief essay on the importance of observation*  
BRUNO EMANUEL CARVALHO OLIVEIRA
- Imunoterapia com alérgenos fúngicos. Podemos considerá-la como medicina de precisão? ..... 283  
*Immunotherapy with fungal allergens. Can we consider it precision medicine?*  
MAURÍCIO DOMINGUES FERREIRA, PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO

---

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





# ASBAI

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

## Diretoria da ASBAI

Biênio 2023/2024

### Presidente

Fábio Chigres Kuschnir (RJ)

### 1ª Vice-Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

### 2ª Vice-Presidente

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

### Diretor Secretário

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

### Imunizações

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

### Imunobiológicos

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



### Departamentos Científicos

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

#### Imunossenência

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

#### Imunoterapia

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

#### Provas Diagnósticas

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

#### Rinite

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

#### Urticária

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

### Comissões Estatutárias

\* Coordenadores(as)

#### Comissão de Ensino e Credenciamento de Serviços

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

#### Comissão de Compliance

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

#### Comissão de Título de Especialista

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



### **Comissões Estatutárias**

\* Coordenadores(as)

#### **Comissão de Ética e Defesa Profissional**

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

#### **Comissão de Honorários e Exercício Profissional**

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

#### **Comissão de Estatuto, Regulamentos e Normas**

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

### **Comissões Especiais**

\* Coordenadores(as)

#### **Alérgenos**

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

#### **Biodiversidade, Poluição, Clima**

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

#### **Políticas de Saúde**

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

#### **Assuntos Comunitários**

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

#### **Jovem Especialista**

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

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

## Minas Gerais

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

## Pará

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

## Paraíba

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

## Paraná

Presidente: Marcelo Jefferson Zella  
Secretária: Cristine Secco Rosário  
Tesoureira: Paula Bley Strachman  
Científico: Heriberto José Chong Neto  
Ética e Defesa Profissional: Juliano José Jorge  
Rua Cândido Xavier, 575 – Águia 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

## Anafilaxia perioperatória: muito grave, não tão rara, mas ainda negligenciada e pouco conhecida

*Perioperative anaphylaxis: very serious, not so rare, but still neglected and poorly understood*

Marcelo Vivolo Aun<sup>1</sup>

As anafilaxias perioperatórias estão entre as mais graves reações de hipersensibilidade imediata, com letalidade que pode chegar a aproximadamente 5% dos casos<sup>1</sup>. Este valor supera as estimativas de mortes por anafilaxias por outras causas, que chegam ao máximo de 1%<sup>2</sup>. Por outro lado, reações imediatas perioperatórias são eventos incomuns, com incidência variando de 1:500 a 1:18.600 procedimentos<sup>1</sup>. As maiores casuísticas mundiais foram geradas no Reino Unido e na França, nas quais a incidência encontrada girou em torno de 1:10.000 procedimentos<sup>3,4</sup>. Há um único estudo realizado no Brasil, unicêntrico e prospectivo, que mostrou que essa incidência é maior no nosso meio. Foram encontradas 27,9 reações imediatas grau 1 (cutâneas exclusivas) para cada 10.000 cirurgias, e 7 reações anafiláticas para cada 10.000 procedimentos, ou seja, sete vezes maior que a incidência reportada na Europa Ocidental<sup>5</sup>. Isso sugere que, apesar de ser um evento incomum, a anafilaxia intraoperatória não deve ser considerada um evento raro. Apesar disso, os médicos anesthesiologistas, que são aqueles que deveriam reconhecer a ocorrência dessas reações e prontamente agir para evitar desfecho letal, não estão bem atualizados no tema.

Num estudo de Moura e cols.<sup>6</sup>, publicado neste número dos Arquivos de Asma Alergia e Imunologia, foi demonstrado que há sérias lacunas no conhecimento

dos colegas, o que pode comprometer a assistência aos pacientes que apresentam uma reação imediata durante uma cirurgia. Embora tenham conseguido pouco mais de 10% de respostas aos questionários digitais enviados aos anesthesiologistas do estado do Sergipe, os autores demonstraram que mais de 10% desses especialistas não citaram os bloqueadores neuromusculares como possíveis causadores das reações. É necessário destacar que essa é a classe de fármacos mais frequentemente encontrada como causadora das reações em muitas das casuísticas já publicadas<sup>7</sup>. Além disso, em relação ao manejo da anafilaxia, 10,3% dos entrevistados citaram a reposição de cristaloides como primeira medida terapêutica a ser adotada numa anafilaxia intraoperatória.

Aparentemente, há um insuficiente conhecimento dos anesthesiologistas, não apenas sobre as reações intraoperatórias, mas sobre reações de hipersensibilidade a medicamentos. Um outro estudo nacional, publicado nos anais de um evento local e apresentado no Meeting de Hipersensibilidade a Drogas da Academia Europeia de Alergia e Imunologia (DHM-EACCI 2022)<sup>8</sup>, 104 anesthesiologistas responderam a um questionário digital. Houve claras evidências de que conceitos atuais bem sedimentados sobre hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são des-

1. Hospital Israelita Albert Einstein, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein School of Medicine. FMUSP, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia.

conhecidos por aqueles colegas. Foi demonstrado que 40% acreditava numa alta chance de reatividade cruzada entre penicilina e cefazolina, sendo que hoje é sabido que essa chance é inferior a 2%. Além disso, mais de 90% dos anesthesiologistas negava a existência de possível intolerância cruzada entre dipirona e outros AINE<sup>8</sup>, sendo que os chamados “reatores não seletivos” aos AINE são claramente a maioria desses pacientes.

Podemos postular que esse mau preparo dos anesthesiologistas na temática de alergia a drogas possa estar relacionado, ao menos em parte, à pequena participação de docentes especializados em Alergia e Imunologia nos cursos de graduação médica no Brasil. A maioria das faculdades brasileiras não possui a disciplina de Alergia e Imunologia na sua grade curricular. As doenças alérgicas e imunológicas são, frequentemente, ensinadas por outras especialidades com atuação prática nessas mesmas enfermidades, como pediatria, dermatologia, pneumologia, otorrinolaringologia, infectologia, reumatologia, etc. Entretanto, alguns temas como “Hipersensibilidade a Medicamentos”, “Alergia Alimentar”, “Anafilaxia” e “Erros Inatos da Imunidade” abrangem mais do que um órgão ou sistema, mostrando que, claramente, a participação do especialista em Alergia e Imunologia auxiliando na formação dos médicos seria de grande valia.

Esse conhecimento deficitário claramente não se restringe aos especialistas em Anestesiologia, mas à maioria dos médicos não especialistas em Alergia e Imunologia. Em outros dois estudos nacionais, realizados nos estados do Rio de Janeiro e de Alagoas foi demonstrado que médicos emergencistas, apesar de, em sua maioria, já terem atendido casos de anafilaxia em seus plantões, estavam mal formados e pouco atualizados acerca do manejo dessa síndrome potencialmente fatal.<sup>9,10</sup>

Com relação à anafilaxia que ocorre durante procedimentos cirúrgicos, é necessário destacar que, mesmo após a conclusão da graduação, os médicos que se especializam em anestesiologia e atenderão essas intercorrências parecem seguir tendo pouca interação com nossa especialidade. Tem havido um grande esforço das duas sociedades médicas, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), em aprimorar a educação médica continuada de seus especialistas. Essas sociedades vêm fazendo colaborações, interagindo durante os seus congressos anuais e gerando produção científica em conjunto

na temática da hipersensibilidade perioperatória.<sup>11,12</sup> Entretanto, essas atitudes ainda se mostram insuficientes. Precisamos fazer mais para atingir os colegas que atuam frente a frente com os pacientes que apresentam essas reações graves durante as cirurgias. Isso permitirá reduzir a morbimortalidade desses eventos e o correto encaminhamento desses casos para a investigação com os alergistas e imunologistas.

## Referências

1. Volcheck GW, Melchioris BB, Farooque S, Gonzalez-Estrada A, Mertes PM, Savic L, et al. Perioperative Hypersensitivity Evaluation and Management: A Practical Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Feb;11(2):382-392. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.012.
2. Pouessel G, Dribin TE, Tacquard C, Tanno LK, Cardona V, Worm M, et al. Management of Refractory Anaphylaxis: An Overview of Current Guidelines. *Clin Exp Allergy.* 2024 Jul;54(7):470-88. doi: 10.1111/cea.14514.
3. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018;121:159-71.
4. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:366-73.
5. Garro LS, Aun MV, Soares ISC, Ribeiro MR, Motta AA, Kalil J, et al. Specific questionnaire detects a high incidence of intra-operative hypersensitivity reactions. *Clinics (Sao Paulo).* 2018 May 17;73:e287. doi: 10.6061/clinics/2018/e287.
6. Moura IVS, Cunha-de-Castro MEP, Macedo ACL, Falheiros BBO. Manejo da anafilaxia perioperatória sob a visão dos anesthesiologistas. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2024;8(3):213-24.
7. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019 Oct;74(10):1872-84. doi: 10.1111/all.13820.
8. Torquato MC, Takaoka F, Rizzo LV, Vieira JE, Aun MV. Practical management of anesthesiologists regarding hypersensitivity reactions to drugs in the perioperative period. *Einstein (São Paulo).* 2021;19(Suppl 1):S50.
9. Fonseca CSBM, Moraes IC, Contin IN, Maeda LH, Uehara MK, Almeida MEC, et al. Anafilaxia: conhecimento médico sobre o manejo em anafilaxia. Estudo em urgentistas na cidade de Petrópolis - RJ. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2009;32(1):9-12.
10. Santos TP, Almeida GRF, Lins LC, Moreira IFM. Atendimento a pacientes com anafilaxia: conhecendo as principais condutas médicas nos setores de urgência e emergência dos hospitais da cidade de Maceió, Alagoas. *Braz J Allergy Immunol.* 2014;2:231-4.
11. Spindola MAC, Solé D, Aun MV, Azi LMTA, Bernd LAG, Garcia DB, et al. Update on perioperative hypersensitivity reactions: joint document of the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) and Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) - Part I: post-crisis guidelines and treatment. *Braz J Anesthesiol.* 2020 Sep-Oct;70(5):534-548. doi: 10.1016/j.bjan.2020.06.004.
12. Solé D, Spindola MAC, Aun MV, Araújo Azi LMT, Bernd LAG, Garcia DB, et al. Update on perioperative hypersensitivity reactions: joint document from the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) and Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) - Part II: etiology and diagnosis. *Braz J Anesthesiol.* 2020 Nov-Dec;70(6):642-61. doi: 10.1016/j.bjan.2020.08.008.



# Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA): guia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e manejo

*Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Brazilian Association of Allergy and Immunology guidelines for diagnosis and management*

Faradiba Sarquis Serpa<sup>1,2</sup>, Gustavo Falbo Wandalsen<sup>2,3</sup>, Solange Oliveira Rodrigues Valle<sup>2,4</sup>,  
Adelmir Souza Machado<sup>2,5</sup>, Alfeu Tavares França<sup>4</sup>, Álvaro Augusto Cruz<sup>2,5</sup>, Antonio Carlos Pastorino<sup>2,6</sup>,  
José Angelo Rizzo<sup>2,7</sup>, José Elabras-Filho<sup>2,4</sup>, Luane Marques de-Mello<sup>2,8</sup>, Patricia Polles de Oliveira Jorge<sup>2,9</sup>,  
Pedro Giavina-Bianchi<sup>2,6</sup>, Ekaterini Simões Goudoris<sup>4,10</sup>, Fabio Chigres Kuschnir<sup>11,12</sup>

## RESUMO

A Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) é uma doença imunoalérgica pulmonar causada por reações de hipersensibilidade aos antígenos do fungo *Aspergillus fumigatus*. A doença afeta principalmente pessoas com asma ou fibrose cística e pode levar a dano pulmonar irreversível se não diagnosticada e adequadamente tratada. Apesar de descrita há quase 70 anos, a doença ainda é subdiagnosticada. Isso pode estar relacionado aos métodos de diagnóstico utilizados, à falta de testes padronizados e a critérios diagnósticos ainda imprecisos. O tratamento principal envolve o uso de corticosteroides sistêmicos. Antifúngicos azólicos são indicados para tratar exacerbações e são a estratégia preferencial para reduzir o uso de corticosteroides. Medicamentos biológicos prometem ser úteis no tratamento da ABPA, devido à sua capacidade de inibir a inflamação tipo 2, regular os níveis de eosinófilos e IgE e modular citocinas inflamatórias. Assim, frente a pacientes com asma, principalmente aqueles que têm dificuldade em alcançar o controle da doença, deve ser considerada a hipóte-

## ABSTRACT

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is an immunoallergic lung disease caused by hypersensitivity reactions to antigens of the fungus *Aspergillus fumigatus*. The disease primarily affects individuals with asthma or cystic fibrosis and can lead to irreversible lung damage if not accurately diagnosed and treated. Despite being described nearly 70 years ago, the disease remains underdiagnosed. This may be related to the diagnostic methods used, the lack of standardized tests, and still imprecise diagnostic criteria. Standard therapy involves the use of systemic corticosteroids. Azole antifungals are indicated for the treatment of exacerbations and are the preferred strategy to reduce corticosteroid use. Biologics hold promise for treating ABPA due to their ability to inhibit type 2 inflammation, regulate IgE levels and eosinophil counts, and modulate inflammatory cytokines. Thus, in patients with asthma, especially those with difficulty in achieving disease control, the possibility of ABPA should be considered. Given the variability of diagnostic criteria and the need

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Vitória, ES, Brasil.
2. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, ASBAI, Departamento Científico de Asma - São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP - São Paulo, SP, Brasil.
4. Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Universidade Federal da Bahia, UFBA - Salvador, BA, Brasil.
6. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
7. Universidade Federal de Pernambuco, UFPE - Recife, PE, Brasil.
8. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, FMRP-USP - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
9. Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR - São Carlos, SP, Brasil.
10. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, ASBAI, Diretoria Científica - São Paulo, SP, Brasil.
11. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
12. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, ASBAI - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em 28/10/2024, aceito em 01/11/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):189-212.

se de ABPA. Devido à variabilidade dos critérios diagnósticos e à necessidade de verificar a sua validação em populações distintas, são necessários mais estudos para um melhor entendimento da doença, possibilitando sua detecção precoce e manejo adequado. Nestas diretrizes procuramos atualizar dados sobre epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento desta doença.

**Descritores:** Aspergilose broncopulmonar alérgica, aspergilose pulmonar, asma, bronquiectasia, eosinofilia, imunoglobulina E.

to validate them in different populations, more studies are needed to better understand the disease, allowing its early detection and appropriate management. In these guidelines, we aim to update the data on ABPA epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, and treatment.

**Keywords:** Allergic bronchopulmonary aspergillosis, pulmonary aspergillosis, asthma, bronchiectasis, eosinophilia, immunoglobulin E.

## Introdução

A Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) é uma doença pulmonar complexa, descrita originalmente em 1952 por Hinson e cols. na Inglaterra em indivíduos que apresentavam bronquite/asma, eosinofilia periférica, bronquiectasias e/ou eliminação de tampões mucosos com a presença do fungo *Aspergillus fumigatus* (*Af*)<sup>1</sup>. Em 1968, a doença foi relatada nos Estados Unidos<sup>2</sup> e, em 1974, França AT descreveu nove casos no Brasil, sendo oito em adultos e um em criança<sup>3</sup>.

A ABPA é a causa mais comum de Micoses Broncopulmonar Alérgica (MBPA), uma enfermidade não invasiva, porém com alto poder destrutivo pulmonar. Acomete indivíduos com condições favoráveis à germinação de conídios do fungo *Af*, especialmente pacientes com asma ou com fibrose cística (FC)<sup>4</sup>.

O *Af* é um fungo de distribuição universal encontrado principalmente em locais com matéria orgânica em decomposição como plantas e animais mortos. A concentração do fungo na atmosfera, o tamanho dos conídios (2,5-3 µm), a mutabilidade, o grau de alergenicidade, as condições atmosféricas, a termotolerância (12-52 °C), a produção de micotoxinas, assim como a idade e a competência imune do hospedeiro são fatores determinantes para a sua patogenicidade<sup>4,5</sup>.

A presença de inflamação da mucosa brônquica como ocorre na asma e na FC facilita a retenção e germinação dos conídios, com formação do tubo germinativo e hifas, que são as produtoras dos principais antígenos do *Af*. Logo, dependendo da genética e do estado imune do indivíduo podem ocorrer reações de hipersensibilidade dos tipos I e III ocasionando a ABPA. As manifestações clínicas da ABPA podem variar desde broncoespasmo leve até fibrose pulmonar<sup>4-6</sup>.

A ABPA é uma doença que permanece pouco reconhecida e cerca de 30% dos pacientes são inicialmente diagnosticados erroneamente com tuberculose, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil<sup>6</sup>.

Dada a propensão da doença a causar complicações irreversíveis, é essencial formular políticas de rastreamento para ABPA, pois a detecção precoce da doença é fundamental para o tratamento adequado e um melhor prognóstico.

Este manuscrito tem como objetivo fornecer uma revisão sobre a ABPA, incluindo sua epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento.

## Epidemiologia

No mundo, estima-se que mais de 4 milhões de pessoas sejam afetadas pela ABPA<sup>4,7</sup>. Entretanto, a exata prevalência da doença ainda não está totalmente estabelecida, e varia de acordo com a região estudada. A ABPA ocorre em torno de 2,5% a 15% dos pacientes com asma e entre 7% e 9% dos pacientes com FC<sup>4,8</sup>.

A prevalência da ABPA é maior que 40% em pacientes com asma sensíveis ao *Af*, sendo mais frequente nos asmáticos graves<sup>8</sup>. No Brasil, em asmáticos adultos sensibilizados ao *Af*, a prevalência foi de 20%<sup>9</sup>. Em crianças com FC (mediana de idade de 7,3 anos) a taxa de sensibilização alérgica detectada por teste cutâneo ou IgE sérica específica variou entre 12,5% e 23%<sup>10,11</sup>. Na comparação global, a maior prevalência de ABPA foi relatada na Índia<sup>12</sup>.

Não há predileção por idade ou sexo para a ocorrência de ABPA, mas a maior frequência ocorre

em indivíduos adultos<sup>13</sup>. Além disso, a predisposição genética, como alelos específicos do HLA-DR, pode contribuir para o desenvolvimento da ABPA em indivíduos suscetíveis<sup>14</sup>.

As dificuldades em relação à real prevalência de ABPA têm sido relacionadas à falta de testes e de critérios diagnósticos padronizados, além de características da população estudada.

### O *Aspergillus fumigatus*

O *Aspergillus* é um fungo que exerce um papel importante na manutenção e equilíbrio ecológico, contribuindo com a reciclagem da matéria orgânica e a disponibilização de nutrientes<sup>15</sup>. É um organismo eucariota e heterotrófico que pertence ao Domínio *Eukarya*, Reino *Fungi*, Filo *Ascomycota*, Classe *Eurotiomycetes*, Ordem *Eurotiales*, Família *Trichocomaceae*, gênero *Aspergillus*, espécie *Aspergillus fumigatus*<sup>16</sup>.

O gênero *Aspergillus* é dividido em seis subgêneros: *Circumdati*, *Nidulantes*, *Fumigati*, *Aspergillus*, *Cremeri* e *Polypaecilum*, que englobam 27 seções e 446 espécies<sup>17</sup>. Dentre elas, o *A. fumigatus* é a espécie patogênica mais importante devido a sua capacidade superior de sobreviver e crescer em uma ampla gama de condições ambientais em comparação com outras espécies<sup>18,19</sup>.

A taxonomia do *Aspergillus* é intrincada e sofre transformações frequentemente<sup>20</sup>. Tradicionalmente, a classificação era embasada em caracteres fenotípicos, contudo nas últimas décadas vem sendo influenciada pela caracterização molecular e quimiotaxonômica<sup>21</sup>. As novas abordagens se justificam pelo grande número de espécies que esse fungo possui, dificultando uma identificação precisa. Uma metodologia polifásica, pautada na combinação de biótipo e genótipo, vem se demonstrando mais apropriada para realizar essa identificação. A análise do biótipo compreende a forma, tamanho, cor dos conídios e termotolerância<sup>18</sup>.

A termotolerância é uma característica importante nessa diferenciação, pois o *Af* se distingue das outras espécies de *Aspergillus* pela temperatura ideal de crescimento. A do *Af* é de 37 °C, podendo variar de 20 a 52 °C, sendo que ele é capaz de sobreviver por longos períodos de tempo a 55 °C. Assim sendo, o *Af* pode ser encontrado em qualquer parte do planeta, especialmente em ambientes autoaquecidos, como feno, milho e adubos<sup>19,21</sup>.

Genotipicamente, algumas técnicas de biologia molecular podem ser utilizadas para a categorização das espécies, como, por exemplo, o uso de sequências ribossomais de RNA, do polimorfismo de comprimento de fragmentos de DNA (RFLP), de sequências de genes de proteínas codificadoras e de sequências multilocos (MLST)<sup>20</sup>. A análise das sequências dos genes que codificam beta-tubulina e calmodulina e os genes da segunda subunidade maior da RNA polimerase II (RPB2) parecem ser mais adequadas para a distinção entre as espécies de *Aspergillus*<sup>21</sup>.

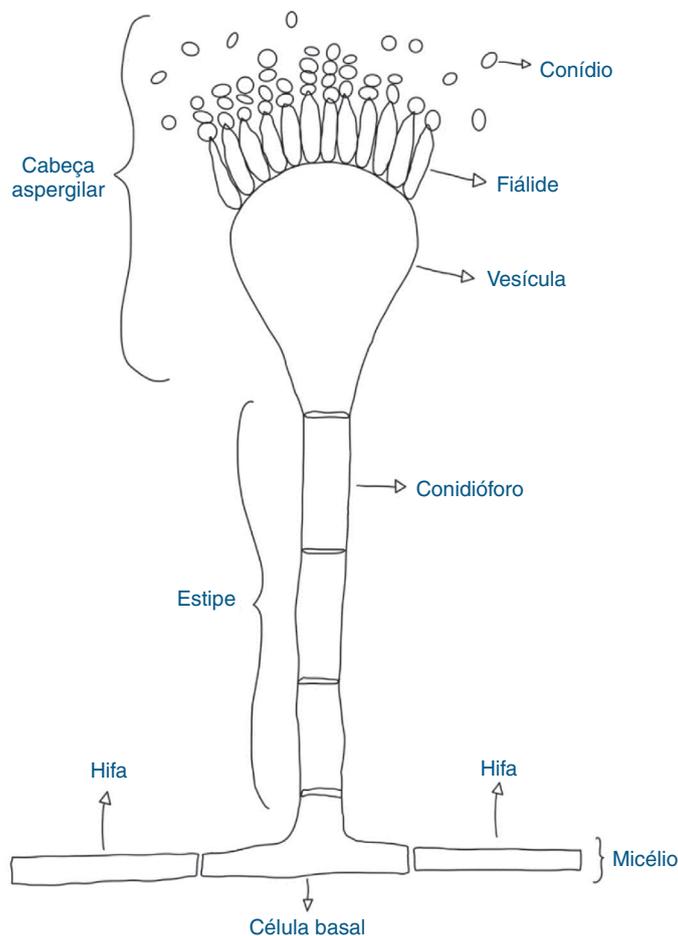
As características morfológicas do *Aspergillus* foram primeiramente descritas em 1729 por Pietro Micheli, um padre e biólogo italiano que o comparou com um aspersor de água benta. Por isso deu o nome de *Aspergillus* a esses fungos<sup>19</sup>. Eles são compostos por filamentos celulares denominados hifas, que ao se agruparem formam o micélio e por isso são intitulados fungos filamentosos. As hifas são septadas e hialinas de diferentes diâmetros e se ramificam formando os conidióforos, que são estruturas reprodutivas assexuadas produtoras de esporos assexuais chamados conídios. Os conidióforos saem da célula basal, situada na hifa e terminam em uma vesícula que se conecta à célula basal por meio de uma haste, a estipe. Da vesícula emergem as fiáldes, que são as células produtoras de conídios. Os conidióforos do *Af* são unisseriados, pois emergem diretamente da vesícula<sup>15</sup>.

As espécies incluídas na seção *Fumigati* apresentam conidióforos lisos, vesículas em forma de balão, cabeça colunar, conídios globosos esverdeados, com textura que varia de lisa a rugosa e são unisseriadas<sup>22</sup>. O conidióforo é simples e geralmente asseptado. Possui hifas septadas e hialinas e variam quanto ao diâmetro<sup>18,20</sup> (Figura 1).

O ciclo de vida do *Aspergillus* é composto por duas fases: uma somática, com atividades alimentares por meio de absorção de nutrientes solúveis simples, e outra reprodutiva<sup>16</sup>. O gênero *Aspergillus* é anamórfico, pois, na natureza, realiza reprodução predominantemente assexuada pela produção de fiáldes e conídios em cadeia<sup>20,23</sup>.

Após germinar, a hifa cresce, formando uma colônia. Na fase de colônia as hifas de *Af* são embebidas em uma matriz extracelular para formar um biofilme. A taxa de crescimento do *Af* é rápida, fator que favorece a disseminação desse fungo<sup>23</sup>.

Os conídios se desprendem e são aerotransportados, podendo ser encontrados no ambiente em



**Figura 1**  
Características morfológicas do *Aspergillus fumigatus*  
Modificada de Souza HG et al.<sup>15</sup>.

concentrações entre 0,1 e 3 conídios por m<sup>3</sup> de ar, o que permite que alcancem todos os níveis do trato respiratório. Além disso, podem permanecer adormecidos até encontrarem condições ambientais adequadas. O *Af* pode crescer em uma ampla variedade de substratos e tolerar congelamento ou desidratação por períodos prolongados<sup>19</sup>.

O primeiro caso de infecção por *Aspergillus* em humanos foi descrito por Sluyter em 1847<sup>24</sup>. Dentre as patologias causadas pelo *Aspergillus* podemos citar micotoxicose, alergias, asma, aspergiloma, aspergilose necrotizante, aspergilose pulmonar invasiva e ABPA<sup>25</sup>.

### Patogênese

A patogênese da ABPA é complexa, envolvendo fatores genéticos, interações hospedeiro-patógeno, resposta imune inata e adaptativa com reações de hipersensibilidade e inflamação eosinofílica.

Fatores genéticos podem contribuir para a suscetibilidade à ABPA. Estudos de genotipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) identificaram alelos HLA-DR específicos, como o HLA-DR2 e HLA-DR5, associados a risco aumentado de desenvolver ABPA em pacientes asmáticos e com FC, respectivamente<sup>26</sup>. Por outro lado, o HLA-DQ2 contribui para o não desenvolvimento da doença<sup>27</sup>. Foi descrito que a

variante rs35699176 no gene *ZNF77* leva à perda de integridade das células do epitélio respiratório e exposição das proteínas da matriz extracelular facilitando a adesão, germinação e crescimento de conídios do *Af*<sup>28</sup>. Polimorfismos nas vias da resposta imune inata, incluindo proteína surfactante A2 e receptores *toll-like* 3 e 9 também já foram descritos em pacientes com ABPA<sup>29-31</sup>.

O *Aspergillus* é um fungo saprófita onipresente no ar que é encontrado no solo e cresce em vegetação em decomposição<sup>23</sup>. O tamanho dos esporos do *Aspergillus* facilita sua penetração e deposição nas vias aéreas. A inalação desses esporos pode levar à colonização e germinação nas vias aéreas de indivíduos suscetíveis, especialmente aqueles com asma ou fibrose cística (FC)<sup>32</sup>.

Normalmente, o *Af* não provoca uma resposta imune, pois os conídios possuem uma camada hidrofóbica, composta pela proteína RodA, que impede o reconhecimento pelas células dendríticas, tornando-os imunologicamente inertes<sup>33</sup>.

Ao persistirem nas vias respiratórias os conídios germinam, dando origem às hifas, e perdem a camada hidrofóbica, fazendo com que padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ativem os receptores de padrão das células epiteliais pulmonares, que liberam as alarminas IL-33, IL-25 e linfopoiétina estromal tímica (TSLP) que ativam as células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2). As ILC2 produzem citocinas T2 (IL-4, IL-5 e IL-13), resultando em eosinofilia, produção de muco e hiper-reatividade brônquica. Existem evidências de que as ILC2s interagem com linfócitos T CD4+ e facilitam o desenvolvimento da resposta imune adaptativa e inflamação persistente das vias aéreas<sup>34</sup>.

A depuração mucociliar prejudicada e a resposta imune local nesses indivíduos facilitam a persistência das hifas de *Aspergillus* nas vias aéreas, desencadeando uma resposta imune exagerada. Ocorre liberação de várias proteínas fúngicas e proteases (catalase, protease aspártica, metaloprotease, elastase e colagenase) que contribuem para a colonização e perpetuam o dano ao epitélio respiratório<sup>35-37</sup>.

Além disso, as hifas produzem os principais antígenos do *Af*. Na nomenclatura de alérgenos estabelecida pela *World Health Organization e International Union of Immunological Societies* (WHO/IUIS) estão listadas até o momento 30 proteínas do *Af*<sup>38</sup>, sendo que cinco delas (Asp f1, Asp f2, Asp f3, Asp f4 e Asp f6) estão disponíveis para testagem como proteínas

recombinantes<sup>39</sup>. A Asp f1, descrita por Arruda LK e cols., é uma proteína ribotoxina específica do *Af*, expressa e secretada apenas pelos esporos germinativos<sup>40</sup>. Asp f3, Asp f4 e Asp f6 são proteínas somáticas. Todos esses antígenos têm potencial para desencadear reações mediadas por IgE e IgG, entretanto, esses últimos têm potencial alergênico menor que Asp f1<sup>39</sup>.

Desse modo, a patogênese da ABPA é caracterizada por um marcante processo inflamatório tipo-2 (T2) com a combinação de reações de hipersensibilidade tipo I (imediate) e tipo III (mediada por complexos imunes)<sup>41</sup>. Na hipersensibilidade do tipo I, os antígenos de *Aspergillus* se ligam à imunoglobulina E (IgE) na superfície de mastócitos e basófilos, levando à liberação de mediadores inflamatórios como histamina, leucotrienos e prostaglandinas, provocando broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e produção de muco<sup>42</sup>. Na hipersensibilidade do tipo III, complexos imunes compostos por antígenos de *Aspergillus* e IgG se depositam no tecido pulmonar, ativando o sistema do complemento e consequentemente, atraindo células inflamatórias, levando a dano tecidual e inflamação eosinofílica marcante<sup>43</sup>.

O processo inflamatório T2 na ABPA combina uma massiva infiltração das vias aéreas por eosinófilos e um alto nível de IgE policlonal. Os eosinófilos desempenham um papel central na patogênese da ABPA, contribuindo para a inflamação das vias aéreas, produção de muco e hiper-responsividade brônquica<sup>41</sup>. Citocinas, como interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13, produzidas por células Th2, estimulam o recrutamento, a ativação e a sobrevivência dos eosinófilos<sup>44</sup>. Além disso, as IL-4 e IL-13 promovem a produção de IgE por células B e induzem hiperplasia das células caliciformes, incrementando a secreção de muco. A inflamação das vias aéreas leva à produção de um muco eosinofílico denso contendo cristais de Charcot-Leyden que obstruem as vias aéreas. Variantes no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) podem desempenhar um papel na ABPA, mesmo na ausência de FC, embora isso ainda não esteja plenamente esclarecido<sup>45</sup>.

## Quadro clínico

Os achados clínicos mais frequentes na ABPA estão relacionados aos sintomas das doenças de base que a predispõem, além daqueles da própria ABPA que podem variar desde broncoespasmo leve até fibrose pulmonar. Podem ocorrer episódios de

tosse paroxística e recorrente, dispneia, aumento da expectoração, sibilos, exacerbações recorrentes e intolerância aos exercícios. Dependendo do estágio da doença, são descritos expectoração de tampões mucosos acastanhados, algumas vezes hemoptise, e sintomas gerais como febre e mal-estar. Baqueteamento digital é incomum e encontrado nos pacientes com bronquiectasias de longa duração<sup>44,46</sup>.

Um subgrupo de pacientes com ABPA pode se apresentar sem asma brônquica subjacente, sendo os achados de exame de imagem do tórax os responsáveis pela suspeita da doença<sup>47</sup>. O diagnóstico de ABPA pode demorar até 10 anos para ser suspeitado e estabelecido, muitas vezes cogitado apenas nos casos de asma grave de difícil tratamento já em uso de altas doses de corticosteroides inalados associados a broncodilatadores de longa duração ou até mesmo corticosteroide oral (etapas 4 ou 5 da iniciativa GINA)<sup>48</sup>. Raramente pode ocorrer rinosinusite alérgica por *Aspergillus* simultaneamente, com sintomas de obstrução nasal, secreção nasal espessa e escurecida<sup>49</sup>.

Os achados clínicos da ABPA são importantes e podem definir o correto diagnóstico se associados a achados radiológicos característicos na tomografia computadorizada do tórax (impacções mucoides, opacidades parenquimatosas, entre outros), presença de biomarcadores (IgE total elevada, IgE sérica específica contra o *A. fumigatus* ou teste cutâneo alérgico de leitura imediata positivo), além de outros critérios como eosinófilos sanguíneos elevados, IgG específica para *Af* ou precipitinas séricas contra o *Af*<sup>49-50</sup>.

Foram descritos alguns estágios clínicos da ABPA, inicialmente apresentados por Patterson e cols. em 1982<sup>50</sup>, mas que foram revistos mais recentemente por Agarwal e cols. em 2024<sup>49</sup>, e são apresentados na Tabela 1.

## Diagnóstico

O diagnóstico da ABPA é desafiador e envolve avaliação de critérios clínicos, imunológicos e radiológicos que permitem diferenciá-la de outras afecções pulmonares<sup>51</sup>. Os primeiros critérios diagnósticos da ABPA foram propostos por Rosenberg e cols. em 1977 (Tabela 2), e incluíam sete componentes primários (asma, eosinofilia no sangue periférico, hipersensibilidade cutânea imediata positiva ao antígeno de *Aspergillus*, presença de anticorpo precipitante ao antígeno de *Aspergillus*, níveis séricos aumentados

de IgE total, opacidades pulmonares transitórias ou fixas e bronquiectasias centrais) e três componentes secundários (isolamento de *Af* no escarro, história de expectoração de tampão acastanhado e reação do tipo Arthus)<sup>52</sup>. Desde então, esses critérios foram os mais utilizados para o diagnóstico de ABPA. No entanto, em 2013, o grupo de trabalho em ABPA da *International Society for Human and Animal Mycology* (ISHAM) propôs novos critérios para fornecer diretrizes padronizadas para o diagnóstico da ABPA<sup>53</sup>.

Posteriormente, novas evidências surgiram sobre a sensibilidade e especificidade dos critérios da ISHAM. Essas evidências emergiram de um estudo que avaliou o desempenho dos vários critérios diagnósticos<sup>54</sup>. Demonstrou-se que testes de IgE sérica específica são mais sensíveis do que testes cutâneos para identificar sensibilização ao *Aspergillus* e que a sensibilidade e especificidade desses critérios aumentaram usando um valor mais baixo de IgE total. Além disso, um ponto de corte no nível de IgG específica para *Aspergillus* foi proposto. Essas evidências levaram a ISHAM a modificar os critérios diagnósticos em 2021<sup>54</sup>. Os critérios propostos pela ISHAM foram validados, mas revelaram que a sensibilidade ainda era baixa para casos de Micoose Broncopulmonar Alérgica (MBPA) causados por outros fungos. Assim, Asano e cols. propuseram e validaram novos critérios diagnósticos que mostraram maior sensibilidade e especificidade em comparação com os critérios anteriores de Rosenberg-Paterson e do ISHAM, mesmo em casos atípicos de ABPA e também nas MBPA<sup>55</sup>.

Considerando as novas descobertas e a falta de evidências em certos tópicos, recentemente foram publicadas novas diretrizes para auxiliar clínicos e pesquisadores no manejo da ABPA<sup>49</sup>.

Na Tabela 3 são apresentados os critérios diagnósticos propostos até o momento com suas vantagens e desvantagens.

## Critérios clínicos

Os critérios clínicos para o diagnóstico da ABPA envolvem a presença de características clínicas e fatores de risco, especialmente asma e FC associadas aos sintomas e alguns sinais que podem servir de alerta para a possibilidade de ABPA, como: (i) asma não controlada, apesar do tratamento adequado; (ii) sintomas respiratórios persistentes, como tosse, dispneia, sibilância e expectoração; (iii) exacerbações agudas recorrentes com eosinofilia pulmonar; (iv) presença de bronquiectasias<sup>51,55</sup>.

**Tabela 1**

Classificação clínica da ABPA/MBPA

| Estágio | Definição                     | Achados   |
|---------|-------------------------------|---|
| 1       | ABPA aguda                    | <p><b>Novo diagnóstico</b> - ABPA previamente não diagnosticada que atende aos critérios diagnósticos.</p> <p><b>Exacerbação</b> - em paciente com ABPA diagnosticada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Piora clínica sustentada (&gt; 14 dias); <b>OU</b></li> <li>– Piora radiológica; <b>E</b></li> <li>– Aumento da IgE sérica total em <math>\geq 50\%</math> em relação ao último valor registrado de IgE durante a estabilidade clínica; <b>E</b></li> <li>– Exclusão de outras causas de piora.</li> </ul> <p><b>Exacerbação de asma</b> - piora dos sintomas respiratórios por pelo menos 48 horas sem deterioração imunológica ou radiológica da ABPA.</p> <p><b>Exacerbação infecciosa/bronquiectasia</b> - deterioração clínica por pelo menos 48 horas com aumento da tosse, dispneia, volume ou consistência do escarro, purulência do escarro, fadiga, mal-estar, febre ou hemoptise, sem deterioração imunológica ou radiológica de ABPA.</p> |
| 2       | Responsiva                    | <p>Melhora sintomática de pelo menos 50% (em uma escala de Likert ou analógica visual) após 8 semanas; <b>E</b></p> <p>Melhora radiológica significativa (redução de mais de 50% nas opacidades radiológicas) ou diminuição no IgE sérica total de pelo menos 20% após 8 semanas de tratamento.</p>   |
| 3       | Remissão                      | <p>Melhora clínica e radiológica por período &gt; 6 meses, sem uso de corticosteroide sistêmico.</p> <p>Ausência de aumento no IgE sérica total em <math>\geq 50\%</math> em relação ao último valor registrado de IgE durante a estabilidade clínica.</p> <p><i>Pacientes em uso de agentes biológicos ou agentes antifúngicos de longo prazo também podem ser considerados em remissão se atenderem aos critérios acima.</i></p>  |
| 4       | ABPA dependente de tratamento | <p><math>\geq 2</math> exacerbações consecutivas dentro de 3 meses após interrupção de corticosteroide sistêmico.</p> <p>Piora dos sintomas respiratórios <b>E</b> piora do exame de imagem ou aumento no nível de IgE sérica total em 50% dentro de 4 semanas de suspensão de corticosteroide oral em duas ocasiões separadas.</p>   |
| 5       | ABPA avançada                 | <p>Bronquiectasias extensas (&gt; 10 segmentos) em exame de imagem, devido à ABPA.</p> <p><i>Cor pulmonale</i> ou insuficiência respiratória crônica tipo 2.</p>  |

### Critérios imunológicos

Os marcadores imunológicos podem ajudar a confirmar a presença de hipersensibilidade ao *Aspergillus* e fornecem informações sobre a atividade da doença.

Nas últimas diretrizes da ABPA, são considerados suficientes para o diagnóstico níveis de IgE sérica total igual ou acima de 500 UI/mL para ABPA, e de 417 UI/mL para MBPA<sup>49,55</sup>. Uma elevação de 50% ou mais no nível de IgE sérica total é indicativo de exacerbação da ABPA<sup>49</sup> (Tabela 3).

A detecção de IgE específica para antígenos do *Aspergillus* desempenha um papel crucial no diagnóstico, porém, a variabilidade nos métodos do teste e na qualidade dos alérgenos utilizados pode impactar a precisão dos resultados. Para superar esses desafios, propõe-se o uso de alérgenos recombinantes. Essas proteínas são produzidas por meio de técnicas de

engenharia genética, permitindo uma produção mais controlada e padronizada em comparação com os alérgenos naturais. Essa abordagem visa melhorar a sensibilidade e especificidade dos testes, contribuindo para um diagnóstico mais preciso da ABPA. A presença de IgE rAsp f1 ou rAsp f3 demonstrou alta sensibilidade, e rAsp f4 ou rAsp f6 mostrou alta especificidade no diagnóstico de ABPA em pacientes com asma e fibrose cística<sup>39</sup>. A presença de IgE contra antígenos rAsp (f1, f2 e f4) foi considerada específica para ABPA em dois estudos<sup>56,57</sup>.

O Grupo de Trabalho em ABPA da EAACI propôs mudanças no algoritmo diagnóstico, incluindo a pesquisa de alérgenos recombinantes, mas reforçou a necessidade de recomendações adequadas para países com recursos limitados<sup>58</sup>. No entanto, é importante mencionar que um estudo brasileiro não conseguiu demonstrar vantagens no uso de alérgenos recombinantes (rAsp f 1, rAsp f 2, rAsp f 3, rAsp f 4

**Tabela 2**

Diagnósticos diferenciais da ABPA<sup>71</sup>

#### Doenças associadas com bronquiectasias

- Asma sem ABPA
- Fibrose cística sem ABPA
- Pós-infecção (micobactérias, pertussis, adenovírus)
- Imunodeficiências
- Disfunção ciliar
- Síndrome das unhas amarelas
- Traqueobronquiomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn)
- Doenças do colágeno (artrite reumatoide, Sjögren)

#### Doenças associadas à eosinofilia

- Asma sem ABPA
- Pneumonia eosinofílica
- Hipersensibilidade a medicamentos
- GEPA (vasculite de Churg-Strauss)
- Pneumonite de hipersensibilidade
- Malignidade primária ou secundária
- Doenças pulmonares granulomatosas
- Infecções parasitárias (síndrome de Löffler)

**Tabela 3**

Evolução dos critérios diagnósticos da ABPA

|                            | <b>Crítérios diagnósticos da ABPA</b>   | <b>Vantagens e desvantagens</b>   |
|----------------------------|---|---|
| Rosenberg-Patterson (1977) | <p><b>Crítérios primários</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asma.</li> <li>2. Eosinofilia periférica.</li> <li>3. Hipersensibilidade cutânea imediata para antígenos do <i>Aspergillus</i>.</li> <li>4. Precipitinas para antígenos do <i>Aspergillus</i>.</li> <li>5. IgE sérica total elevada.</li> <li>6. História de infiltrados pulmonares (transitórios ou fixos).</li> <li>7. Bronquiectasias centrais.</li> </ol> <p><b>Crítérios secundários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Aspergillus fumigatus</i> no escarro.</li> <li>– História de expectoração de plugs mucosos acastanhados.</li> <li>– Reatividade cutânea tardia para antígenos do <i>Aspergillus</i> (reação de Arthus).</li> </ul> <p><b>Diagnóstico definitivo de ABPA:</b><br/>todos os critérios primários presentes.</p>  | <p><b>Vantagens:</b><br/>Facilitou o diagnóstico quando a doença era desconhecida.<br/>Critérios flexíveis e de fácil uso.</p> <p><b>Desvantagens:</b><br/>Não definida aplicabilidade na ABPA-FC.<br/>Não aplicável em pacientes com MBPA.</p>   |
| Crítérios ISHAM (2013)     | <p><b>Condições predisponentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Asma ou fibrose cística.</li> </ul> <p><b>Crítérios obrigatórios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IgE sérica total (&gt; 1000 UI/mL)*.</li> <li>– IgE específica para <i>Aspergillus fumigatus</i> &gt;0,35 kUA/l ou teste cutâneo positivo.</li> </ul> <p><b>Outros critérios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eosinofilia periférica &gt; 500 cels/<math>\mu</math>L**.</li> <li>– Precipitinas ou IgG específica para <i>Aspergillus</i> positiva.</li> <li>– Bronquiectasias na TC.</li> <li>– Impactação mucoide na TC.</li> </ul> <p><b>Diagnóstico definitivo de ABPA:</b><br/>dois critérios obrigatórios e ao menos dois dos outros critérios.</p> <p>* Se todos os outros critérios estiverem presentes, valores de IgE total &lt;1000 UI/mL são aceitáveis.<br/>** Sem uso de corticosteroide sistêmico.</p> | <p><b>Vantagens:</b><br/>Crítérios mais bem definidos e objetivos.<br/>Uso em ambientes clínicos e de pesquisa.<br/>Útil para diagnosticar a ABPA mesmo na ausência de bronquiectasia.<br/>Aplicável em ABPA-FC.</p> <p><b>Desvantagens:</b><br/>Não aplicável em pacientes com MBPA.</p> |

<sup>a</sup> Ou apresentação clínico radiológica compatível.

<sup>b</sup> IgE sérica total < 500 UI/mL é aceitável se todos os outros critérios estiverem presentes.

<sup>c</sup> Na ausência de ponto de corte para a população, seguir recomendação do fabricante.

<sup>d</sup> Muco de alta atenuação confirma ABPA mesmo se os outros critérios não forem preenchidos.  
IgE específica para rAsp f1, f2 e f4 confirmam o diagnóstico de ABPA e podem ser usadas como critério diagnóstico.

ABPA = aspergilose broncopulmonar alérgica, ABPA-FC = ABPA na fibrose cística, MBPA = micose broncopulmonar alérgica, TC = tomografia computadorizada, FC = fibrose cística, DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

Adaptada de Agarwal R et al.<sup>75</sup>, Valle SOR et al.<sup>67</sup> e Agarwal R et al.<sup>49</sup>.

**Tabela 3** (continuação)

Evolução dos critérios diagnósticos da ABPA

| Critérios diagnósticos da ABPA            |   | Vantagens e desvantagens  |
|---|---|---|
| <p>Critérios ISHAM modificados (2021)</p> | <p><b>Condição predisponente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Asma.</li> </ul> <p><b>Critérios obrigatórios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IgE sérica total &gt; 500 UI/mL.</li> <li>– IgE específica para <i>Aspergillus fumigatus</i> &gt; 0,35 kUA/L ou teste cutâneo positivo.</li> </ul> <p><b>Outros critérios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eosinofilia periférica &gt; 500 cels/<math>\mu</math>L.</li> <li>– Precipitinas positivas ou IgG para <i>Aspergillus</i> &gt; 27 mgA/L.</li> <li>– Bronquiectasias na TC.</li> <li>– Impactação mucoide na TC.</li> </ul> <p><b>Diagnóstico definitivo de ABPA:</b><br/>dois critérios obrigatórios e ao menos dois dos outros critérios.</p>   | <p><b>Vantagens:</b></p> <p>Critérios bem definidos e objetivos.<br/>Uso em ambientes clínicos e de pesquisa.<br/>Útil para diagnosticar a ABPA mesmo na ausência de bronquiectasia.</p> <p><b>Desvantagens:</b></p> <p>Não definida aplicabilidade na ABPA-FC.<br/>Não aplicável em pacientes com MBPA.<br/>Necessita de avaliação em diferentes regiões geográficas.</p>        |
| <p>Critérios modificados (2024)</p>       | <p><b>Condição predisponente<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Asma, FC, DPOC, Bronquiectasias.</li> </ul> <p><b>Critérios obrigatórios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IgE sérica total &gt; 500 UI/mL<sup>b</sup>.</li> <li>– IgE específica para <i>Aspergillus fumigatus</i> &gt; 0,35 kUA/L ou teste cutâneo positivo.</li> </ul> <p><b>Outros critérios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IgG positiva para <i>Aspergillus fumigatus</i><sup>c</sup>.</li> <li>– Eosinofilia periférica &gt; 500 cels/<math>\mu</math>L.</li> <li>– TC de tórax com alterações sugestivas de ABPA (bronquiectasias impactação mucoide e muco de alta atenuação<sup>d</sup>) ou infiltrados transitórios na radiografia de tórax.</li> </ul> <p><b>Diagnóstico definitivo de ABPA:</b><br/>dois critérios obrigatórios e ao menos dois dos outros critérios</p> | <p><b>Vantagens:</b></p> <p>Critérios mais bem definidos e objetivos.<br/>Uso em ambientes clínicos e de pesquisa.<br/>Útil para diagnosticar a ABPA mesmo na ausência de bronquiectasia.<br/>Útil para diagnosticar ABPA em diferentes condições predisponentes.<br/>Considera diferenças regionais.</p> <p><b>Desvantagens:</b></p> <p>Não aplicável em pacientes com MBPA.</p> |

<sup>a</sup> Ou apresentação clínico-radiológica compatível.

<sup>b</sup> IgE sérica total < 500 UI/mL é aceitável se todos os outros critérios estiverem presentes.

<sup>c</sup> Na ausência de ponto de corte para a população, seguir recomendação do fabricante.

<sup>d</sup> Muco de alta atenuação confirma ABPA mesmo se os outros critérios não forem preenchidos.

IgE específica para rAsp f1, f2 e f4 confirmam o diagnóstico de ABPA e podem ser usadas como critério diagnóstico.

ABPA = aspergilose broncopulmonar alérgica, ABPA-FC = ABPA na fibrose cística, MBPA = micose broncopulmonar alérgica, TC = tomografia computadorizada, FC = fibrose cística, DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

Adaptada de Agarwal R et al.<sup>75</sup>, Valle SOR et al.<sup>67</sup> e Agarwal R et al.<sup>49</sup>.

and rAsp f 6) nos testes imunológicos em comparação com os exames habituais. O estudo destacou a persistência do desafio no diagnóstico da ABPA<sup>59</sup>.

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata utilizando extratos de *Aspergillus* pode ser realizado para avaliar a resposta imunológica aos antígenos do fungo, substituindo a pesquisa de IgE específica<sup>6,49,53</sup>.

A detecção de anticorpos IgG específicos por meio de testes sorológicos, como imunodifusão dupla ou imunoenensaio enzimático, também é considerada um critério importante para o diagnóstico da ABPA. Foi proposto um ponto de corte para IgE específica para *Aspergillus* de > 27 mgA/L em estudo realizado na população indiana<sup>60</sup>. Entretanto, esse ponto de corte varia de acordo com a metodologia de dosagem utilizada e entre diferentes populações, sendo considerado > 60 mgA/L no Japão, e > 40 mgA/L no Reino Unido<sup>61,62</sup>.

A presença de eosinofilia no sangue periférico é comum na ABPA, mas isoladamente não permite diferenciá-la da asma eosinofílica ou outras doenças pulmonares que cursam com eosinofilia. Contagem de eosinófilos acima de 500 células/ $\mu$ L, é um marcador adicional para o diagnóstico da ABPA<sup>6,49,53,55</sup>. Eosinofilia no escarro também pode ser observada, entretanto, as diretrizes recentes enfatizam que a pesquisa de eosinófilos no escarro ainda é uma necessidade não atendida na ABPA<sup>49</sup>.

Adicionalmente, a visualização direta do fungo (Gram e Gomori-Grocott) bem como a cultura podem ser realizadas em amostras de escarro, escarro induzido ou lavado broncoalveolar. A presença de *Aspergillus spp.* na cultura pode reforçar o diagnóstico<sup>49</sup>.

As técnicas de biologia molecular, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR) em diferentes amostras clínicas (escarro, tecido pulmonar), podem ser úteis especialmente em casos de ABPA com culturas negativas ou quando para diagnóstico precoce<sup>51,55</sup>.

A sensibilidade da cultura de escarro para *Aspergillus* é baixa na ABPA, assim como a acurácia do teste para detecção de antígeno galactomanana sérico. Entretanto, nos casos suspeitos de Micoses Broncopulmonar Alérgica (MBPA), as diretrizes atuais recomendam a realização de cultura de escarro obtido antes do início do tratamento para caracterizar o fungo e, posteriormente, permitir que se caracterize falha no tratamento<sup>49</sup>.

### **Crítérios radiológicos**

Os achados radiológicos típicos da ABPA podem variar de acordo com o estágio da doença e auxiliam na distinção de outras condições pulmonares<sup>6,49,51,53</sup>. A tomografia computadorizada de alta resolução é o padrão ouro para detectar o variado espectro de alterações decorrentes da ABPA. A presença de infiltrados pulmonares migratórios e recorrentes é um achado característico. Esses infiltrados podem ser vistos em diferentes lobos pulmonares e podem ser unifocais ou multifocais. As opacidades em “vidro fosco” são áreas de aumento da atenuação pulmonar sem obscurecimento completo dos vasos sanguíneos. Elas são frequentemente observadas e podem indicar inflamação alveolar com ou sem exsudato eosinofílico e mucoide. As bronquiectasias são dilatações permanentes e irreversíveis dos brônquios que, quando presentes na ABPA, são de distribuição preferencialmente central, em segmentos pulmonares proximais, nos lobos superiores e médio<sup>6,49,52,53</sup>.

O muco de alta atenuação (HAM) dentro dos brônquios, frequentemente associado a dilatações brônquicas lembrando um “dedo em luva”, é outra imagem observada<sup>53</sup>. HAM está presente quando a densidade do muco é visivelmente maior do que a do músculo paravertebral, e pode estar relacionado à presença de sais de cálcio e íons metálicos (manganês ou ferro)<sup>63</sup> ou muco desidratado<sup>64</sup>. Espessamento da parede brônquica e cicatrizes parenquimatosas, reflexo de inflamação e danos teciduais de longa data, também são descritos<sup>46,65</sup>.

Nódulos centrolobulares com padrão de “árvore em brotamento”, indicativos de inflamação das pequenas vias aéreas, frequentemente associados à inflamação crônica, também são comumente identificados na ABPA<sup>66</sup>.

O estágio final da doença é o fibrótico e pode ser identificado pela presença de fibrose e distorção arquitetônica, predominantemente envolvendo os lobos superiores. A fibrose pulmonar pode se manifestar na tomografia do tórax de alta resolução como bronquiectasia de tração, imagem de “favo de mel” e perda de volume<sup>65,66</sup>.

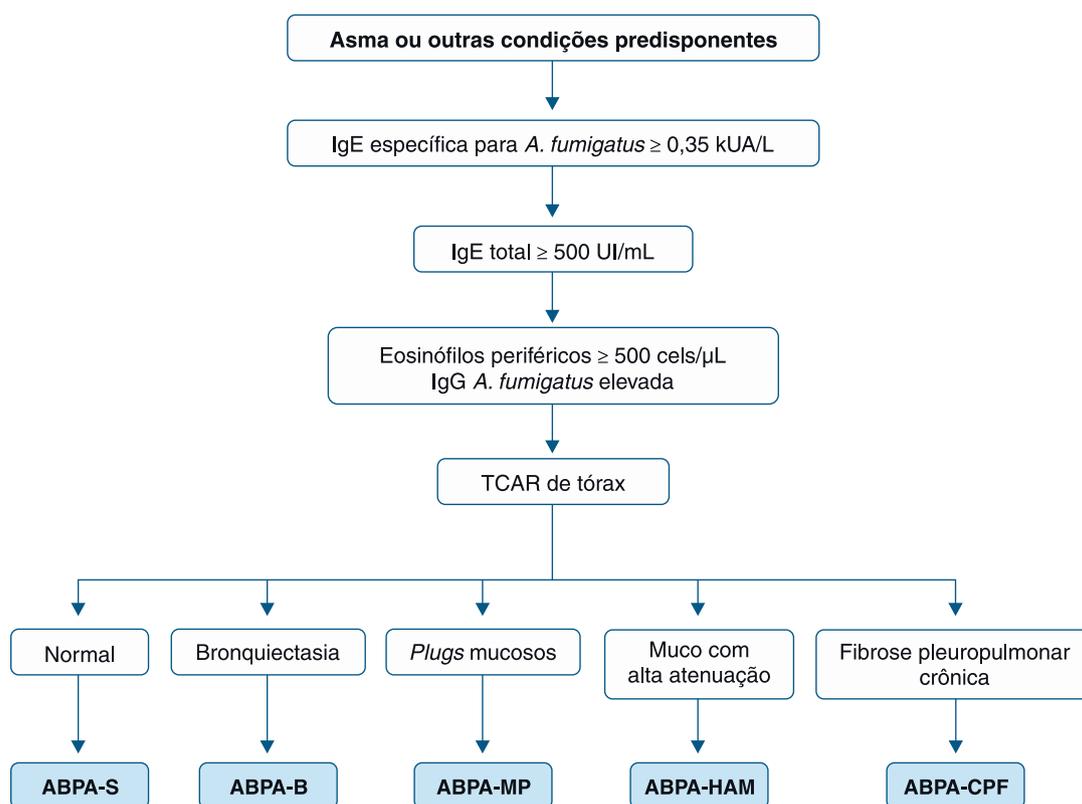
O reconhecimento precoce e o tratamento da ABPA são fundamentais para evitar a progressão da doença, com o desenvolvimento de bronquiectasias, fibrose pulmonar e doença pulmonar em estágio avançado. A ABPA, em suas fases iniciais, quando apenas os marcadores sorológicos estão presentes, é designada ABPA sorológica. No entanto, infelizmente,

o diagnóstico da ABPA frequentemente ocorre apenas após anos de doença, quando o processo de cicatrização/fibrose/remodelação é evidente. O diagnóstico da ABPA é desafiador por várias razões, conforme descrito abaixo<sup>68</sup>.

- Não existe um biomarcador único para o diagnóstico e acompanhamento da doença. Alguns critérios foram propostos com base em parâmetros clínicos, imunológicos e radiológicos (Tabela 3).
- Alguns critérios não são específicos para a ABPA, e podem não estar presentes ao mesmo tempo.
- A apresentação clínica da ABPA é caracterizada por períodos de remissão e exacerbação.

- A falta de padronização dos alérgenos usados no diagnóstico afeta a reprodutibilidade dos resultados.
- O tratamento de pacientes asmáticos com corticosteroides e outros medicamentos anti-inflamatórios pode mascarar vários critérios.
- Outros fungos podem colonizar as vias aéreas inferiores e induzir uma doença semelhante à ABPA, denominada Micose Broncopulmonar Alérgica.

Nesse contexto, recomendamos seguir um fluxograma para melhorar a acurácia diagnóstica (Figura 2).



ABPA = aspergilose broncopulmonar alérgica, *A. fumigatus* = *Aspergillus fumigatus*, TCAR = tomografia computadorizada do tórax de alta resolução, ABPA-S = aspergilose broncopulmonar alérgica com sorologia positiva, ABPA-B = aspergilose broncopulmonar alérgica com bronquiectasia, ABPA-MP = aspergilose broncopulmonar alérgica com plugs mucosos, ABPA-HAM = aspergilose broncopulmonar alérgica com muco de alta atenuação, ABPA-CPF = aspergilose broncopulmonar alérgica com fibrose pleuropulmonar crônica.

### Figura 2

Fluxograma para diagnóstico da ABPA

Adaptada de Agarwal R et al.<sup>49</sup>.

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da ABPA inclui condições que tem contagens elevadas de eosinófilos no sangue periférico, infiltrados pulmonares recorrentes, nível elevado de IgE sérica total ou que causem bronquiectasias<sup>69</sup>. Nesse contexto, os principais diagnósticos diferenciais são: fibrose cística, tuberculose pulmonar, sarcoidose, pneumonia infecciosa, pneumonia eosinofílica aguda e crônica, asma sensível ao *Aspergillus*, Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA) ou Síndrome de Churg–Strauss, granulomatose broncocêntrica, eosinofilia pulmonar tropical e parasitoses com circulação pulmonar (síndrome de Löffler)<sup>12,70</sup>. Na Tabela 2 estão listados os principais diagnósticos diferenciais da ABPA relacionados à presença de bronquiectasias ou eosinofilia<sup>71</sup>.

Em consequência do frequente envolvimento dos segmentos posteriores dos lobos pulmonares superiores na ABPA e da alta prevalência de tuberculose no Brasil, muitas vezes os casos de ABPA são equivocadamente diagnosticados como tuberculose<sup>72</sup>.

A GEPA se apresenta geralmente com asma não controlada, associada a púrpura (vasculite cutânea), frequentemente nas mãos ou pernas e, em alguns casos, com neuropatia sensorial ou motora. Também pode cursar com infiltrados pulmonares, granulomas extravasculares, vasculite de pequenos vasos em biópsias pulmonares e eosinofilia no sangue periférico<sup>69</sup>.

No diagnóstico diferencial da ABPA também devem ser incluídas outras doenças pulmonares causadas por *Aspergillus*, como<sup>73</sup>:

- asma com sensibilização ao *Aspergillus*;
- pneumonite de hipersensibilidade;
- aspergiloma;
- aspergilose pulmonar crônica cavitária e fibrótica;
- aspergilose invasiva aguda e subaguda (crônica necrotizante).

Dentre essas se destaca a asma com sensibilização ao *Aspergillus*, que consiste na presença de asma com reação de hipersensibilidade IgE-mediada a antígenos de *Aspergillus*, sem outras manifestações de ABPA, particularmente sem bronquiectasias, impaction mucoide ou IgG específica para o fungo<sup>73</sup>.

A sensibilização ao *Aspergillus* também pode ocorrer na asma grave com sensibilização fúngica. Essa acomete um subgrupo de asmáticos com sensibilização a antígenos de *Aspergillus* ou de outros

fungos, que apresentam exacerbações frequentes, com necessidade de hospitalização recorrente. Seus critérios diagnósticos incluem<sup>73</sup>:

- asma grave (ou mal controlada);
- testes cutâneos positivos para fungos ou elevação de IgE específica  $\geq 0,4$  kU/L.

## Tratamento

Os objetivos do tratamento da ABPA são a prevenção de danos pulmonares permanentes, melhoria do prognóstico e da qualidade de vida<sup>74</sup>. O tratamento da ABPA varia de acordo com o estágio da doença e envolve o uso de corticosteroides sistêmicos, terapia antifúngica, agentes imunobiológicos e fisioterapia respiratória adaptada às necessidades individuais do paciente (Tabela 4). Para os pacientes com a asma ou fibrose cística, o manejo deve também incluir o tratamento da doença subjacente. Os corticosteroides inalados e os broncodilatadores devem ser mantidos e/ou otimizados nos pacientes com asma.

### Corticosteroides sistêmicos

Os corticosteroides orais são o tratamento de primeira linha da ABPA<sup>49,50</sup>. No entanto, existem vários regimes de tratamento, com diferentes dosagens e durações<sup>75</sup>. O regime mais utilizado tem início com uma dose diária de 0,5 mg/kg de prednisolona por um período de 14 dias, seguida de 0,5 mg/kg/dia em dias alternados por oito semanas, com posterior redução de 5 mg a cada duas semanas até completar 3 a 5 meses de tratamento<sup>5</sup>.

Embora a remissão da doença possa ser alcançada na maioria dos casos tratados com corticosteroides sistêmicos, a recaída ocorre em uma proporção significativa de pacientes (13,5 a 45%), e alguns podem se tornar dependentes de corticosteroides<sup>6,50</sup>.

Pulsoterapia com corticosteroides pode ser usada em substituição à administração oral. Metilprednisolona, 15 mg/kg/dia (não excedendo 1 g) por 3 dias, tem sido usada em crianças para minimizar os efeitos colaterais da terapia diária com corticosteroides<sup>76</sup> e em casos de exacerbações refratárias ao tratamento por via oral<sup>77</sup>.

### Terapia antifúngica

Os agentes antifúngicos diminuem a carga fúngica nas vias aéreas, o estímulo antigênico e a resposta inflamatória, podendo contribuir para a redução do

Tabela 4

Fármacos utilizados no tratamento da ABPA

| Medicamentos  |  | Indicação  |   |
|---|--|--|---|
| <b>Corticosteroide oral<sup>a</sup></b>   | – Prednisolona, 0,5 mg/kg/dia por 14 dias, seguido de 0,5 mg/kg/dia em dias alternados por 8 semanas, depois reduzir 5 mg a cada 2 semanas até completar 3 a 5 meses;                                | – ABPA aguda ou exacerbada.  |   |
|   | <b>OU</b>  |  |   |
|   | – Prednisolona, 0,5; 0,25 e 0,125 mg/kg/dia por 4 semanas cada dosagem. Depois reduzir 4 mg/semana até completar 4 meses;  |  |   |
| <b>Corticosteroide intravenoso</b>  | – Deflazacort, 0,75 mg/kg/dia por 4 semanas, reduzir pela metade a cada 4 semanas nos próximos 2 meses; em seguida, reduzir gradualmente 6 mg a cada 2 semanas e descontinuar até completar 4 meses. | – Para minimizar os efeitos colaterais do uso diário de corticosteroide.   |   |
|   | <b>OU</b>  |  |   |
|   | – Metilprednisolona, 15 mg/kg/dia (dose máxima 1 g) via intravenosa por 3 dias consecutivos.   |  |   |
| <b>Antifúngicos</b>   | Antifúngico oral: <sup>b</sup>   | – ABPA aguda ou exacerbada.  |   |
|   | – Itraconazol 200 mg 2x/dia por 16 semanas;  |  |   |
|   | <b>OU</b>  |  |   |
| – Voriconazol 200 mg 2x/dia por ao menos 24 semanas.  |  |  |   |
| <b>Immunobiologicos<sup>d</sup></b>   | Antifúngico nebulizado: <sup>c</sup>   | – ABPA dependente de tratamento.   |   |
|   | – Anfotericina B lipossomal 25-50 mg uma ou duas vezes por semana;   |  |   |
|   | – Anfotericina B desoxicolato 10 mg duas vezes ao dia 3 a 6 vezes por semana.  |  |   |
|   | – Omalizumabe 150 mg: aprovado para pacientes > 6 anos de idade, uso SC. Dose e frequência dependentes de peso e nível de IgE total. Nível máximo de IgE total: 1500 UI/mL;                          |  | – Evento adverso ou contraindicação ao uso de corticosteroide ou antifúngico. |
|   | <b>OU</b>  |  |   |
| – Mepolizumabe 40 mg ou 100 mg: aprovado para pacientes > 6 anos de idade. Para crianças de 6-11 anos, 40 mg SC a cada 4 semanas e > 12 anos, 100 mg SC a cada 4 semanas; |  |  |   |
| <b>OU</b>   |  |  |   |
| – Benralizumabe 30 mg: aprovado para pacientes > 12 anos, uma dose SC a cada 4 semanas por 3 doses e depois a cada 8 semanas;   |  |  |   |
| <b>Immunobiologicos<sup>d</sup></b>   | <b>OU</b>  | – Dupilumabe 200 mg ou 300 mg: aprovado para pacientes > 6 anos, uma aplicação SC a cada 2 semanas. Para crianças de 6 a 11 anos, a dose e frequência dependem do peso. Para pacientes > 12 anos, 300 mg para asma grave cortico-dependente; |   |
|   | <b>OU</b>  |  |   |
|   | – Tezepelumabe 210 mg: aprovado para pacientes > 12 anos, uma aplicação SC a cada 4 semanas.   |  |   |

<sup>a</sup> Primeira linha de tratamento. Para tratar a primeira exacerbção, corticosteroides podem ser inicialmente usados isoladamente e combinados com azoles em exacerbções posteriores.

<sup>b</sup> Itraconazol pode ser usado isoladamente em paciente com contraindicação para corticosteroides. A associação com prednisolona pode reduzir a chance de exacerbção.

<sup>c</sup> Anfotericina B nebulizada pode ser considerada quando o uso de corticosteroides sistêmicos e/ou azoles é necessário.

<sup>d</sup> Estudos clínicos são necessários para esclarecer o papel dos imunobiológicos no tratamento da ABPA.

uso de corticosteroide sistêmico. O uso de antifúngicos azólicos, isoladamente ou em combinação com corticosteroides, é uma opção no tratamento da ABPA<sup>78</sup>. Azólicos, como o itraconazol, são geralmente prescritos em uma dose de 200 mg duas vezes ao dia por 16 semanas<sup>75</sup>. O uso combinado de itraconazol e prednisolona resulta em uma maior redução na taxa de exacerbação em um ano, quando comparado ao uso desses medicamentos individualmente<sup>78</sup>.

Outros azólicos, como voriconazol, posaconazol e isavuconazol, também têm se demonstrado eficazes no tratamento da ABPA, especialmente em casos de intolerância ou resistência ao itraconazol<sup>49,79</sup>. No entanto, interações medicamentosas, hepatotoxicidade e biodisponibilidade variável podem limitar o uso dos antifúngicos<sup>80</sup>.

A eficácia da anfotericina B nebulizada no tratamento das exacerbações da ABPA parece ser limitada, podendo ser considerada quando outras alternativas foram esgotadas<sup>49,81</sup>.

### **Medicamentos imunobiológicos**

Recorrências pós-tratamento são comumente observadas, seja após o uso de corticosteroides orais, terapia antifúngica ou a combinação de ambos. Além disso, o tratamento prolongado pode resultar em efeitos adversos. Portanto, a necessidade de novas estratégias de tratamento seguras e eficazes é clara. Dada a patogênese da ABPA, os imunobiológicos desenvolvidos para o tratamento da asma grave com foco na inflamação tipo 2 são considerados como potenciais alternativas de tratamento para a ABPA<sup>82</sup>. Embora as evidências sejam escassas, relatos recentes de casos e séries de casos demonstraram a eficácia desses fármacos no tratamento da ABPA<sup>82-85</sup>.

O anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumabe, mostrou potencial em reduzir o uso de corticosteroides, melhorar a função pulmonar e prevenir exacerbações<sup>84</sup>. O omalizumabe é administrado por via subcutânea a cada 2-4 semanas, com a dosagem determinada com base no peso do paciente e no nível sérico total de IgE<sup>84</sup>. No entanto, as doses utilizadas podem ser subótimas devido aos altos níveis de IgE observados na ABPA.

Os dois biológicos dirigidos para a IL-5, mepolizumabe e reslizumabe, e o anticorpo monoclonal (mAbs) contra a cadeia do receptor IL-5R $\alpha$  (IL-5R $\alpha$ ), benralizumabe, demonstraram eficácia no tratamento de doenças pulmonares eosinofílicas, incluindo ABPA. Esses mAbs anti-IL-5/IL-5R $\alpha$  têm sido bem-sucedidos

em reduzir a frequência de exacerbações e a dosagem de corticosteroides orais, assim como melhorar a função pulmonar, mesmo naqueles não responsivos ao omalizumabe<sup>82</sup>.

O dupilumabe, anticorpo monoclonal anti IL-4R $\alpha$ , mostrou efeitos terapêuticos benéficos nos sintomas e na função pulmonar<sup>83,86</sup>. Alguns pacientes com ABPA refratária ao tratamento com omalizumabe ou mepolizumabe responderam ao tratamento com dupilumabe<sup>83,87</sup>.

O tezepelumabe, um anticorpo monoclonal IgG2 humano que se liga especificamente a linfopietina do estroma tímico (TSLP), mostrou-se eficaz em melhorar o controle da asma grave<sup>88</sup>. Um relato de caso recente sobre um paciente usando tezepelumabe mostrou benefícios no controle dos sintomas e redução dos tampões de muco e opacidades pulmonares associados à ABPA<sup>85</sup>.

Técnicas de fisioterapia respiratória e dispositivos de pressão expiratória positiva podem ser benéficos para pacientes com ABPA, especialmente naqueles com FC<sup>80</sup>. Essas técnicas podem ajudar a remover tampões de muco, melhorar a função pulmonar e reduzir o risco de infecções recorrentes.

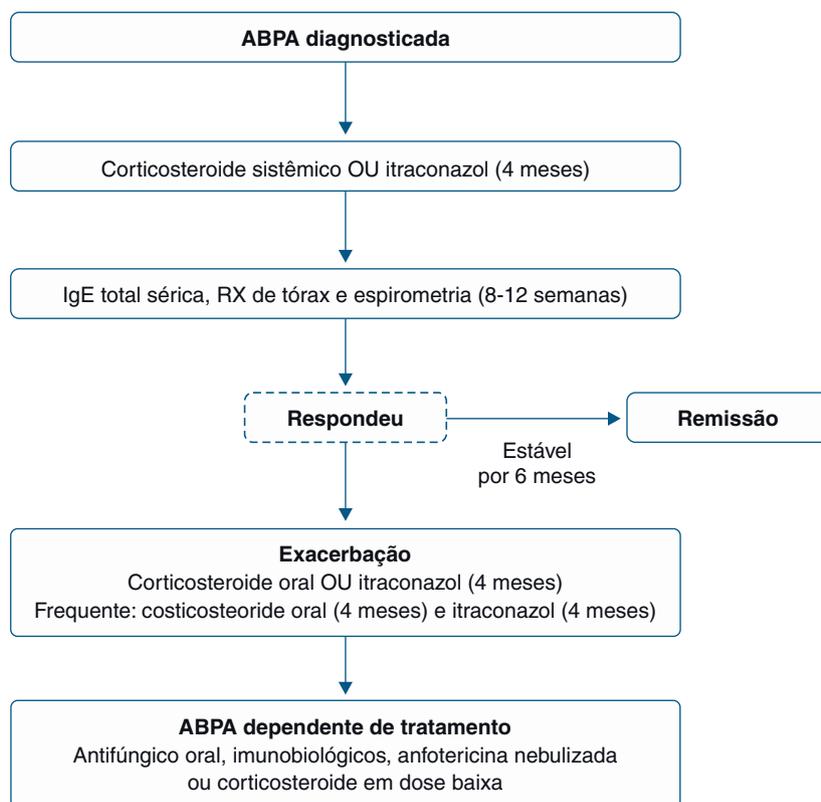
O tratamento da ABPA na FC não é muito diferente daquele da ABPA na asma. Como os pacientes com FC frequentemente têm má absorção concomitante, o tratamento é mais complexo, pois medicamentos orais, especialmente cápsulas de itraconazol, podem ser mal absorvidos<sup>80</sup>.

A remissão é diagnosticada quando o paciente não apresenta exacerbações da asma e da ABPA, não é dependente de corticosteroides sistêmicos e tem sua melhor função pulmonar. Essa meta pode ser alcançada por meio do tratamento com corticosteroides, antifúngicos e agentes biológicos<sup>49</sup>.

Na Figura 3 é apresentado o fluxograma atualmente preconizado para tratamento da ABPA<sup>49</sup>.

### **Monitoramento do tratamento**

A resposta ao tratamento deve ser monitorada por parâmetros clínicos, radiografia de tórax e medições da concentração de IgE sérica total a cada oito semanas. Deve haver uma resolução das opacidades radiográficas e uma redução mínima de 25% nos níveis séricos totais de IgE, e é necessário estabelecer o novo nível de referência. Piora clínica e/ou radiológica juntamente com um aumento de 50% nos níveis de IgE sugere uma exacerbação<sup>80</sup>. No caso de

**Figura 3**

Fluxograma do tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)

Adaptada de Agarwal R et al.<sup>49</sup>.

pacientes em uso de omalizumabe, o monitoramento utilizando o parâmetro de dosagem de IgE total fica prejudicado, visto que ocorre elevação no nível durante a terapia.

### ABPA e fibrose cística

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por função reduzida ou ausente da proteína reguladora de condutância transmembrana de fibrose cística (CFTR). Afeta cerca de 89.000 indivíduos em todo o mundo, dos quais mais de 6.000 são brasileiros cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC)<sup>89</sup>.

A CFTR se insere na porção apical da membrana celular e funciona como um canal iônico que permite o transporte dos íons cloreto para a luz epitelial. O transporte iônico defeituoso pela CFTR acarreta menos água no líquido periciliar e formação de grumos de mucina, comprometendo gravemente o batimento ciliar e o transporte de muco, resultando em acúmulo de secreções e consequentes infecções de repetição, com danos ao epitélio e demais estruturas das vias aéreas, em especial dos brônquios e bronquíolos. Ao longo do tempo formam-se dilatações em fundo de saco, as bronquiectasias, e começa um ciclo vicioso de acúmulo de secreções, infecções, dano estrutural, declínio da função pulmonar e progressão da doença<sup>90</sup>.

As manifestações clínicas respiratórias são tosse crônica produtiva, infecções recorrentes (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* não encapsulados, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, entre outras), sintomas e sinais de obstrução ao fluxo aéreo, sintomas recorrentes de sinusites e otites e baqueteamento digital. Alterações radiológicas compatíveis com doença de pequenas vias aéreas, bronquiectasias e sinusite são bastante comuns. Infecção e colonização pela *P. aeruginosa* estão geralmente associadas à progressão mais rápida desse ciclo vicioso<sup>90</sup>.

Favorecidas pelas alterações fisiopatológicas da FC, espécies fúngicas são comumente encontradas no escarro de pacientes com FC e, dentre elas, o *Af* é o mais frequente. No entanto, ao contrário da colonização por *P. aeruginosa*, seu impacto na progressão da doença é incerto. Por outro lado, nesses pacientes, conídios do *Afinalados* podem colonizar as

vias respiratórias causando a ABPA em alguns casos, com significativo aumento na morbidade, deterioração mais acelerada da função pulmonar, progressão das bronquiectasias e fibrose pulmonar<sup>90</sup>.

### Diagnóstico de ABPA em pacientes com FC

Os critérios diagnósticos para ABPA em pacientes com FC propostos pela *Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference* (CFFCC) em 2003<sup>91,92</sup> são semelhantes aos da ISHAM de 2024<sup>49</sup> (Tabela 5). A colonização fúngica do escarro, em especial pelo *Af*, é frequente e não significa doença, a menos que haja piora clínica, quando então os critérios da Tabela 3 devem ser aplicados.

A CFFCC recomenda<sup>91,92</sup> as seguintes ações:

- Pesquisar ABPA nos pacientes com idade > 6 anos com deterioração clínica.

**Tabela 5**

Critérios para o diagnóstico de ABPA em pacientes com fibrose cística

#### Critérios diagnósticos pela CFFCC<sup>91,92</sup>

- FC diagnosticada, com deterioração aguda ou subaguda.
- IgE sérica total > 1.000 UI/mL (a menos que o paciente esteja recebendo corticosteroides sistêmicos).
- IgE específica positiva ou teste cutâneo de puntura positivo para *A. fumigatus*.
- Precipitinas ou IgG sérica positiva para *A. fumigatus*.
- Infiltrados novos ou recentes na radiografia de tórax ou TC, que não respondem aos antibióticos e fisioterapia convencionais.

#### Critérios diagnósticos pela ISHAM 2024<sup>49</sup>

- FC diagnosticada.

##### Critérios obrigatórios - os dois devem estar presentes:

- IgE sérica total (> 500 UI/mL)<sup>a</sup>.
- IgE específica para *Aspergillus fumigatus* > 0,35 kUA/l ou teste cutâneo positivo.

##### Outros critérios - ao menos dois devem estar presentes:

- Eosinofilia periférica > 500 cels/ $\mu$ L<sup>b</sup>.
- IgG específica para *Aspergillus fumigatus* elevada<sup>c</sup>.
- TC de tórax com alterações sugestivas de ABPA (bronquiectasia, impactação mucoide e muco de alta atenuação<sup>d</sup>) ou infiltrados transitórios na radiografia de tórax.

<sup>a</sup> Se todos os outros critérios estiverem presentes, valores de IgE total < 500 UI/mL são aceitáveis.

<sup>b</sup> Sem uso de corticosteroide sistêmico.

<sup>c</sup> Na ausência de ponto de corte para a população, seguir recomendação do fabricante.

- Dosar IgE sérica total anualmente:
- IgE sérica total > 500 UI/mL – dosar IgE específica para *Af* ou teste cutâneo de leitura imediata. Se positivo, considerar ABPA e realizar outros testes diagnósticos (IgG específica para *Af* ou precipitinas, tomografia do tórax);
- IgE sérica total entre 200 e 500 UI/mL – repetir dosagem e, se o nível aumentar, realizar outros testes diagnósticos (IgE específica para *Af* ou teste cutâneo de leitura imediata, IgG específica para *Af* ou precipitinas, tomografia do tórax).

### Tratamento da ABPA em pacientes com FC

O tratamento sugerido pelas Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística, embora indiquem uma estratégia a ser seguida, tem grau de evidência considerado baixo pelos autores, mas está de acordo com as estratégias terapêuticas apresentadas na Tabela 4<sup>93</sup> (vide abaixo).

- *Prednisona*: 0,5-2,0 mg/kg/dia (máximo 60 mg/dia) por 1 ou 2 semanas, reduzindo gradativamente para uso em dias alternados e retirada em 2 a 3 meses.
- *Itraconazol*: 5 mg/kg/dia (máximo 400 mg/dia) administrado de 12/12 horas se a dose for superior a 200 mg, por 3 a 6 meses; ou *Voriconazol*: 4 mg/kg (12/12 horas) máximo 400 mg/dia, por 3 a 6 meses.

Tratamentos alternativos/auxiliares incluem pulsoterapia com corticosteroides, imunobiológicos e anfotericina inalada<sup>93</sup>.

O papel dos modificadores da CFTR não está estabelecido nestes pacientes e nem sua interação com terapias antifúngicas<sup>94</sup>.

Em estudo retrospectivo recentemente publicado, abrangendo 65 pacientes com FC tratados para ABPA, foi verificado que o tratamento proposto com uso de prednisona em doses decrescentes por 18 dias, associado ao uso de itraconazol por 1 ano (com monitorização sérica) foi capaz de prevenir a deterioração da função pulmonar associada à ABPA, sem efeitos adversos dos corticosteroides sistêmicos<sup>95</sup>.

### Micoses broncopulmonares alérgicas

A ABPA foi a primeira micose broncopulmonar alérgica (MBPA) descrita e é a mais frequentemente relatada na literatura. Entretanto, vários outros fungos anemófilos já foram identificados como sendo

capazes de induzir resposta inflamatória crônica nos pulmões e sintomas como tosse, dispneia e hiperprodução de muco. Dada a sobreposição do repertório de antígenos da espécie *Aspergillus*, recomenda-se o uso do termo ABPA quando a doença é causada por qualquer *Aspergillus spp.* (não apenas *A. fumigatus*) e MBPA quando o agente causal é outro fungo<sup>49</sup>.

Informações mais detalhadas a respeito dos quadros de MBPA ainda são escassas, mas sabe-se que a doença pode levar a complicações como bronquiectasias, perda da função pulmonar e fibrose pulmonar se não reconhecida e tratada adequadamente<sup>96</sup>.

A prevalência de MBPA vem aumentando em várias regiões, principalmente em países com clima quente e úmido como Brasil, Índia, Austrália e alguns países da Europa<sup>73</sup>. Assim como a ABPA, as MBPA afetam mais frequentemente adultos jovens e de meia-idade, com asma, fibrose cística ou outras doenças pulmonares subjacentes, sem predominância por sexo. Por serem fungos anemófilos, dispersos no ar atmosférico, seu crescimento está sujeito às características locais, o que explica incidência variável das MBPA de acordo com a região<sup>55</sup>.

### Agentes causais

Muitos fungos, além do *Af*, são reconhecidos como agentes causais de MBPA (Tabela 6). A *Candida albicans* é o agente causal mais prevalente, mas outros são capazes de se instalar no trato respiratório, proliferar, induzir inflamação imunomediada e promover as lesões características da MBPA<sup>96</sup>.

### Mecanismos de doença

A patogênese das MBPA é essencialmente a mesma que a da ABPA e envolve fatores genéticos, interações hospedeiro-patógeno e respostas imunes inata e adaptativa. Variantes genéticas contribuem para susceptibilidade à MBPA<sup>26-31</sup>. Os fungos colonizam as vias respiratórias de indivíduos suscetíveis, desencadeando uma resposta inflamatória tipo 2 (T2), reações hipersensibilidade do tipo I e III, eosinofilia e produção de muco<sup>34-44</sup>. Esse processo inflamatório é exacerbado por fatores como a depuração mucociliar prejudicada e a produção de proteínas fúngicas que perpetuam o dano ao epitélio respiratório.

O processo inflamatório resultante leva à destruição das paredes brônquicas ocasionando o surgimento das bronquiectasias, lesões características da MBPA. As alterações anatômicas locais produzidas

**Tabela 6**

Fungos reconhecidos como agentes causais de MBPA

**Agentes causais de micose broncopulmonar alérgica**

*Candida albicans*<sup>a</sup>  
*Bipolaris spp.*<sup>a</sup>  
*Schizophyllum commune*<sup>a</sup>  
*Curvularia spp.*<sup>a</sup>  
*Alternaria alternata*  
*Cladosporium spp.*  
*Penicillium spp*  
*Fusarium vasinfectum spp.*  
*Mucor spp.*  
*Rhizopus spp.*  
*Trichosporon spp.*  
*Saccharomyces cerevisiae*  
*Bipolaris spp.*  
*Pseudallescheria boydii*  
*Stemphylium spp.*  
*Paecilomyces spp.*  
*Geotrichum spp.*

MBPA = micose broncopulmonar alérgica.

<sup>a</sup> Agentes causais descritos com maior frequência<sup>49</sup>.

pelas bronquiectasias predis põem a infecções recorrentes, inflamação, dano pulmonar progressivo e fibrose<sup>97</sup>.

**Quadro clínico**

As doenças alérgicas fúngicas são condições que formam um grupo heterogêneo de apresentações clínicas<sup>98</sup>. As características clínicas da MBPA são semelhantes às da asma não controlada. Geralmente os pacientes se apresentam com tosse, dispneia e expectoração de tampões de muco. Outros sintomas inespecíficos como febre, mal-estar, dor torácica e hemoptise também podem estar presentes. Uma anamnese detalhada pode revelar a cronicidade dos sintomas e história de exames radiológicos com imagens compatíveis com pneumonia no passado. Dados têm mostrado a associação da MBPA e asma (32% dos casos) e outras alergias como rinosinusite, dermatite atópica e urticária (41%)<sup>96</sup>.

O exame físico dos pacientes frequentemente é normal, embora a ausculta pulmonar possa revelar

crepitações grossas durante períodos de exacerbações agudas ou em pacientes com fibrose, e o baqueteamento digital possa ser encontrado em alguns casos.

Atelectasia por impactação de muco e bronquiectasias podem ser observadas nos exames de imagem e a investigação laboratorial geralmente fornece informações relevantes<sup>96,97</sup>.

Na nova classificação clínica proposta para a ABPA/MBPA são descritos cinco estágios clínicos: ABPA aguda, resposta, remissão, ABPA dependente de tratamento e ABPA avançada (Tabela 1).

**Investigação laboratorial**

Após avaliação exaustiva da história clínica do doente, os exames laboratoriais e os achados nos exames de imagem podem ser decisivos para se estabelecer o diagnóstico definitivo de MBPA.

A avaliação laboratorial das MBPA inclui, assim como na ABPA, dosagem de IgE total, IgE espe-

cífica para fungos, IgG específica para fungos ou precipitinas séricas e tomografia computadorizada do tórax. Além desses, cultura do escarro ou do lavado brônquico pode ser útil para a identificação do fungo envolvido<sup>96,97</sup>.

### Diagnóstico

O diagnóstico preciso da MBPA é tão desafiador quanto o da ABPA. Considerando-se que a apresentação clínica, as estratégias de tratamento antifúngico e o prognóstico da doença podem variar de acordo com o agente causal, a identificação precisa do fungo (não *Aspergillus*) é essencial para o manejo adequado do paciente com MBPA<sup>99</sup>. A presença de IgE específica para determinados componentes alergênicos confirma a sensibilização e pode ser usada para a confirmação do fungo causal. Entretanto, a questão da reatividade cruzada observada com o uso de extratos brutos dificulta a acurácia do diagnóstico etiológico<sup>99</sup>. O isolamento microbiológico repetido das vias aéreas também é um importante recurso, mas questões relacionadas à obtenção do material biológico podem dificultar a identificação precisa do fungo<sup>100</sup>.

Testes que avaliam a resposta imune celular (teste de ativação de basófilos e linfócitos) têm sido estudados e sua aplicação considerada promissora como alternativa aos testes atualmente utilizados no diagnóstico da MBPA em pacientes com doença pulmonar subjacente<sup>101</sup>.

A identificação de novos biomarcadores que facilitem o diagnóstico etiológico da MBPA é bastante aguardada, especialmente porque os critérios clínicos diagnósticos tradicionais são mais específicos para a ABPA<sup>102</sup> e o diagnóstico com base nos componentes moleculares do fungo está disponível apenas para o *A. fumigatus*<sup>100</sup>.

Estudo publicado em 2021 demonstrou melhor sensibilidade e especificidade de novos critérios para diagnosticar MBPA quando comparados com os critérios convencionais<sup>55</sup>. Recentemente esses critérios foram revisados<sup>49</sup> e são apresentados na Tabela 7.

### Tratamento

Os princípios de tratamento da MBPA são semelhantes aos da ABPA, exceto que a identificação do fungo implicado pode orientar a escolha do antifúngico a ser utilizado<sup>49</sup>.

Os objetivos do tratamento da MBPA são:

- controle da inflamação;

- erradicação da colonização fúngica nas vias respiratórias;
- remoção de tampões de muco brônquico;
- identificação do foco e eliminação do agente causal do ambiente do paciente.

Os corticosteroides sistêmicos são a base do tratamento da MBPA, mas podem ser menos eficazes na prevenção das exacerbações e declínio da função pulmonar, como pode acontecer também na ABPA. A dose recomendada é de 0,5 mg/kg nas primeiras 2 semanas, com redução nos 3 meses subsequentes até a retirada total do medicamento, caso o paciente evolua sem complicações. A meta do tratamento é reduzir os níveis da IgE total em 35% a 50% no período de 6 a 8 meses e a resolução completa dos infiltrados pulmonares.

O uso de antifúngicos pode ser necessário para a erradicação da colonização da via respiratória. A escolha do antifúngico e o tempo de uso dependem da eficácia e da disponibilidade.

A impactação de muco pode ser resolvida por meio da broncoscopia<sup>96</sup>.

Para os pacientes com a asma, DPOC e fibrose cística, o manejo deve incluir o tratamento da doença subjacente. Os corticosteroides inalados e os broncodilatadores devem ser mantidos e/ou otimizados naqueles pacientes com asma e em alguns casos de DPOC.

A terapia com biológicos, especialmente omalizumabe e anti-IL-5, parece promissora no tratamento da MBPA, como tem sido demonstrado em alguns estudos mais recentes<sup>49</sup>.

O uso de antibióticos de largo espectro também pode ser necessário nos casos de infecção pulmonar, principalmente nos pacientes com bronquiectasias e com doenças subjacentes.

Da mesma forma, medidas terapêuticas complementares como fisioterapia e reabilitação pulmonar também devem fazer parte do plano terapêutico dos pacientes com MBPA<sup>97</sup>.

### Conclusão

A ABPA ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, principalmente com asma e fibrose cística, e sua prevalência exata ainda é desconhecida. Os critérios diagnósticos envolvem parâmetros clínicos, sorológicos e radiológicos, que sofreram alterações desde a primeira descrição da doença. Entretanto,

**Tabela 7**

Evolução dos critérios diagnósticos para MBPA

**Critérios para micoses broncopulmonares alérgicas****Critérios (2021)**

1. História atual ou anterior de asma ou sintomas de asma.
2. Eosinofilia no sangue periférico ( $\geq 500$  cels/ $\mu$ L).
3. Nível de IgE sérica total elevado ( $\geq 417$  UI/mL).
4. Teste cutâneo positivo ou IgE específica para fungos filamentosos  $> 0,35$  kUA/L.
5. Presença de precipitinas ou IgG específica para fungos filamentosos.
6. Crescimento de fungos filamentosos no escarro ou lavado broncoalveolar.
7. Presença de hifas fúngicas nos *plugs* mucosos.
8. Bronquiectasias centrais na TC.
9. Presença de *plugs* mucosos na TC ou broncoscopia ou história de expectoração de *plugs* mucosos.
10. Muco de alta atenuação na TC.

**Diagnóstico definitivo de MBPA:** ao menos 6 critérios presentes.**Diagnóstico provável de MBPA:** ao menos 5 dos 10 critérios.**Critérios (2024)****Condição predisponente<sup>a</sup>**

- Asma, FC, DPOC, Bronquiectasias ou apresentação clínico-radiológica compatível<sup>a</sup>.

**Critérios obrigatórios**

- IgE específica para ou teste cutâneo positivo para o fungo.
- IgE sérica total  $> 500$  UI/mL<sup>b</sup>.

**Outros critérios**

- IgG específica ou precipitina positiva para o fungo<sup>c</sup>.
- Eosinofilia periférica  $> 500$  cels/ $\mu$ L (pode ser exame prévio).
- Dois exames de escarro ou um lavado broncoalveolar com cultura positiva para o fungo.
- Tomografia do tórax com alterações sugestivas de ABPA (bronquiectasia, impactação mucoide e muco de alta atenuação<sup>d</sup>) ou infiltrados transitórios na radiografia de tórax.

**Diagnóstico definitivo de MBPA:** dois critérios obrigatórios e ao menos dois dos outros critérios.

<sup>a</sup> Expectoração de *plugs* mucosos, imagem em dedo de luva, infiltrados transitórios no exame radiológico, colapso pulmonar e outros.

<sup>b</sup> IgE sérica total  $< 500$  UI/mL é aceitável se todos os outros critérios estiverem presentes.

<sup>c</sup> Pontos de corte para IgG devem ser estabelecidos para cada população. Na ausência de ponto de corte, seguir recomendação do fabricante.

<sup>d</sup> Muco de alta atenuação é patognomônico de doença broncopulmonar fúngica alérgica e confirma o diagnóstico mesmo se os outros critérios não forem preenchidos.

A ausência de IgE específica para rAsp f1, f2 e f4 excluem ABPA e suporta o diagnóstico de MBPA.

até o momento, ainda não existe ampla divulgação dos critérios diagnósticos, o que contribui para que a doença seja subdiagnosticada. Além disso, a ABPA pode simular doenças comuns em nosso meio como a tuberculose. Em relação ao tratamento, existem vários esquemas propostos, sendo considerado como primeira linha o uso de corticosteroide oral, associado ou não a antifúngicos azólicos. Os imunobiológicos que têm como alvo a inflamação T2 têm se mostrado benéficos em alguns casos. Mais estudos são necessários para caracterizar critérios diagnósticos em diferentes populações, bem como ensaios clínicos com agentes terapêuticos alvo específicos nos pacientes com MBPA.

## Referências

- Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and report of eight new cases. *Thorax*. 1952;7:317-33.
- Patterson R, Golbert TM. Hypersensitivity disease of the lung. *Univ Mich Med Cent J*. 1968;34:8-11.
- França AT. Asma Brônquica: importância do *Aspergillus fumigatus* [tese livre docência]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1974.
- Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol*. 2013;51(4):361-70.
- Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Nov;110(5):685-92.
- Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in North India. *Chest*. 2006;130(2):442-8.
- Gago S, Denning DW, Bowyer P. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease. *Med Mycol*. 2019;57(Supplement\_2):S219-S227.
- Agarwal R, Nath A, Aggarwal NA, Gupta D, Chakrabarti A. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with acute severe asthma in a respiratory intensive care unit in North India. *Mycoses*. 2010;53:138-43.
- Serpa FS. Aspergilose Broncopulmonar Alérgica: critérios diagnósticos em pacientes sensíveis ao *Aspergillus fumigatus* [dissertação]. Rio de Janeiro: UFRJ; 1997.
- Valle SOR. Identificação de aspergilose broncopulmonar alérgica em pacientes com fibrose cística e reatividade cutânea aos antígenos do *Aspergillus fumigatus* [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1998.
- Rosario NA, Riedi CA. Cystic fibrosis and atopy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):137-9.
- Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, Prasad KT, Bal A, et al. Allergic Bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res*. 2020;151:529-49.
- Muthu V, Sehgal IS, Prasad KT, Dhooria S, Aggarwal AN, Garg M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) sans asthma: A distinct subset of ABPA with a lesser risk of exacerbation. *Med Mycol*. 2020;58:260-3.
- Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E, Castro M, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(4):723-9.
- Souza HG, Sales LS, Figueiredo CN, Santana Neto D, Cruz-Magalhães V, Souza JT, et al. Diversidade taxonômica e identificação de *Aspergillus*. In: Soares ACF, Evangelista-Barreto NS, Santos PA, orgs. *Tópicos em Microbiologia Agrícola*. Cruz das Almas, BA: EDUFRB; 2020. p. 219-46.
- Moraes AML, Paes RA, Holanda VL. *Micologia*. In: Molinaro EM, Caputo LFG, Amendoeira MRR, orgs. *Conceitos e Métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde: volume 4*. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC; 2009. p. 399-496 p. ISBN:978-85-98768-41-0.
- Houbraken J, Kocsubé S, Visagie CM, Yilmaz N, Wang XC, Meijer M, et al. Classification of *Aspergillus*, *Penicillium*, *Talaromyces* and related genera (Eurotiales): An overview of families, genera, subgenera, sections, series and species. *Stud Mycol*. 2020;95:5-169.
- Sugui JA, Kwon-Chung KJ, Juvvadi PR, Latgé JP, Steinbach WJ. *Aspergillus fumigatus* and related species. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(2):a019786.
- Gugnani HC. Ecology and taxonomy of pathogenic aspergilli. *Front Biosci*. 2003;8:s346-57.
- Silva FC, Chalfoun SM, Batista LR, Santos C, Lima N. Taxonomia polifásica para identificação de *Aspergillus flavi*: uma revisão. *Revista Ifes Ciência*. 2015;1(1). doi: <https://doi.org/10.36524/ric.v1i1.235>.
- Samson RA, Visagie CM, Houbraken J, Hong SB, Hubka V, Klaassen CHW, et al. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Studies in mycology*. 2014;78:141-73.
- Mesquita-Rocha S. *Aspergillus fumigatus*: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea. *J Health Sci Inst*. 2019;37(2):169-73.
- van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, Latgé J. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(11):661-74.
- Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8:413-37.
- Simões D, Caetano LA, Cristina Viegas VC, Sabino R. *Aspergillus* collected in specific indoor settings: their molecular identification and susceptibility pattern. *International Journal of Environmental Health Research*. 2021;31(3):248-57.
- Chauhan B, Santiago L, Kirschmann DA, Hauptfeld V, Knutsen AP, Hutcheson PS, et al. The association of HLA-DR alleles and T cell activation with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Immunol*. 1997;159:4072-6.
- Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E, Castro M, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(4):723-9.
- Gago S, Overton NLD, Ben-Ghazzi N, Muralidhar K, Sarma PU. Lung colonization by *Aspergillus fumigatus* is controlled by ZNF77. *Nat Commun*. 2018;9(1):3835.
- Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma PU. Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1001-7.
- Carvalho A, Pasqualotto AC, Pitzurra L, Romani L, Denning DW, Rodrigues F. Polymorphisms in toll-like receptor genes and susceptibility to pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis*. 2008;197(4):618-21.
- Overton NL, Denning DW, Bowyer P, Simpson A. Genetic susceptibility to allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: a genetic association study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:47.

32. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):280-91; quiz 292-3.
33. Aimaniana V, Bayry J, Bozza S, Kniemeyer O, Perruccio K, Elluru SR. Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. *Nature.* 2009;460(7259):1117-21.
34. Kita H. ILC2s and fungal allergy. *Allergol Int.* 2015;64(3):219-26.
35. Tomee JF, Wierenga AT, Hiemstra PS, Kauffman HK. Proteases from *Aspergillus fumigatus* induce release of proinflammatory cytokines and cell detachment in airway epithelial cell lines. *J Infect Dis.* 1997;176(1):300-3.
36. Borger P, Koeter GH, Timmerman JA, Vellenga E, Tomee JF, Kauffman HF. Proteases from *Aspergillus fumigatus* induce interleukin (IL)-6 and IL-8 production in airway epithelial cell lines by transcriptional mechanisms. *J Infect Dis.* 1999;180(4):1267-74.
37. Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA, Timmerman AJ, Borger P. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(6 Pt 1):1185-93.
38. World Health Organization. International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature Sub-Committee [internet]. Disponível em: [https://allergen.org/search.php?allergen\\_source=aspergillus+fumigatus&searchsource=Search](https://allergen.org/search.php?allergen_source=aspergillus+fumigatus&searchsource=Search). Acessado em 02/06/2024.
39. Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Utility of recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:1107-36.
40. Arruda LK, Platts-Mills TAE, Longbottom JL, El-Dahr JM, Chapman MD. *Aspergillus fumigatus*: identification of 16, 18, and 45 kd antigens recognized by human IgG and IgE antibodies and murine monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89:1166-76.
41. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):280-91.
42. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:843763.
43. Hohl TM, Feldmesser M. *Aspergillus fumigatus*: principles of pathogenesis and host defense. *Eukaryot Cell.* 2007;6(11):1953-63.
44. Roboubi A, Audoussot C, Fréalle É, Brun AL, Laurent F, Vitte J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: A multidisciplinary review. *J Mycol Med.* 2023;33(3):101392.
45. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Gupta D. Link between CFTR mutations and ABPA: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses.* 2012 Jul;55(4):357-65.
46. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest.* 2007;132(4):1183-90.
47. Muthu V, Sehgal IS, Prasad KT, Dhooria S, Aggarwal AN, Garg M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) sans asthma: A distinct subset of ABPA with a lesser risk of exacerbation. *Med Mycol.* 2020;58:260.
48. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [internet]. 2024. Disponível em: <https://ginasthma.org/2024-report/>. Acessado em: 10/09/2024.
49. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J.* 2024;63(4):2400061.
50. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med.* 1982;96:286-91.
51. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):433-42.
52. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977;86(4):405-14.
53. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(8):850-73.
54. Saxena P, Choudhary H, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, et al. Which Are the Optimal Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis? A Latent Class Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):328-335.e1.
55. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1261-1268.e5.
56. Muthu V, Singh P, Choudhary H, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, et al. Diagnostic cutoffs and clinical utility of recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:579-87.
57. Tanimoto H, Fukutomi Y, Yasueda H, Takeuchi Y, Saito A, Watai K, et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1790-800.
58. Caminati M, Feleszko W, Michel M, Annesi-Maesano I, Vitte J, EAACI Task Force Diagnosis, Management of ABPA. *Aspergillus fumigatus* and personalized medicine: Toward a clinically reliable algorithm. *Allergy.* 2022;77(11):3476-7.
59. Oliveira E, Giavina-Bianchi P, Fonseca LAM, França AT, Kalil J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis' diagnosis remains a challenge. *Respir Med.* 2007;101(11):2352-7.
60. Agarwal R, Dua D, Choudhary H, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Role of *Aspergillus fumigatus*-specific IgG in diagnosis and monitoring treatment response in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2017;60:33-9.
61. Shinfuku K, Suzuki J, Takeda K, Kawashima M, Morio Y, Sasaki Y, et al. Validity of Platelia *Aspergillus* IgG and *Aspergillus* precipitin test to distinguish pulmonary aspergillosis from colonization. *Microbiol Spectr.* 2023;11: e0343522.
62. Hamada Y, Fukutomi Y, Nakatani E, Saito A, Watai K, Kamide Y, et al. Optimal *Aspergillus fumigatus* and Asp f 1 serum IgG cut-offs for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergol Int.* 2021;70:74-80.
63. Kopp W, Fotter R, Steiner H, Beaufort F, Stammberger H. Aspergillosis of the paranasal sinuses. *Radiology.* 1985;156(3):715-6.
64. Dillon WP, Som PM, Fullerton GD. Hypointense MR signal in chronically inspissated sinonasal secretions. *Radiology.* 1990;174(1):73-8.
65. Agarwal R, Khan A, Garg M, Aggarwal AN, Gupta D. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol.* 2012;4(4):141-50.
66. Agarwal R, Khan A, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. *PLoS One.* 2010;5(12):e15346.
67. Valle SOR, Serpa AS, Serpa FS. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis/Mycosis: An Underdiagnosed Disease [Internet]. *Infectious Diseases.* IntechOpen; 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.112166>.
68. Giavina-Bianchi P, Kalil J. Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov-Dec;5(6):1599-600.

69. Greenberger PA. Clinical Aspects of Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Frontiers in Bioscience*. 2003;8:119-27.
70. Patterson K, Strek ME. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:237-44.
71. Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:930-8.
72. Valle SOR, França AT. Aspergilose broncopulmonar alérgica: panorama atual. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2008;7:62-71.
73. Abreu DB, Silva D, Plácido JL. Aspergilose broncopulmonar alérgica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2022;30(2):85-100.
74. Boaventura R, Sibila O, Agusti A, Chalmers JD. Treatable traits in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;52(3):1801269.
75. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Aggarwal AN. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clin Chest Med*. 2022;43(1):99-125.
76. Cohen-Cymbberknoh M, Blau H, Shoseyov D, Mei-Zahav M, Efrati O, Armoni S, et al. Intravenous monthly pulse methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(4):253-7.
77. Singh Sehgal I, Agarwal R. Pulse methylprednisolone in allergic bronchopulmonary aspergillosis exacerbations. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):149-52.
78. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Garg M, et al. A randomised trial of prednisolone versus prednisolone and itraconazole in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. 2021;59(4):2101787.
79. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma*. 2012;49(4):423-33.
80. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2020;157(2):403-16.
81. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(12):1317-34.
82. Tomomatsu K, Yasuba H, Ishiguro T, Imokawa S, Hara J, Soeda S, et al. Real-world efficacy of anti-IL-5 treatment in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Sci Rep*. 2023;13(1):5468.
83. Ramonell RP, Lee FE, Swenson C, Kuruvilla M. Dupilumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):742-3.
84. Jin M, Douglass JA, Elborn JS, Agarwal R, Calhoun WJ, Lazarewicz S, et al. Omalizumab in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(3):896-905.
85. Ohta H, Sha K, Kotetsu Y, Enokizu-Ogawa A, Katahira K, Ishimatsu A, et al. Tezepelumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respirol Case Rep*. 2023;11(5):e01147.
86. Nishimura T, Okano T, Naito M, Tsuji C, Iwanaka S, Sakakura Y. Complete withdrawal of glucocorticoids after dupilumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(23):6922-8.
87. Mikura S, Saraya T, Yoshida Y, Oda M, Ishida M, Honda K, et al. Successful Treatment of Mepolizumab- and Prednisolone-resistant Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Dupilumab. *Intern Med*. 2021;60(17):2839-42.
88. 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;384:1800-9.
89. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística - CGEFC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística ano 2020 [internet]. Disponível em <http://portalgbecf.org.br/>. Acessado em: 03/08/2023.
90. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 2023;329(21):1859-71.
91. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15.e1. Erratum in: *J Pediatr*. 2017;184:243.
92. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 3:S225-64. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 1;38(1):158.
93. Athanazio RA, Silva Filho LVR, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-45.
94. Bercusson A, Jarvis G, Shah A. CF Fungal Disease in the Age of CFTR Modulators. *Mycopathologia*. 2021;186(5):655-64. doi: 10.1007/s11046-021-00541-5.
95. Gothe F, Schmutz A, Häusler K, Tran NB, Kappler M, Griese M. Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Short-Term Prednisone and Itraconazole in Cystic Fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2608-14.e3.
96. Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, Gaur SN, Randhawa HS, Meis JF. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: A global overview. In *Critical Reviews in Microbiology*. 2014;40(1):30-48.
97. Rick EM, Woolnough K, Pashley CH, Wardlaw AJ. (2016). Allergic fungal airway disease. In *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2016;26(6):344-54.
98. Wardlaw AJ, Rick EM, Ozyigit LP, Scadding A, Gaillard EA, Pashley CH. New perspectives in the diagnosis and management of allergic fungal airway disease. In *Journal of Asthma and Allergy*. 2021;14:557-73.
99. Nasu S, Satoh S, Shimizu K, Matsuno O, Morishita H, Yaguchi T, et al. Spontaneous regression of allergic bronchopulmonary mycosis due to *curvularia lunata*. *Internal Medicine*. 2018;57(2):243-6.
100. Fukutomi Y, Tanimoto H, Yasueda H, Taniguchi M. Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: Progress and challenges. In *Allergology International*. 2016;65(1):30-6.
101. Michel M, Gomez C, Sereme Y, Gouitaa M, Chartier C, Blanchard P, et al. Evaluation of Cellular Responses for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Mycosis: A Preliminary Study in Cystic Fibrosis Patients. *Front Immunol*. 2020;10:3149.
102. Moss RB. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis: Return to lost horizons. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(4):1212-4.

---

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

Correspondência:  
Faradiba Sarquis Serpa  
E-mail: faradibasarquis@uol.com.br



# Manejo da anafilaxia perioperatória sob a visão dos anesthesiologistas

*Management of perioperative anaphylaxis from the anesthesiologist perspective*

Iara Victória dos Santos Moura<sup>1</sup>, Maria Eduarda Pontes Cunha-de Castro<sup>1</sup>,  
Aynoa Cristianne Lima Macedo<sup>1</sup>, Bianca Barbosa Oliveira Falheiros<sup>1</sup>

## RESUMO

A anafilaxia perioperatória é uma reação sistêmica grave que pode ocorrer em qualquer período durante as etapas cirúrgicas, geralmente minutos após a indução anestésica, podendo ocorrer também com agentes administrados por outras vias (como clorexidina, látex e azul de metileno). A epidemiologia global sugere um aumento na incidência da anafilaxia induzida por drogas, destacando a necessidade de melhoria no diagnóstico e manejo de tal condição. O objetivo deste artigo é descrever o conhecimento sobre o manejo da anafilaxia perioperatória pelos anesthesiologistas. Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, quantitativo, realizado de maio a outubro de 2023. Os dados foram coletados via questionário online e visou avaliar o conhecimento dos anesthesiologistas sobre agentes desencadeantes, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção da anafilaxia perioperatória. O questionário foi construído após revisão da literatura sobre as principais informações acerca do tema. Participaram da pesquisa 29 anesthesiologistas. Apesar de haver conhecimento acerca de determinados agentes etiológicos envolvidos na anafilaxia, 10,3% dos anesthesiologistas não assinalou os bloqueadores neuromusculares e apenas 48,3% considerou a clorexidina como opção. Apenas 27,6% e 6,9% indicou o sexo feminino e o uso de medicamentos betabloqueadores como fatores de risco relevantes. A hipotensão foi descrita como principal manifestação clínica por 93,7% dos participantes. O uso de adrenalina no tratamento foi afirmado por 89,7% e, apesar de não haver evidências convincentes, 48,3% dos médicos indicou o uso de corticoide. Não houve diferença significativa de pontuação entre formados em anesthesiologia há mais de 5 anos e formados há menos de 5 anos, nem em relação à idade, primeiro contato com o tema ou tempo de atuação como especialista. Não foram encontradas diferenças significativas nas pontuações relativas às variáveis avaliadas. Muitos participantes apresentaram déficits no conhecimento sobre anafilaxia perioperatória, representando um risco potencial para os pacientes.

**Descritores:** Anafilaxia, hipersensibilidade, anestesia, complicações intraoperatórias, período perioperatório.

## ABSTRACT

Perioperative anaphylaxis is a severe systemic reaction that can occur at any point during the surgical procedure, typically minutes after induction of anesthesia, and can also be caused by agents administered via other routes (such as chlorhexidine, latex, and methylene blue). Global epidemiology suggests an increase in the incidence of drug-induced anaphylaxis, highlighting the need for improved diagnosis and management of this condition. This study aims to describe anesthesiologists' knowledge of perioperative anaphylaxis management. This is a descriptive, exploratory, quantitative study conducted from May to October 2023. Data were collected through an online questionnaire aimed at assessing anesthesiologists' knowledge of triggering agents, risk factors, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of perioperative anaphylaxis. The questionnaire was developed based on a review of the literature on the topic. The study included 29 anesthesiologists. Although anesthesiologists were aware of certain etiologic agents involved in anaphylaxis, 10.3% of them did not mention neuromuscular blockers, and only 48.3% considered chlorhexidine an option. Only 27.6% and 6.9% identified female sex and beta-blocker use as significant risk factors. Hypotension was reported as the main clinical manifestation by 93.7% of participants. The use of epinephrine for treatment was reported by 89.7%, and despite the lack of convincing evidence, 48.3% of anesthesiologists recommended the use of corticosteroids. No significant difference in scores was found between those who graduated in anesthesiology more than 5 years ago and those who graduated less than 5 years ago, nor in relation to age, first contact with the topic, or years of experience as a specialist. No significant differences were found in scores related to the variables of interest. Many participants had deficient knowledge of perioperative anaphylaxis, posing a potential risk to patients.

**Keywords:** Anaphylaxis, hypersensitivity, anesthesia, intraoperative complications, perioperative period.

1. Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina - Lagarto, SE, Brasil.

Submetido em: 21/04/2024, aceito em: 02/11/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):213-24.

## Introdução

A segurança dos procedimentos anestésicos aumentou significativamente nas últimas décadas, porém eles ainda são considerados de alto risco. Isto decorre do fato de que são administrados diversos medicamentos simultaneamente em um curto intervalo de tempo. Entre as complicações relacionadas à anestesia, merecem destaque as reações de hipersensibilidade imediata causadas por fármacos, que podem ser de natureza alérgica ou não. Quando estas ocorrem de forma imediata e grave durante o período perioperatório são chamadas de anafilaxias intraoperatórias ou perioperatórias<sup>1</sup>.

A anafilaxia perioperatória é uma reação de hipersensibilidade rara que ocorre em qualquer período durante a experiência cirúrgica do paciente, geralmente minutos após a administração intravenosa do anestésico, podendo ocorrer também com agentes administrados por outras vias (como clorexidina, látex e azul de metileno) devido à absorção pela pele, mucosa ou remoção de torniquete<sup>2-4</sup>.

Estas reações representam um desafio, tanto do ponto de vista clínico quanto diagnóstico, devido à diversidade de manifestações clínicas e aos múltiplos mecanismos subjacentes envolvidos. Somado a isso, o ambiente perioperatório acaba por amplificar a complexidade do diagnóstico devido às limitações técnicas deste ambiente. A aplicação da anestesia acaba restringindo a capacidade de análise objetiva para identificar as reações de hipersensibilidade<sup>5,6</sup>.

Os dados epidemiológicos indicam um aumento na incidência global da anafilaxia induzida por drogas, ressaltando a urgência de aprimorar os sistemas de notificação de alergias. A incidência da anafilaxia é estimada em um intervalo de 1 a cada 386 até 1 a cada 13.000 procedimentos anestésicos<sup>3</sup>, sendo traduzido em 1 caso para cada 7 anos de atuação profissional, com taxas de mortalidade variando entre aproximadamente 3% e 10%. A ampla variação nas taxas de ocorrência se deve principalmente à falta de critérios clínicos e testes diagnósticos uniformes, bem como à diversidade das populações estudadas<sup>3,6-8</sup>.

Devido à baixa incidência da anafilaxia perioperatória, esta grave condição frequentemente é inesperada pelos médicos anesthesiologistas, sendo em alguns momentos negligenciada por aqueles que não a identificam e não realizam o tratamento adequado de imediato, o que justifica assim a sua elevada taxa de mortalidade. Somado à dificuldade no reconhecimento desta condição, a ausência de

protocolos hospitalares para guiar a abordagem da anafilaxia perioperatória dificulta o manejo extremamente complexo deste distúrbio<sup>9</sup>.

A análise do conhecimento dos anesthesiologistas sobre anafilaxia perioperatória pode fornecer importantes subsídios informacionais para a comunidade científica acerca de como tem sido realizado o diagnóstico e o manejo dessa doença. Além disso, incentiva uma abordagem precoce da anafilaxia.

Dada a complexidade para se diagnosticar clinicamente uma anafilaxia perioperatória, somada à ausência de protocolos que auxiliem os anesthesistas para manejar tal complicação, o objetivo deste estudo é descrever o conhecimento de anesthesiologistas atuantes em rede privada e pública sobre o diagnóstico e manejo de pacientes com anafilaxia perioperatória.

## Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, quantitativo, realizado exclusivamente por meio virtual, durante o período de maio a outubro de 2023. Os dados foram coletados por questionário (Anexo 1) através da plataforma Google Forms e visou avaliar o conhecimento dos anesthesiologistas sobre anafilaxia perioperatória. O questionário foi construído após revisão da literatura sobre as principais informações.

A pesquisa foi realizada com os anesthesiologistas atuantes no estado de Sergipe. Os participantes demonstraram interesse em participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o contato com eles ocorreu por meio da Cooperativa de Anesthesiologistas de Sergipe (Coopanest-SE), que mantém o registro e as informações dos referidos anesthesiologistas do estado.

O estudo foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 66854822.2.0000.0217). A pesquisa está de acordo com as diretrizes da Resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Ademais, a participação no estudo só ocorreu mediante concordância do TCLE pelos anesthesiologistas. Foi garantida a não identificação nominal no formulário nem no banco de dados, a fim de assegurar o anonimato. Também foi mantido total sigilo sobre as informações adquiridas e a livre escolha do paciente de se recusar a participar da pesquisa caso sintasse constrangido de alguma forma.

O *link* da pesquisa no Google Forms foi dividido em seções. Na primeira seção, inicialmente foi

apresentado o TCLE com a opção “concordo” para prosseguir com a pesquisa e “não concordo” para finalizar e negar a participação. Na segunda seção, iniciou-se nosso questionário (Anexo 1), sendo composta por sete perguntas para identificação da amostra, enquanto as terceira e quarta seções abordaram sobre fisiopatologia, quadro clínico e tratamento da anafilaxia perioperatória.

A terceira seção contou com três perguntas. A questão 1 tratou sobre os diversos agentes relacionados à anafilaxia perioperatória e continha 10 itens. A questão 2 apresentou os fatores de risco desta condição e continha 15 itens. A questão 3 questionou sobre as possíveis manifestações clínicas da anafilaxia perioperatória e continha 15 itens. Nesta terceira seção os participantes marcaram as opções que acreditaram estarem relacionados à anafilaxia perioperatória, sendo necessário que marcassem pelo menos 1 item em cada questão. Já a quarta seção do questionário apresentava 8 questões de múltipla escolha sobre diagnóstico, tratamento e prevenção da anafilaxia perioperatória.

O nível de conhecimento foi expresso baseado na pontuação das duas últimas seções. A terceira seção variou de 3 a 40 pontos, a quarta seção variou de 0 a 80 pontos. Com isso, a avaliação final do nível de conhecimento foi realizada baseada na soma dos pontos da seção três e quatro, sendo o mínimo 3 pontos e o máximo 120 pontos.

Após a coleta de dados, estes foram tabulados no *software* Microsoft for Excel (versão 16.3) e analisadas no *software* Jamovi (Version 2.3). Foram geradas medidas de frequência absoluta (n) e relativa (%) e realizado o teste de Shapiro-Wilk para verificação de distribuição de normalidade entre as variáveis. Variáveis quantitativas sem distribuição de normalidade foram avaliadas por meio do teste de correlação de Spearman.

A comparação do conhecimento em relação ao tempo de formação foi realizada pelo teste de Mann-Whitney após divisão da amostra em dois grupos (mais de 5 anos ou menos de 5 anos de formados). O Teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para analisar o primeiro momento de estudo sobre anafilaxia perioperatória.

## Resultados

Foram enviados convites aos 261 anesthesiologistas que se encaixavam nos critérios de inclusão e apenas 29 (11%) destes aceitaram participar do

estudo, sendo 20 (69%) menores de 40 anos e com menos de 10 anos de formação. Os dados acerca da caracterização da amostra podem ser vistos na Tabela 1.

**Tabela 1**

Caracterização da amostra dos anesthesiologistas do estado de Sergipe

| Caracterização da amostra          |                 |                 |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Faixa etária                       | N               | %               |
| 31-40                              | 20              | 69,0            |
| 41-50                              | 6               | 20,6            |
| > 50                               | 3               | 10,3            |
| Ano de formação em anesthesiologia | N               | %               |
| 1990-2000                          | 3               | 10,3            |
| 2001-2010                          | 4               | 13,8            |
| 2011-2020                          | 18              | 62,0            |
| > 2020                             | 4               | 13,8            |
| Anos exercidos                     | Serviço público | Serviço privado |
| < 5 anos                           | 9               | 9               |
| 5-10 anos                          | 11              | 11              |
| 11-15 anos                         | 3               | 2               |
| > 15 anos                          | 6               | 7               |

\*A variação máxima de anos trabalhados em serviço público e privado em um mesmo respondente foi de 3 anos.

A maioria dos participantes atuava como anesthesiologista há pelo menos 5 anos (96,6%) e havia diagnosticado pelo menos um caso de anafilaxia perioperatória (65,5%). A residência médica foi o primeiro local de contato com o tema para 21 (72,4%) participantes.

Em relação ao conhecimento específico sobre anafilaxia perioperatória, considerou-se uma pontuação máxima de 120 pontos, e obteve-se uma variação de 64 a 114 pontos dentre os participantes, com pontuação média encontrada de 85,9.

Os resultados encontrados foram divididos em percentis, sendo o percentil 25 (p25) delimitado por 76 pontos, o percentil 50 (p50) por 88 pontos e o percentil 75 (p75) por 92 pontos. A Tabela 2 demonstra a distribuição de pontuação entre os percentis descritos.

**Tabela 2**

Pontuação alcançada pelos anesthesiologistas do estado de Sergipe no questionário aplicado

| Pontuação alcançada | Percentil | N  | %    |
|---------------------|-----------|----|------|
| < 76                | < 25      | 7  | 24,1 |
| 76 - 87             | 25- 50    | 7  | 24,1 |
| 88 - 92             | 50-75     | 5  | 17,2 |
| > 92                | > 75      | 10 | 34,4 |

A amostra foi dividida em anesthesiologistas com mais de 5 anos de formação e com menos de 5 anos de formação em anesthesiologia com a intenção de avaliar se o tempo de formação interferiria na pontuação alcançada. Os anesthesiologistas com mais de 5 anos de formação apresentaram média de pontuação de 84, enquanto os anesthesiologistas com menos de 5 anos apresentaram média de pontuação de 90, não havendo diferença estatisticamente relevante ( $p = 0,21$ ), esta análise foi também dificultada devido ao baixo N da amostra com < 5 anos de formação. A pontuação média entre os anesthesiologistas que estudaram pela primeira vez sobre anafilaxia perioperatória na residência médica foi de 86,28, enquanto o grupo que entrou em contato na faculdade foi 86,57 ( $p = 0,5$ ). Os anos exercidos como anesthesiologista em serviço público e/ou privado, ano de formação em anesthesiologia e a idade não influenciaram na pontuação alcançada.

Em relação aos possíveis agentes relacionados à anafilaxia perioperatória, todos os participantes responderam os antibióticos e produtos derivados do látex, enquanto 28 (96,6%) relataram anti-inflamatórios não-esteroidais, 26 (89,7%) relataram agentes bloqueadores neuromusculares e 17 (58,6%) assinalaram os opioides. Os fatores de risco mais conhecidos foram frequência de exposição, por 28

participantes (96,6%); asma, por 27 participantes (93,1%); e alergia alimentar, por 26 (89,7%). Demais agentes e fatores de risco relatados podem ser vistos nas Tabelas 3, 4 e 5.

Já em relação ao diagnóstico da anafilaxia, a totalidade dos participantes referiu estar ciente de que o ambiente cirúrgico pode mascarar as manifestações da anafilaxia perioperatória, e a grande maioria (96,6%) afirmou que o diagnóstico de anafilaxia perioperatória é clínico. Com relação aos exames complementares laboratoriais, 16 (55,1%) relataram não conhecer ou não saber se a elevação da triptase poderia ocorrer na anafilaxia.

Quando questionados acerca do tratamento da anafilaxia, 26 (89,7%) responderam que a adrenalina seria a primeira medicação a ser administrada, enquanto 3 (10,3%) responderam ser reposição de fluidos cristaloides. A dose de adrenalina seria escolhida de acordo com a gravidade do quadro clínico por 23 (79,3%) dos participantes e 14 (48,3%) descreveram que a administração precoce de esteroides e anti-histamínicos poderia melhorar resultados clínicos dos pacientes.

Sobre o manejo preventivo em pacientes que tiveram episódios recentes de anafilaxia perioperatória, 27 (93,1%) afirmaram que a conduta correta seria encaminhar para imunologista para realização de teste cutâneo, e apenas 2 (6,9%) realizariam um teste cutâneo imediatamente após a recuperação do paciente. Já com relação à conduta após o diagnóstico e a reversão do quadro inicial de anafilaxia perioperatória, 22 (75,9%) optaram pela internação em unidade de terapia intensiva e observação por 24 horas, e 7 (24,1%) manteriam o paciente em observação por 6 horas em leito de enfermaria.

## Discussão

Este trabalho é o primeiro a avaliar e descrever o conhecimento dos anesthesiologistas sobre o diagnóstico e manejo da anafilaxia perioperatória no Brasil, tema que por muitas vezes acaba por ser negligenciado e pouco discutido, inclusive pelas diversas instituições acadêmicas e especialistas. Estudos similares foram realizados em Petrópolis - RJ<sup>10</sup> e Maceió - AL<sup>11</sup>, estes, no entanto, avaliaram o conhecimento médico sobre o manejo da anafilaxia (não se limitaram à anafilaxia perioperatória) nas urgências/emergências e focaram os questionamentos avaliando apenas a conduta frente a um caso de anafilaxia.

**Tabela 3**

Agentes que os anesthesiologistas acreditam estarem relacionados à anafilaxia perioperatória

| Agentes   | N  | %    |
|---|----|------|
| Produtos derivados do látex (ex.: luvas estéreis e cateteres ureterais) | 29 | 100  |
| Antibióticos (ex.: cefalosporinas e penicilinas)                        | 29 | 100  |
| Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)                              | 28 | 96,6 |
| Agentes bloqueadores neuromusculares (ex.: rocurônio e vecurônio)       | 26 | 89,7 |
| Anestésicos locais  | 18 | 62,1 |
| Corantes (ex.: azul de metileno)  | 18 | 62,1 |
| Opioides (ex.: morfina e petidina)                                      | 17 | 58,6 |
| Clorexidina   | 14 | 48,3 |
| Hipnóticos (ex.: propofol)  | 14 | 48,3 |
| Heparina  | 11 | 37,9 |

**Tabela 4**

Fatores de risco que os anesthesiologistas acreditam estarem relacionados à anafilaxia perioperatória

| Fatores de risco  | Valores absolutos | Percentual (%) |
|---|-------------------|----------------|
| Frequência de exposição ao antígeno                           | 28                | 96,6           |
| Asma ou histórico de asma                                     | 27                | 93,1           |
| Alergia alimentar   | 26                | 89,7           |
| Múltiplos procedimentos cirúrgicos                            | 25                | 86,2           |
| Histórico familiar de atopia                                  | 24                | 82,8           |
| Administração parenteral do antígeno                          | 20                | 69,0           |
| Mastocitose sistêmica   | 19                | 65,5           |
| Tempo de exposição ao antígeno                                | 18                | 62,1           |
| Sexo feminino   | 8                 | 27,6           |
| Doenças pulmonares crônicas (DPOC)                            | 6                 | 20,7           |
| Cirurgia intracraniana recente e Hipertireoidismo             | 5                 | 17,2           |
| Uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) | 4                 | 13,8           |
| Doenças cardiovasculares                                      | 3                 | 10,3           |
| Uso de betabloqueadores                                       | 2                 | 6,9            |

**Tabela 5**

Manifestações clínicas que os anesthesiologistas acreditam estarem relacionados à anafilaxia perioperatória

| Manifestações clínicas                 | Valores absolutos | Percentual (%) |
|--|-------------------|----------------|
| Angioedema                             | 27                | 93,1           |
| Hipotensão                             | 27                | 93,1           |
| Sinais cutâneos                        | 27                | 93,1           |
| Hipoxemia com dessaturação             | 23                | 79,3           |
| Urticária                              | 22                | 75,9           |
| Parada cardíaca com ausência de pulso  | 21                | 72,4           |
| Dispneia                               | 24                | 82,8           |
| Taquicardia                            | 20                | 69,0           |
| Bradycardia                            | 14                | 48,3           |
| Redução de dióxido de carbono expirado | 13                | 44,8           |
| Cianose                                | 13                | 44,8           |
| Náuseas                                | 11                | 37,9           |
| Vômitos                                | 11                | 37,9           |
| Rinorreia                              | 10                | 34,5           |
| Dor abdominal                          | 7                 | 24,1           |

As reações anafiláticas mediadas por IgE podem ser desencadeadas por diversos agentes. Os bloqueadores neuromusculares são os mais frequentemente relatados na maioria dos estudos, seguidos pelos látex e antibióticos<sup>2,12</sup>. Apesar de a maioria dos respondentes terem relatado que os bloqueadores neuromusculares são uma causa de anafilaxia, uma parcela dos anesthesiologistas (10,3%) não assinalou esta opção, deixaram de lado um dos principais envolvidos nas reações imunomediadas do período perioperatório<sup>13</sup>. Não foram encontrados dados de outros estudos para comparar se anestesistas de outras regiões também apresentam essa percepção.

Os AINEs são uma causa reconhecida de anafilaxia medicamentosa, embora rara no contexto perioperatório<sup>14</sup>. O *6th National Audit Project* (NAP 6), o maior estudo sobre anafilaxia relacionada à anestesia e cirurgia, encontrou apenas um caso de anafilaxia induzida por ibuprofeno em 356 hospitais europeus<sup>14</sup>. No entanto, apesar de incomum causa de anafilaxia perioperatória, os AINEs possuem grande papel na anafilaxia. Na literatura latino-americana, estes são frequentemente citados como principais responsáveis por reações anafiláticas não alérgicas.

Em um estudo da Sociedade Latino-Americana de Alergia, Asma e Imunologia (SLAAI) com 634 participantes de 15 países latino-americanos, 31,2% das reações anafiláticas sistêmicas foram causadas por medicamentos, com 22,7% desses casos sendo atribuídos aos AINEs<sup>15</sup>. Em um grande estudo brasileiro, aspirina, dipirona e diclofenaco foram os principais medicamentos envolvidos nas reações anafiláticas não alérgicas<sup>16</sup>. Diante de tal epidemiologia, justificase que 28 (96,6%) dos anesthesiologistas avaliados consideraram os AINEs como possíveis causadores de anafilaxia perioperatória<sup>16</sup>.

Ademais, com relação à clorexidina, o NAP 6 relatou um aumento da participação deste e de agentes contrastados nas anafilaxias perioperatórias. No Reino Unido, a clorexidina foi apontada como terceira etiologia relacionada à anafilaxia perioperatória. Já na Ásia e na Bélgica esta foi a quarta causa<sup>17</sup>. E, mesmo com o considerável número de reações associadas a esta substância, apenas 14 (48,3%) participantes acreditam que a clorexidina está envolvida nas reações de hipersensibilidade imediata do período perioperatório.

Devido à grande quantidade de possíveis agentes, em aproximadamente metade dos casos, não é possível identificar o fator causal, o que acarreta implicações na prevenção subsequente dessas reações<sup>3</sup>. Além disso, existem ainda desencadeantes muito raros de uma reação anafilática, como a heparina<sup>2,13,18</sup>, que apesar de ser relatada em poucos casos, foi assinalada por 11 (37,9%) respondentes da pesquisa.

O sexo feminino é um dos principais fatores de risco mencionados, tendo uma incidência três vezes maior de anafilaxia perioperatória neste grupo quando comparado com o sexo masculino. Esta diferença ocorre apenas durante o período reprodutivo, sugerindo uma relação com os hormônios sexuais<sup>19-21</sup>. Apesar de tamanha importância, tal fator foi reconhecido por apenas 8 (27,6%) participantes.

Antecedentes de asma, alergias alimentares, múltiplas cirurgias, histórico familiar de atopia e frequência de exposição ao antígeno foram reconhecidos por mais de 80% dos anesthesiologistas da pesquisa. Estes também constituem importantes fatores, porém com maior relevância na população pediátrica<sup>14,19-21</sup>. A mastocitose sistêmica, tempo de exposição ao antígeno e a administração parenteral do medicamento, são também associadas ao aumento do risco de anafilaxia perioperatória<sup>14,21</sup>, porém menos de 70% dos respondentes as assinalaram.

Dentre as comorbidades que podem contribuir para uma maior gravidade do quadro, incluem-se as doenças cardiovasculares, doenças pulmonares crônicas, hipertireoidismo e cirurgia intracraniana recente<sup>2</sup>. Esta última, apesar de ser citada em artigos, carece de evidências robustas comprovando sua relação com pior prognóstico. A fisiopatologia sugerida é que tais cirurgias podem romper a integridade da barreira hematoencefálica, podendo aumentar a permeabilidade a diversas substâncias<sup>22</sup>, predispondo então, a uma resposta inflamatória exacerbada e maior risco de edema cerebral. Além disso, a liberação de mediadores inflamatórios como bradicinina, histamina e substância P pode comprometer as junções da barreira hematoencefálica, facilitando a passagem de agentes potencialmente nocivos<sup>23,24</sup>.

Somado às comorbidades, o uso de medicamentos como inibidores da ECA e betabloqueadores também são trazidos como potencializadores da gravidade dos sintomas e por reduzirem a resposta ao tratamento<sup>19-21,25</sup>. Ademais, estudos apontam que a razão de chance de desenvolver anafilaxia com betabloqueadores é de 6,8 e a de inibidores de ECA

é de 13, todavia há outros que indicam que eles são fatores de risco significativos apenas quando usados simultaneamente, sendo necessários mais estudos para a análise do impacto desses medicamentos como fatores de risco<sup>21,26,27</sup>.

Apesar das muitas citações na literatura que trazem os fatores acima citados como associados à gravidade da anafilaxia perioperatória, as comorbidades foram assinaladas por menos de 25%, e o uso de medicamentos foi indicado por menos de 15%, sendo o uso de betabloqueadores reconhecido como fator de risco por apenas 2 (6,9%) participantes. É possível que parte da amostra tenha deixado de assinalá-los por ainda haver discussões acerca do real impacto desses fármacos.

Quando avaliamos os principais sinais e sintomas de anafilaxia e os critérios diagnósticos objetivos para o seu diagnóstico, vemos que há uma ampla gama de apresentações possíveis, sendo que as principais alterações são cardiovasculares, respiratórias e cutâneas. A hipotensão encontra-se na maioria dos pacientes com quadro de anafilaxia perioperatória, senão em todos eles<sup>25</sup>. Esse sinal foi assinalado por 93,7% dos participantes da pesquisa, juntamente com os sinais cutâneos e o angioedema. Estes últimos, apesar de estarem ausentes em alguns casos, ou ainda, passarem despercebidos no paciente coberto pelos campos cirúrgicos, estiveram presentes em 70% das reações mediadas por IgE e em 95% das reações não IgE em um estudo francês de 2011<sup>13,28</sup>. Questionando-os, 27 dos 29 participantes da pesquisa assinalaram que as manifestações cutâneas estão entre as mais implicadas.

Um estudo publicado em 2015 descreveu que a parada cardíaca é o único sinal presente na reação em 51,7% dos casos<sup>2</sup>, embora não seja replicado em outros, e 72,4% dos participantes estão cientes de que esta é uma possível apresentação da condição estudada. Já o broncoespasmo é outro sinal comum, presente em 49% dos casos no Reino Unido e 43% nos EUA, podendo se manifestar com cianose, dispnéia, hipoxemia, além de redução do dióxido de carbono expirado<sup>2,25,29</sup>. Ao questionarmos os nossos participantes, 79,3% afirmaram que a hipoxemia com dessaturação, 69% assinalaram dispnéia, e apenas 44,8% consideraram a cianose e a redução do dióxido de carbono expirado como possíveis sinais da anafilaxia perioperatória.

A hipotensão, taquicardia e bradicardia podem ser apenas efeitos colaterais dos anestésicos e, apesar de comum, a taquicardia pode não aparecer nas reações

anafiláticas em usuários de betabloqueadores. Além disso, os pacientes também podem não apresentar taquicardia com hipotensão, mas sim bradicardia, devido ao reflexo Bezold–Jarisch em hipovolemias severas<sup>19,30</sup>. Intuitivamente, a taquicardia por ser uma manifestação mais comum, foi assinalada por 69% dos participantes, porém menos da metade (48,3%) acredita que a bradicardia está entre os sintomas mais implicados nesta condição.

Afirmado por diversos autores e muito bem consolidado na literatura, o mascaramento das manifestações clínicas da anafilaxia perioperatória pelo ambiente cirúrgico<sup>18,25</sup> foi reconhecido por 100% dos integrantes desta pesquisa. Somado a isso, o conceito de que o diagnóstico desta condição é clínico<sup>18</sup> também foi referido por boa parte da amostra (96,6%).

Embora o diagnóstico seja baseado em sinais e sintomas apresentados pelo paciente, existem instrumentos laboratoriais que podem auxiliar na investigação, como por exemplo, a triptase. Já que ela é um dos mediadores liberados pelos mecanismos da anafilaxia induzida por drogas, seja o imunológico ou não imunológico, devido à degranulação de mastócitos e basófilos<sup>25</sup>. Porém, seus valores podem se elevar em outras condições e, portanto, pode apresentar resultados falso-positivos<sup>2</sup>.

Quando avaliado o conhecimento acerca dessa maneira alternativa de diagnóstico, viu-se que 37,9% dos respondentes sequer conheciam este exame, e apenas 37,9% apresentaram uma resposta condizente com a literatura. Tais porcentagens justificam o baixo conhecimento pelos anestesistas, visto que as diretrizes concordam que os exames laboratoriais não são úteis para o diagnóstico da anafilaxia, devido à demora na medição de mediadores, como a triptase total sérica. Além disso, soma-se a indisponibilidade destes exames na prática clínica tanto no meio público quanto privado, haja vista que não há cobertura pelas seguradoras no Brasil<sup>31</sup>.

No que concerne ao tratamento da anafilaxia, 89,7% indicou a adrenalina como medicamento de primeira escolha, e 10,3% afirmou que a reposição de fluidos cristaloides endovenosos seria a primeira medida a ser realizada. Em Petrópolis, 63,4% dos anestesistas citaram a adrenalina como medicação de primeira escolha<sup>10</sup>, e, em Maceió, 78,9% também tiveram a mesma resposta<sup>11</sup>, corroborando com o dado apresentado. Além disso, pela literatura, a adrenalina deve ser utilizada como primeira droga em casos de anafilaxia, visto que seus efeitos alfa e beta-adrenérgicos possuem ampla atuação nos mecanismos

fisiopatológicos da anafilaxia, como a diminuição do edema, da urticária e da obstrução das vias aéreas superiores, e promoção da broncodilatação e supressão dos mediadores provenientes da degradação de mastócitos e basófilos, respectivamente<sup>32</sup>.

Apesar de apresentar uma janela terapêutica estreita, o não uso da adrenalina de maneira adequada supera os seus efeitos adversos, até em pacientes cardiopatas, visto que o coração é um órgão-alvo da anafilaxia – os mediadores liberados podem causar infarto do miocárdio e/ou arritmias –, mesmo sem a administração da droga, logo não há a contraindicação do uso dela<sup>31</sup>.

Outras medidas incluem a ressuscitação volêmica com fluidoterapia, embora esta não deva ser a primeira ação a ser tomada<sup>18,25</sup>. Dentre os resultados do estudo, 89,7% dos participantes indicaram a adrenalina como medicamento de primeira escolha, e 10,3% afirmaram que a reposição de fluidos cristaloides endovenosos seria a primeira medida a ser realizada. Em Petrópolis, 63,4% dos anestesistas citaram a adrenalina como medicação de primeira escolha<sup>10</sup>, e, em Maceió, 78,9% também tiveram a mesma resposta<sup>11</sup>, corroborando o dado apresentado.

Nos estudos mais recentes sobre o manejo da anafilaxia, não há evidências de que o uso de corticoides e anti-histamínicos melhore o desfecho clínico dos pacientes, não sendo, portanto, uma prioridade<sup>32</sup>. Os anti-histamínicos têm a capacidade de reduzir o prurido e o edema, mas, apesar de provocar o relaxamento da musculatura lisa, não reduzem o broncoespasmo. Os corticoides possuem um efeito anti-inflamatório com início de ação entre 4-6 horas, não sendo eficaz em uma emergência anafilática<sup>33</sup>. Além disso, uma revisão sistemática de 31 estudos aponta a não recomendação do uso de corticoides para prevenção de reações bifásicas, por não haver evidências convincentes e por conta dos seus efeitos adversos<sup>32</sup>.

Ainda assim, 48,3% dos anesthesiologistas afirmaram que estas medicações melhoram os resultados clínicos, estando em desacordo com o que foi encontrado de evidência na literatura. Estas drogas podem ser utilizadas para reduzir sintomas após a estabilização do paciente, devendo ser frisado que não existem estudos que comprovem seu benefício e que foram relatados efeitos colaterais como a piora da hipotensão.

Após estabilização do paciente, 22 anestesistas (75,9%) escolheriam pela internação em unidade

de terapia intensiva e observação por 24 horas, e 7 (24,1%) manteriam o paciente em observação por 6 horas em leito de enfermaria. Segundo a literatura, o paciente deve permanecer sob observação em unidades de terapia intensiva (UTI) por pelo menos 6-8 horas se o quadro for de sintomas respiratórios, e por 12- 24 horas, em caso de distúrbios cardiovasculares. Afinal, podem ocorrer casos de reações bifásicas, que são o ressurgimento dos sintomas sem nova exposição, já que ocorrem em até 20% dos casos e não podem ser previstas, além disso, esta condição pode durar até 36 horas<sup>18</sup>.

Com base nos dados coletados, a maioria dos participantes apresentou uma pontuação alta no questionário acerca da anafilaxia perioperatória. No entanto, parte considerável da amostra demonstrou desatualização sobre o tema, uma vez que não reconheceram o principal agente responsável pelas reações anafiláticas e indicaram o uso de corticosteroides e anti-histamínicos, o que ainda é controverso. Ademais, a possível não identificação de alguns fatores de risco e a não utilização de adrenalina como medicação de primeira escolha podem piorar o prognóstico e manejo dos pacientes.

Este artigo enfrentou a limitação do baixo índice de respostas ao questionário, o que pode não refletir de maneira precisa o conhecimento dos anestesistas sobre o tema. Apesar da amostra reduzida e da utilização de um questionário ainda não validado, os resultados ressaltam a necessidade urgente de maior atenção à anafilaxia perioperatória. É imperativo que se realizem novos estudos e se desenvolvam estratégias de atualização contínua para minimizar os riscos associados a essa condição no ambiente intraoperatório. Além disso, a promoção de uma colaboração mais efetiva entre especialidades médicas é crucial para o avanço e aprofundamento do conhecimento sobre o tema.

## Referências

- Aun MV, Garro LS, Ribeiro MR, Motta AA, J Kalil, Giavina-Bianchi P. Anafilaxia perioperatória: A experiência brasileira. *Rev Port Imunoalergol.* 2016 Jun;24(2):99-106.
- Valencia MIB. Anafilaxia perioperatória. *Rev Bras Anestesiol.* 2015;65(4):292-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2014.09.002>.
- Kosciuczuk U, Knapp P. What do we know about perioperative hypersensitivity reactions and what can we do to improve perioperative safety? *Ann Med.* 2021 Jan;53(1):1772-8.
- Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019 Oct;74(10):1872-84. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13820>.
- Ebo DG, Mertes PM, Garvey LH, Dewachter P, Scherer K, Luyckx J, et al. Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019 Jul;123(1):49.
- Di Leo E, De Gregorio C, Cavaliere G, De Re V. Focus on the agents most frequently responsible for perioperative anaphylaxis. *Clin Mol Allergy.* 2018;16(1):19.
- Vorobeichik L, Weber EA, Tarshis J. Misconceptions Surrounding Penicillin Allergy. *Anesth Analg.* 2018 Sep;127(3):642-9.
- Villén FE, Navas SS. Anafilaxia en anestesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2013;60:55-64.
- Laguna J, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018 Aug;28(4):216-32.
- Fonseca CSBM, Moraes IC, Contin IN, Maeda LH, Uehara MK, Almeida MEC, et al. Anafilaxia: conhecimento médico sobre o manejo em anafilaxia. Estudo em urgentistas na cidade de Petrópolis - RJ. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2009;32(1):9-12.
- Santos TP, Almeida GRF, Lins LC, Moreira IFM. Atendimento a pacientes com anafilaxia: conhecendo as principais condutas médicas nos setores de urgência e emergência dos hospitais da cidade de Maceió, Alagoas. *Braz J Allergy Immunol.* 2014;2:231-4.
- Silva WA, Macêdo Pinheiro A. Reações anafiláticas em anestesia. *J Surg Clin Res.* 2020 May 22;11(1):66-72.
- Tacquard C, Iba T, Levy JH. Perioperative anaphylaxis: reply. *Anesthesiology.* 2023 May 29;139(3):362-4.
- Filho AAMT, Castro MEPC de. Perfil epidemiológico das principais drogas e substâncias relacionadas à etiologia da anafilaxia perioperatória no Brasil e no mundo: uma revisão literária. *Braz J Health Rev.* 2021 May 17;4(3):10695-716.
- Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduso LRF, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics.* 2011 Jun;66(6):943-7.
- Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Jul-Aug;2(4):414-20. doi: [10.1016/j.jaip.2014.03.014](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.03.014).
- Cook TM, Harper NJN, Farmer L, Garcez T, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: protocol and methods of the 6th National Audit Project (NAP6) of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth.* 2018 Jul;121(1):124-33.
- Yim R. World Federations Societier of Anesthesiologists. *ATOTW tutorial.* 2016;324:1-6.
- Caffarelli C, Stringari G, Pajno GB, Peroni DG, Franceschini F, Iacono ID, et al. Perioperative allergy: risk factors. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Jul;24(3 Suppl):27-34.
- Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, Micarelli GL, Farioli L, Balossi LG, et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy.* 2015 Jun 22;13(1):16.
- Solé D, Spindola MAC, Aun MV, Azi LA, Bernd LAG, Bianchi D, et al. Abordagem das reações de hipersensibilidade perioperatória: orientações da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - Parte II: etiologia e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(3):112-29.
- Oldfield EH, Merrill MJ. Blood-brain barrier disruption in the treatment of brain tumors: clinical implications. *J Neurosurg.* 1996 Dec;85(6):1056-64. doi: [10.3171/jns.1996.85.6.1056](https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.6.1056).
- Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2019 Dec 18;16(1):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12987-019-0134-6>.

24. Lee J, Rabai F. Blood-Brain Barrier. *OpenAnesthesia* [Internet]. 2023 Mar 4. Disponível em: <https://www.openanesthesia.org/keywords/blood-brain-barrier/>. Acessado em: 09/09/2024.
25. Long E, Kaufman D, Clark P, McLeod M. Recognition, treatment, and prevention of perioperative anaphylaxis: a narrative review. *AIMS Med Sci*. 2022;9(1):32-50.
26. Smith MA, Newton LP, Blanch MAB, Cuervo-Pardo L, Cho L, Newton D, et al. Risk for anaphylactic reaction from cardiac catheterization in patients receiving beta-adrenergic blockers or angiotensin-converting enzyme-inhibitors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1900-5. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.020.
27. Huang W, Li X, Xiang Y, Li J, Zhou X, Zheng X, et al. Risk factors and prevention for perioperative anaphylaxis: a nested case-control study. *Int J Clin Pharm*. 2019 Dec;41(6):1442-50. doi: 10.1007/s11096-019-00902-7.
28. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):366-73.
29. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. 2018 Feb;153(2):528-43.
30. Kalangara J, Vanijcharoenkarn K, Lynde GC, McIntosh N, Kuruvilla M. Approach to perioperative anaphylaxis in 2020: updates in diagnosis and management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Jan;21(1):4.
31. Simons FER, Arduoso LRF, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM. International consensus on anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7:9.
32. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Alergia. Guia Prático de Atualização - Anafilaxia: atualização 2021 [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22970c-GPA-Anafilaxia\\_-\\_Atualizacao\\_2021.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22970c-GPA-Anafilaxia_-_Atualizacao_2021.pdf)
33. Figueira MCBS, Sarinho ESC. Uso de corticoides e anti-histamínicos na prevenção da anafilaxia: uma revisão bibliométrica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(4):335-41.

---

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

Correspondência  
Iara Victória dos Santos Moura  
E-mail: iavicra@academico.ufs.br

**Anexo 1**

Questionário para avaliação do conhecimento dos anesthesiologistas sobre anafilaxia perioperatória

**Manejo da anafilaxia perioperatória sob a visão dos anesthesiologistas no estado de Sergipe****IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA**

Idade: \_\_\_\_\_ Ano de formação em Anestesiologia: \_\_\_\_\_

1 - Durante seu tempo atuando como anesthesiologista, quanto tempo o(a) senhor(a) atuou em rede pública e rede privada?

Preencher abaixo da seguinte forma:

Rede pública \_\_\_\_\_ anos Rede privada \_\_\_\_\_ anos

Obs.: caso tenha trabalhado por menos de 1 ano em alguma rede colocar "0" (zero)

2 - O(a) senhor(a) exerceu como Anesthesiologista nos últimos 5 anos?

 Sim  Não

3 - O(a) senhor(a) já diagnosticou algum caso de anafilaxia perioperatória?

 Sim  Não

4 - O(a) senhor (a) tem segurança em diagnosticar um caso de anafilaxia perioperatória?

 Sim  Não

5 - Em que momento foi o primeiro contato do(a) senhor(a) com o tema anafilaxia perioperatória?

 Faculdade  Residência  Congresso/Curso/Simpósio  Outros: \_\_\_\_\_**QUESTIONÁRIO**

**Descrição:** A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica define a anafilaxia como uma reação de hipersensibilidade generalizada ou sistêmica grave com risco de vida. A anafilaxia perioperatória é uma reação sistêmica que ocorre durante a indução da anestesia minutos após a indução intravenosa (IV). No entanto, certos agentes administrados por outras vias, também podem causar a reação após cerca de 15 minutos durante a manutenção da anestesia ou durante a recuperação devido à absorção pela pele, mucosa ou remoção de torniquetes.

1 - Baseado no seu conhecimento como anesthesiologista, marque a(s) alternativa(s) que contém os agentes que você acredita estarem relacionados à Anafilaxia Perioperatória:

- Agentes bloqueadores neuromusculares (ex: rocurônio e vecurônio)
- Produtos derivados do látex (ex.: luvas estéreis e cateteres ureterais)
- Antibióticos (ex.: Cefalosporinas e Penicilinas)
- Clorexidina
- Hipnóticos (ex.: propofol)
- Opioides (ex.: morfina e petidina)
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)
- Heparina
- Anestésicos locais
- Corantes (ex.: Azul de Metileno)

2 - Baseado no seu conhecimento como anesthesiologista, marque as alternativas que contém os fatores de risco que você acredita estarem relacionados à Anafilaxia Perioperatória:

- Doenças cardiovasculares
- Doenças Pulmonares Crônicas (DPOC)
- Cirurgia intracraniana recente
- Hipertireoidismo
- Múltiplos procedimentos cirúrgicos
- Mulher
- Asma ou histórico de asma,
- Alergia alimentar
- Histórico familiar de atopia
- Mastocitose sistêmica
- Uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)
- Uso de betabloqueadores
- Tempo de exposição ao antígeno
- Frequência de exposição ao antígeno
- Administração parenteral do antígeno

**Anexo 1** (continuação)

## Questionário para avaliação do conhecimento dos anesthesiologistas sobre anafilaxia perioperatória

3 - Dentre as manifestações possíveis, quais são as mais implicadas nos casos de anafilaxia perioperatória?

(É possível selecionar mais de uma opção)

- Urticária
- Angioedema
- Hipotensão
- Parada cardíaca com ausência de pulso
- Dispneia
- Hipoxemia com dessaturação
- Redução do dióxido de carbono expirado
- Cianose
- Dor abdominal
- Náuseas
- Vômito
- Rinorreia
- Taquicardia
- Bradicardia
- Sinais cutâneos

4 - A anestesia geral, assim como o ambiente cirúrgico, podem mascarar as manifestações da anafilaxia perioperatória?

- Sim       Não       Não sei

5 - Com base em sua opinião como anestesista, o diagnóstico de anafilaxia perioperatória é clínico?

- Sim       Não       Não sei

6 - Na sua opinião, podemos diagnosticar anafilaxia perioperatória baseado na elevação dos valores da triptase plasmática total em uma única amostra?

- Sim       Não       Não sei       Não conheço este exame

7 - Na sua opinião, dentre as medicações listadas abaixo, qual delas seria a de primeira escolha para um caso de anafilaxia perioperatória:

- Adrenalina
- Reposição de fluidos cristaloides endovenosos
- Noradrenalina
- Glucagon
- Vasopressina
- Glicocorticoides
- Anti-histamínicos
- Outros

8 - No tratamento da anafilaxia perioperatória realizado com Adrenalina, a dose a ser administrada depende do grau de anafilaxia e deve ser titulada de acordo com a resposta clínica?

- Sim       Não       Não sei

9 - A administração precoce de esteroides (ex.: dexametasona, hidrocortisona) e anti-histamínicos no tratamento da anafilaxia perioperatória melhora os resultados clínicos?

- Sim       Não       Não sei

10-Sobre o manejo preventivo em pacientes que tiveram episódios recentes de anafilaxia perioperatória é recomendado:

- Encaminhar para imunologista para realização de teste cutâneo
- Realizar um teste cutâneo imediatamente após a recuperação do paciente
- Não é necessário realizar testes cutâneos ou medidas preventivas

11- Após o diagnóstico e a reversão do quadro inicial de anafilaxia perioperatória, qual seria sua conduta subsequente?

- Alta imediata com encaminhamento para o alergista
- Observação por 6 horas em leito de enfermaria
- Internação em unidade de terapia intensiva e observação por 24 horas



# Anafilaxia: atualizando as recomendações do Practice Parameter 2023

*Anaphylaxis: updating Practice Parameter 2023 recommendations*

Albertina Varandas Capelo<sup>1</sup>, Alex Eustáquio de Lacerda<sup>2</sup>, Jane da Silva<sup>3</sup>,  
Renata Neiva Bittar<sup>4</sup>, Marisa Rosimeire Ribeiro<sup>5</sup>, Alexandra Sayuri Watanabe<sup>6</sup>,  
Elaine Gagete Miranda-da-Silva<sup>7</sup>, Ana Carolina D'Onofrio-Silva<sup>6</sup>, Fabiana Andrade Oliveira<sup>2</sup>,  
Mario Gueller<sup>8</sup>, Nathalia Coelho Portilho Kelmann<sup>6</sup>

## RESUMO

A anafilaxia é uma emergência médica potencialmente fatal que requer intervenção rápida e eficaz. Compreender e atualizar as práticas clínicas é crucial para garantir os melhores cuidados aos pacientes. Esta atualização baseada em evidências e experiência clínica de especialistas mostra uma discussão de aspectos focados em sete diferentes áreas com novas evidências e diferentes das diretrizes práticas anteriores. O texto resume desde aspectos do diagnóstico da anafilaxia, mastocitose, com destaque para o escore de indicação de biópsia de medula óssea e alfa triptasemia hereditária, investigação da anafilaxia perioperatória, influência dos betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, além das importantes indicações da prescrição dos autoinjetores de adrenalina, destacando-se aspectos práticos no manejo da autoprescrição.

**Descritores:** Anafilaxia, epinefrina, diagnóstico, mastocitose.

## ABSTRACT

Anaphylaxis is a potentially life-threatening medical emergency that requires prompt and effective intervention. Understanding and updating clinical practices is crucial to ensure optimal patient care. This update is based on evidence and expert clinical experience and discusses aspects focusing on 7 different areas with new evidence and different from those of previous practice guidelines. The text summarizes aspects related to the diagnosis of anaphylaxis, mastocytosis, with emphasis on the indication rate of bone marrow biopsy and hereditary alpha tryptasemia, investigation of perioperative anaphylaxis, and influence of beta blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors, in addition to the important prescriptions for epinephrine auto-injectors, highlighting practical aspects in the management of self-medication.

**Keywords:** Anaphylaxis, epinephrine, diagnosis, mastocytosis.

## Introdução

O CID 11 define anafilaxia como reação de hipersensibilidade sistêmica grave, com ameaça à vida, com início rápido de alterações potencialmente fatais em vias aéreas, respiração ou circulação e geralmente associada às alterações em pele e mucosas<sup>1</sup>. O

diagnóstico é clínico, não há marcadores definitivos, e não há um padrão evolutivo de sintomas<sup>2</sup>. Em 2019, a WAO propôs modificações para simplificar o diagnóstico e englobar reações graves não classificadas como anafilaxia pelos critérios anteriores (Tabela 1)<sup>3</sup>.

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO, Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

3. Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina e HU-UFSCEBSERH, Alergia e Imunologia - Florianópolis, SC, Brasil.

4. Universidade Federal de Goiás, Alergia e Imunologia - Goiânia, GO, Brasil.

5. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de S. Paulo, IAMSPE, Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

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

7. Faculdade de Medicina UNESP, Alergia e Imunologia - Botucatu, SP, Brasil.

8. Academia de Medicina do Rio de Janeiro, Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 29/07/2024, aceito em: 03/09/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):225-34.

Podem ocorrer reações com rápida progressão, porém de início tardio após exposição ao alérgeno, como as causadas por alfa-gal e imunoterapia<sup>3</sup>.

### **Mastocitose e Síndromes de Ativação Mastocitária (SAM)**

As doenças mastocitárias estão comumente associadas à anafilaxia. O risco de anafilaxia na mastocitose sistêmica é estimado em torno de 40% a 50% nos adultos e 10% em crianças. Atualmente, são conhecidos vários fenótipos, métodos diagnósticos, além de tratamentos voltados tanto para a prevenção quanto para a resolução efetiva dos diferentes quadros anafiláticos. São descritos fatores de risco para anafilaxia associada à mastocitose: sexo masculino, IgE sérica maior que 15 kU/L, atopia, triptase sérica basal menor que 42 ng/mL<sup>4</sup>.

Na anafilaxia é necessário, sempre que possível, dosar a triptase sérica. Porém, quando houver suspeita de mastocitose sistêmica, mesmo com triptase normal, deve-se realizar investigação com biópsia de medula óssea. Além disso, devem-se excluir diagnósticos diferenciais quando triptase estiver elevada, como neoplasia, infecção por helmintos, insuficiência renal, e síndrome hipereosinofílica, além da mastocitose sistêmica, alfa-triptasemia hereditária (SAM). A triptase sérica basal é importante quando se trata de anafilaxia por picadas de insetos himenópteros,

particularmente com hipotensão arterial independente da presença de urticária, anafilaxia idiopática, e na suspeição de mastocitose. Nestes casos, sugere-se a biópsia de medula óssea, principalmente quando o escore preditor da Rede Espanhola de Mastocitose (REMA), que estabelece desordem clonal de mastócito, for  $\geq 2$  (Tabela 2)<sup>5</sup>.

O valor laboratorial normal para a triptase sérica é de 11,4 ng/mL. A elevação da triptase sérica, dentro de 2 horas após o episódio anafilático para indicar SAM, deve sofrer aumento de 20% da triptase basal mais 2 ng/mL. Além disso, nível basal elevado (acima de 8 ng/mL) pode indicar a presença de alfa-triptasemia hereditária<sup>6</sup>.

Na mastocitose, com critérios estabelecidos pela WHO, pode ocorrer anafilaxia espontaneamente, e às vezes também pela prática de exercícios aeróbicos. Outros gatilhos potenciais incluem alergia alimentar, medicamentosa e a alergia pólen-fruta<sup>3</sup>. Mastocitose cutânea e mastocitomas benignos podem surgir em crianças, e não costumam se associar a mastocitose sistêmica. Pacientes com mastocitose e anafilaxia pelos insetos himenópteros devem fazer imunoterapia subcutânea com extratos alergênicos por toda a vida, e se necessário, iniciá-la durante a gestação. Nestes casos, o maior risco de reações sistêmicas aumenta com a imunoterapia e, portanto, deve ser usada com

#### **Tabela 1**

Critérios diagnósticos de anafilaxia

---

#### **A anafilaxia é altamente provável quando um dos dois critérios é preenchido:**

1. Início agudo (minutos ou algumas horas) de envolvimento de pele, mucosa ou ambos (urticária, prurido, edema de lábios-língua-úvula) e ao menos um desses:
  - a. Envolvimento respiratório: dispneia, broncoespasmo, estridor, redução do pico de fluxo, hipoxemia;
  - b. Queda na pressão arterial ou sintomas de disfunção em órgãos alvo: hipotonia, síncope, incontinência;
  - c. Sintomas gastrointestinais graves: cólicas abdominais graves, vômito repetitivo.
  
2. Início agudo de hipotensão ou broncoespasmo ou envolvimento laríngeo após a exposição a um alérgeno conhecido ou altamente provável mesmo na ausência de envolvimento da pele, sendo um dos seguintes:
  - a. Queda da pressão arterial sistêmica;
  - b. Broncoespasmo;
  - c. Envolvimento laríngeo.

**Tabela 2**

Escore da Rede Espanhola de Mastocitose (REMA)

|                   |                                    |    |
|-------------------|------------------------------------|----|
| Gênero            | Feminino                           | -1 |
|                   | Masculino                          | +1 |
| Sintomas clínicos | Ausência de urticária e angioedema | +1 |
|                   | Presença de urticária e angioedema | -2 |
|                   | Pré-síncope ou síncope             | +3 |
| Tryptase basal    | < 15 ng/mL                         | -1 |
|                   | > 15 ng/mL                         | +2 |

Fonte: Alvarez-Twose I, et al.<sup>5</sup>.

cautela, e pode necessitar adição de omalizumabe para a prevenção de potencial anafilaxia, principalmente nos protocolos de rápida dessensibilização<sup>7</sup>.

As síndromes de ativação mastocitária têm em comum a desgranulação citoplasmática dos mediadores da anafilaxia presentes nos mastócitos. Podem ser classificadas em três grupos: Primárias/Clonais (monoclonal e mastocitose sistêmica); Secundárias (IgE-mediadas); e Não-Clonais Idiopáticas (anafilaxia idiopática). Portanto, todo paciente que não preencha critérios de anafilaxia deve ser identificado quanto aos três critérios abaixo (incluir os três)<sup>8</sup>:

(1) Sintomatologia em pelo menos dois órgãos diferentes (cardiovascular, respiratório, nasocular, gastrointestinal e cutâneo);

(2) Documentação bioquímica da liberação de mediadores da anafilaxia (triptase, prostaglandina D2, prostaglandina F-2-alfa, leucotrieno E4, e catecolaminas);

(3) Resposta terapêutica aos antimedidores, estabilizadores de membrana, e nos produtores das substâncias vasoativas (anti-histaminicos H1 e H2, anti-leucotrieno, cetotifeno, cromoglicato, omalizumabe e corticoide).

Pacientes com sintomas crônicos e inespecíficos envolvendo vários órgãos, além daqueles com intolerâncias alimentares e ambientais que não preenchem os critérios acima, não devem ser diagnosticados como SAM.

O algoritmo de diagnóstico mostra os critérios atualizados na investigação da anafilaxia<sup>4</sup> (Figura 1).

### Anafilaxia em lactentes e crianças

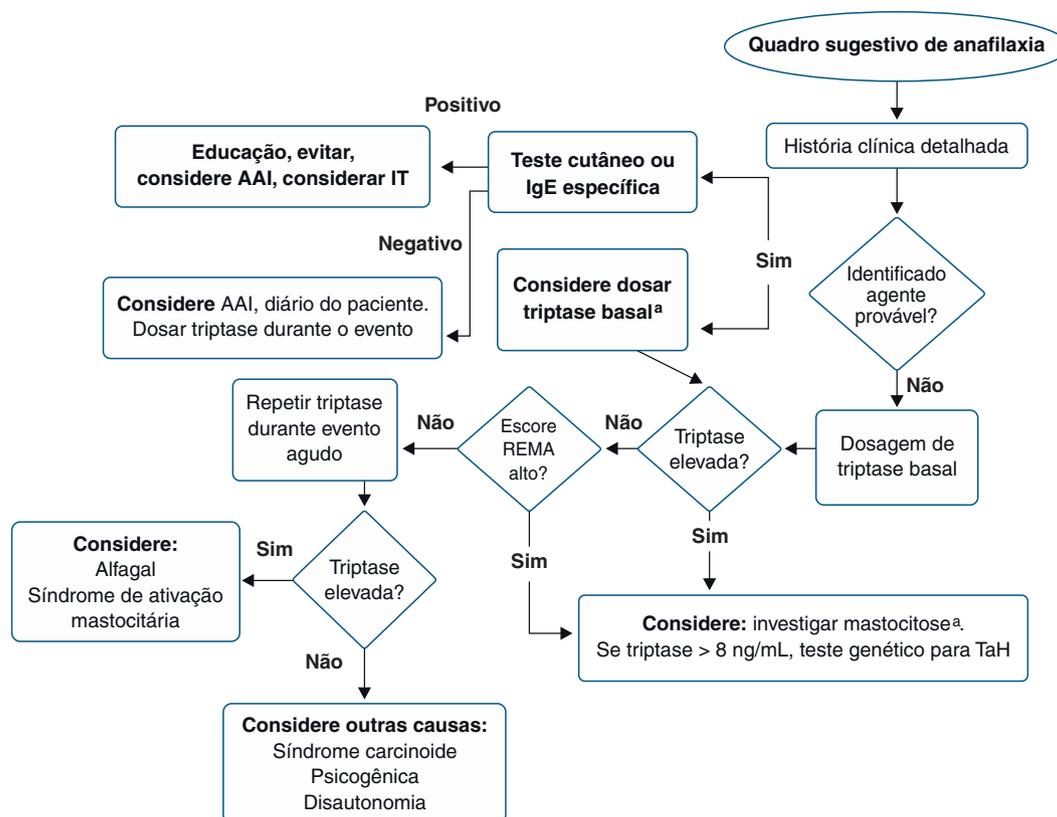
Embora com nível de evidência baixo, o documento sugere os mesmos critérios de anafilaxia para adultos, já que não há consenso para a faixa etária. Em bebês e crianças pequenas a idade não se correlaciona com a gravidade da reação, e que anafilaxia é improvável em bebês como reação inicial a um alimento ou medicamento na primeira exposição. Com relação à apresentação clínica, bebês e crianças pequenas apresentam mais sintomas cutâneos e subjetivos, como puxar e arranhar, e menos sintomas respiratórios em comparação com crianças mais velhas<sup>9</sup>. Em bebês, as alterações comportamentais incluem retraimento, choro inconsolável, irritabilidade ou apego. Sugere prescrição das doses de 0,1 mg ou 0,15 mg de adrenalina autoinjetável para bebês/

crianças com peso inferior a 15 kg e aponta que agulhas mais longas aumentam risco de atingir o osso. Mais pesquisas são necessárias para determinar o verdadeiro risco de injeção intraóssea e como ela pode afetar a eficácia da adrenalina<sup>10</sup>.

### Betabloqueadores (BB) e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina na Anafilaxia (IECA)

Quanto aos Betabloqueadores (BB) e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina na Anafilaxia (IECA) deve-se considerar a contraindicação anterior deles em pacientes com alto risco para anafilaxia, já que a maioria dos estudos anteriores era com BB não seletivos e não consideraram comorbidades cardíacas que poderiam explicar, de forma independente,

o aumento do risco de anafilaxia grave. Além disso, interrupção ou mudança do tratamento pode ter mais riscos do que o de anafilaxia mais grave. Abaixo estão destacados os casos específicos, em que os BB e IECA devem ser continuados quando a necessidade supere a probabilidade de maior gravidade de anafilaxia: histórico de anafilaxia por himenópteros antes da imunoterapia; imunoterapia com veneno; e durante a fase de manutenção, em geral não há necessidade de interromper. Porém, o uso deve ser desencorajado quando houver risco significativo de anafilaxia recorrente ou episódios imprevisíveis, como alergias alimentares graves, mastocitose e síndrome de ativação mastocitária ou anafilaxia induzida por exercício; mas sempre com avaliação personalizada e cautelosa. Em procedimentos planejados, como exames contrastados, teste de provocação/dessensibilização e infusão,



AAI = adrenalina autoinjetável, TaH = triptasemia alfa hereditária.

ª Ex.: reação grave por himenópteros, anafilaxia idiopática recorrente.

**Figura 1**

Algoritmo para investigação da anafilaxia<sup>4</sup>

a discussão deve ser compartilhada, avaliando-se o risco relativo de anafilaxia, possibilidade de reação mais grave se medicação continuada, e risco de sua interrupção<sup>11</sup>.

### Anafilaxia perioperatória

A Anafilaxia Perioperatória (APO) ocorre em uma taxa de 15,3 por 100.000 casos<sup>1</sup>. Tem sido percebida uma tendência na diminuição das anafilaxias por látex e um aumento por antimicrobianos, especialmente a cefazolina. A anafilaxia pode ocorrer devido à ativação imunológica e não imunológica de mastócitos. Já existem evidências suficientes que demonstram que a reanimação em si não implica no aumento da triptase sérica, e, portanto, elevações de triptase estão diretamente ligadas aos casos de anafilaxias graves. A dosagem da histamina plasmática não é recomendada devido a sua rápida degradação e declínio dos valores sanguíneos após a anafilaxia. A interpretação dos níveis de triptase obtidos na proximidade da morte ou *post-mortem* pode não ser confiável, pois aumentos inespecíficos ocorrem durante a isquemia. Estima-se que a triptase seja estável por até 1 ano se uma amostra de sangue for congelada após o processamento. Porém, o tempo para a coleta da triptase deve ser levado em conta, ocorrendo pico inicial em torno de 30 minutos e decrescendo em 120 minutos aproximadamente. Se o nível sérico de triptase estiver aumentado após APO, deve-se repetir a dosagem após a recuperação do paciente para se obter nível basal de triptase<sup>12</sup>.

Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (percutâneo e intradérmico) e/ou testes de IgE específicos *in vitro* devem ser realizados para todos os possíveis culpados farmacológicos e não farmacológicos usados no perioperatório. Se o teste não for possível, sugerimos o encaminhamento para outro centro ou, o uso dos agentes mais eficazes, estruturalmente diferentes do culpado mais provável<sup>1</sup>.

Os agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA) estão entre as causas mais comuns de APO, devendo os testes sempre incluir o NMBA potencial culpado e quaisquer agentes NMBA alternativos para afastar reatividade cruzada entre agentes quimicamente relacionados, o que ainda não está bem documentado. Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata como opioides ou vancomicina podem não ser confiáveis devido às altas taxas de resultados falso-positivos, uma vez que são ativadores diretos de mastócitos. Além disso, evitar medicamentos

com resultado positivo no teste cutâneo é a melhor opção quando alternativas igualmente eficazes e estruturalmente não relacionadas estejam disponíveis. Os dados revelam que a administração de agentes com resultados de testes negativos pode prosseguir com segurança, sugerindo que os testes podem ser úteis na seleção de medicamentos para anestesia subsequente. Outrossim, quando o resultado do teste cutâneo for negativo (por exemplo, látex, lidocaína, clorexidina, iodopovidona), deve ser realizada a provocação, uma vez que a sensibilidade dos testes não está bem estabelecida. Para alguns agentes, por exemplo, NMBA, midazolam, propofol, seria apropriado que um anestesiológico os administrasse em uma dose graduada (isto é, “dose teste”), de 10%, imediatamente antes do procedimento planejado e após observação, aplicar a dose completa. Indica-se o atraso do teste cutâneo de hipersensibilidade imediato por 4 a 6 semanas após a anafilaxia; e quando não for possível realizar os testes ou encaminhar a um centro para fazê-los, ou urgência no procedimento, deve-se evitar os culpados mais prováveis e usar agentes estruturalmente diferentes mais eficazes<sup>13</sup>.

Quanto à penicilina, o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata é validado, e, portanto, quando o teste for positivo apenas para os betalactâmicos e a avaliação de outra alternativa não for viável, deve-se usar todos os medicamentos perioperatórios, exceto os betalactâmicos. O ambiente livre de látex deve ser orientado se houver suspeita de alergia ao látex, quando a investigação não tiver sido concluída.

Outra evidência é de que não existe consenso a favor ou contra o uso de pré-tratamento antes da cirurgia em pacientes com investigação negativa. Portanto, é recomendado que esta decisão seja individualizada.

A repetição da anestesia deve prosseguir no contexto da tomada de decisão de forma compartilhada, orientada pela história e pelos resultados da avaliação diagnóstica. Estudos mostram que a recorrência da APO ocorre em 1,7% dos casos, quando tomadas as medidas acima<sup>14</sup>.

### Anafilaxia em ambientes comunitários

A literatura mostra que quanto mais jovem a população, maior a frequência de eventos de anafilaxia vivenciada no ambiente doméstico. Porém, tem aumentado nas escolas e restaurantes, sendo que 1 em cada 10 reações alérgicas e casos de anafilaxia em crianças ocorrem em creches ou escolas. Embora

as mortes por anafilaxia sejam raras, elas podem ocorrer em qualquer lugar. Não há recomendação para proibição de alimentos específicos dentro das creches e escolas, podendo ser apropriado implementar zonas restritas aos alérgenos (por exemplo: mesa sem leite) quando houver crianças que não tenham a capacidade de se autogerirem. Outras estratégias incluem lavar as mãos antes e depois de comer, evitar compartilhar alimentos e bebidas com outras pessoas e verificar listas de ingredientes em busca de alérgenos suspeitos. Além disso, supervisão de um adulto durante as refeições e lanches, a limpeza das superfícies onde os alimentos são preparados e consumidos e a adoção de medidas para evitar os alérgenos ao planejar atividades em sala de aula (por exemplo, festas, artesanato, projetos de ciências), ou viagens de campo<sup>15</sup>.

Sugere-se aos médicos que orientem os pacientes, que apesar da “Lei do Rótulo” (divulgação dos principais alérgenos nos rótulos dos alimentos pré-embalados), os restaurantes não são obrigados a declararem os ingredientes. O ideal seria instruir colaboradores de restaurantes, particularmente para pedidos online, e de comida asiática. Neste caso, deveriam listar alérgenos (os principais implicados foram amendoim, nozes, e leite) ou ingredientes no cardápio, particularmente alguns alimentos, como gergelim, recentemente adicionado pela FDA (*Food and Drug Administration*). A maioria dos países não permite que restaurantes comprem epinefrina autoinjetable, sem receita médica.

Estudo mostrou que epinefrina foi administrada em 10% a 15% dos casos de alergia a bordo, porém,

possivelmente, menos de 50% notificaram as companhias aéreas. Estima-se frequência de 1 anafilaxia a cada 37.750 voos. Muitas companhias aéreas fornecem algumas informações para pacientes com alergia, no entanto, apenas alguns oferecem refeições livres de alérgenos ou permitem embarque prioritário, além disso, o piloto pode recusar o embarque a um passageiro com risco potencial de desvio de voo, ou perigo para o mesmo.

Nos parques e outros espaços ao ar livre, a anafilaxia ocorre principalmente por ferroadas de insetos. Anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento também ocorre mais frequentemente durante refeições ao ar livre, sendo as reações medicamentosas mais comuns em domicílio<sup>16</sup>.

Recomenda-se que seja opcional aos indivíduos em risco de anafilaxia, usar ou portar identificação médica (por exemplo, joias ou cartão), devendo o texto de alerta ser verificado quanto à exatidão por um profissional de saúde. Não se sabe se joias de alerta médico ou cartões de identificação reduzem o risco de anafilaxia ou resultem em tratamento mais rápido<sup>1</sup>.

### Quando prescrever autoinjetores de adrenalina?

Embora não haja indicação validada que informe quando prescrever autoinjetores de adrenalina, a sua prescrição está indicada, de acordo com a orientação de especialistas nos vários casos (Tabela 3)<sup>17-19</sup>.

A indicação da adrenalina autoinjetable para pacientes em uso de omalizumabe é feita na sua bula, porém a FDA não recomenda esta prática, com base

**Tabela 3**

Indicação de prescrição de auto injetores de adrenalina

---

|  |
|--|
| História de reação alérgica sistêmica ou anafilaxia a alérgeno alimentar                                     |
| Anafilaxia idiopática  |
| Exposição frequente à alérgenos ocupacionais ou em outras atividades (veneno, látex, alergia a medicamentos) |
| Reação sistêmica prévia à imunoterapia alérgeno específica ou veneno específica                              |
| Alergia a veneno de abelha com triptase sérica basal elevada e/ou idade avançada e/ou doença cardiovascular  |
| Anafilaxia induzida por veneno não tratada ou com imunoterapia específica incompleta                         |
| Anafilaxia induzida por exercício (todos os fenótipos)   |
| Urticária induzida pelo frio   |

---

nos resultados atualizados dos estudos. Somente os EUA indica a prescrição de autoinjetores de adrenalina para pacientes em tratamento com imunoterapia sublingual. Portanto, deve-se avaliar o risco em cada caso, indicando-se os autoinjetores de adrenalina (AIA) se houver história de anafilaxia anterior, para pacientes asmáticos, ou outros potenciais fatores de risco<sup>20,21</sup>.

Para pacientes de menor risco, os autores sugerem que haja um processo de decisão compartilhada levando em conta os fatores de risco, valores e preferências dos pacientes. Existem fatores de risco que aumentam significativamente o risco relativo de anafilaxia, porém o risco absoluto permanece pequeno. O risco de anafilaxia de um paciente depende em parte do seu diagnóstico específico, do histórico de reação(ões) prévia(s), da facilidade com que pode evitar agentes ou circunstâncias causais, cofatores presentes e se terminaram uma imunoterapia específica<sup>1</sup>.

Recomenda-se que fatores como dosagem, comprimento da agulha, custo e acesso e preferências de tratamento do paciente, devem ser levados em consideração ao prescrever um autoinjetor<sup>22</sup>. Por exemplo, no caso do paciente obeso, pode ocorrer injeção subcutânea ao invés de intramuscular, o que poderia ser devido ao tamanho da agulha, insuficiente para alcançar a musculatura. Além disso, a dose fixa dos autoinjetores no caso das crianças poderia ser insuficiente ou mesmo ser aplicado uma super dosagem. Apesar disso, para a grande maioria dos pacientes com anafilaxia os autoinjetores são a opção mais segura e eficaz, e seu porte cotidiano deve ser estimulado por todos que estão sob risco de apresentar novos episódios da doença. A Tabela 4 mostra as características dos principais autoinjetores de adrenalina disponíveis no mercado.

A prescrição de dois dispositivos de adrenalina se justifica, mesmo com aumento do custo, uma vez que menos de 10% das reações requerem duas ou mais doses de epinefrina durante um episódio de anafilaxia<sup>23</sup>.

Ademais, existe a probabilidade de atraso em conseguir assistência médica como, por exemplo, em áreas de difícil acesso ou durante viagens. Portanto, para justificar a prescrição de apenas um dispositivo, autoinjetores de “uso genérico” ou de “estoque” precisariam estar disponíveis em escolas e outros ambientes públicos, semelhante ao fornecimento comunitário de desfibriladores cardíacos, o que não ocorre na prática em nosso meio<sup>1</sup>.

Outro aspecto importante que se destaca, é que apesar do aumento da difusão dos conhecimentos sobre anafilaxia, permanece baixa a prescrição de adrenalina e sua utilização pelo profissional. Além disso, pacientes e familiares, mesmo sendo treinados e orientados corretamente, ainda se sentem inseguros, ansiosos e com medo da aplicação do autoinjetor. Reforça-se, portanto, que o treinamento do paciente e de sua família seja contínuo e de fácil entendimento, com o objetivo do reconhecimento precoce dos sintomas e do pronto tratamento<sup>24,25</sup>.

Em relação à recomendação da dose, a FDA aprova a dose de 0,3 mg para pacientes com peso acima ou igual a 30 kg, 0,15 mg para pacientes com peso entre 15 e 30 kg, e 0,1 mg (Auvi-Q) para pacientes com peso entre 7,5 e 15 kg<sup>26</sup>. No entanto, várias organizações médicas, como a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI), Academia Americana de Pediatria, Sociedade Canadense de Alergia e Imunologia Clínica e a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica apoiam a opção de usar a dose de 0,1 mg (se disponível no país) para pacientes com peso entre 7,5 e 13 kg; a dose de 0,15 mg para pacientes pesando 13 a 25 kg; e acima de 25 kg a dose de 0,3 mg. Para pacientes com 45 quilos ou mais, recomenda-se a dose de 0,5 mL, porém poucos fabricantes comercializam autoinjetores com 0,5 mg de adrenalina (Tabela 5)<sup>27</sup>.

Além disso, é indicado que quando for aplicada a dose de 0,3 mL de adrenalina e houver necessidade de repetir, que seja usada a dose maior de 0,5 mL. Também o treinamento de como e quando usar a adrenalina é fundamental e faz parte do aconselhamento ao paciente. O uso precoce de adrenalina na anafilaxia diminui o risco de reação bifásica e de hospitalização<sup>26</sup>.

A revisão destaca que diferentemente do que se indicava quanto ao acionamento do serviço de emergência em qualquer caso de anafilaxia<sup>28,29</sup>, acionar o serviço de emergência após o uso de autoinjetor pode não ser necessário se o paciente apresentar uma resposta imediata, completa e duradoura ao tratamento e se portar um outro autoinjetor de adrenalina. Portanto, indica-se acionamento do serviço de emergência no caso de anafilaxia grave, ou sintomas que não desapareçam imediatamente ou quase completamente, ou, ainda sintomas que retornem ou piorem. Porém, esta decisão deve ser compartilhada, considerando as limitações pessoais e sociais dos pacientes.<sup>30,31</sup> A Tabela 6 mostra as recomendações quanto ao acionamento do serviço de emergência e administração de uma segunda dose de adrenalina.

Tabela 4

Características gerais dos principais autoinjetores de adrenalina disponíveis no mercado

| Marca  | Fabricante                 | Como conservar  | Concentração               | Comprimento da agulha      | Excipiente   |
|--|----------------------------|---|----------------------------|----------------------------|--|
| <b>Anapen®</b><br>    | Owen Mumford Limited       | Conservar abaixo de 25 °C   | 150 µg<br>300 µg<br>500 µg | 10 mm ± 1,5 mm             | Metabissulfito sódico (E223), cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis                      |
| <b>Auvi Q®</b><br>    | Kaleo, Inc.                | Armazenar entre 20 °C e 25 °C. Não congelar. NÃO exponha ao calor ou frio extremo | 100 µg<br>150 µg<br>300 µg | 8,9 mm<br>14 mm<br>17,3 mm | Cloreto de sódio, bissulfito de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis                               |
| <b>Emerade®</b><br>  | Bausch & Lomb U.K. Limited | Conservar abaixo de 25 °C. Não congelar   | 150 µg<br>300 µg<br>500 µg | 16 mm<br>23 mm<br>23 mm    | Cloreto de sódio, metabissulfito de sódio (E223), edetato dissódico, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis |
| <b>EpiPen®</b><br>  | ALK-Abelló                 | Conservar abaixo de 25 °C. Não congelar   | 150 µg<br>300 µg           | 13 mm<br>15 mm             | Cloreto de sódio, metabissulfito de sódio (E223), edetato dissódico, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis |
| <b>Jext®</b><br>    | ALK-Abelló                 | Conservar abaixo de 25 °C. Não congelar   | 150 µg<br>300 µg           | 13 mm<br>15 mm             | Cloreto de sódio, metabissulfito de sódio (E223), ácido clorídrico e água para preparações injetáveis                    |
| <b>Penepin®</b><br> | MEFAR ILAÇ SANAYI A.S      | Armazenar à temperatura ambiente abaixo de 25 °C e protegido da luz               | 150 µg<br>300 µg           | Não consta essa informação | Metabissulfito de sódio (E223), cloreto de sódio   |

**Tabela 5**

Recomendações das dose de adrenalina de acordo com o peso

- 
- Dispositivo de 0,15 mg:** indicado para crianças com peso entre 7,5 kg e 25-30 kg. Este dispositivo oferece uma dosagem adequada para crianças menores, assegurando a eficácia do tratamento enquanto minimiza o risco de sobredosagem
- Dispositivo de 0,3 mg:** recomendado para crianças com peso entre 25-30 kg e também para adolescentes e adultos. Esta dosagem é adequada para a maioria dos casos de anafilaxia em indivíduos com maior peso corporal, proporcionando uma resposta eficaz
- Dispositivo de 0,5 mg:** recomendado para adolescentes e adultos com peso  $\geq$  45 kg. Esta dose é usada em situações quando é necessário doses mais elevadas devido ao peso corporal (obesos) ou à gravidade da reação anafilática
- 

Pacientes e cuidadores devem sempre lembrar-se de substituir os dispositivos após terem sido usados ou expirados. Caso esqueçam de substituir o autoinjeter vencido ou não puderem fazê-lo por outros motivos, é preferível usar o dispositivo expirado em detrimento de não usar dispositivo algum para tratar a anafilaxia. Estudos recentes descobriram

que autoinjeteros vencidos apresentam concentração de adrenalina (80%-90%), muito além de suas datas de validade<sup>32,33</sup>. As doses pediátricas podem degradar-se mais rapidamente após o vencimento da data de validade em comparação com as doses para adultos<sup>26,33</sup>.

**Tabela 6**

Recomendação quanto ao acionamento do serviço de emergência e administração de uma segunda dose de adrenalina

- 
- |  |  |
|--|--|
| <b>Observar em domicílio após a primeira dose de adrenalina</b>  | Sinais e sintomas resolvidos em minutos após aplicação da adrenalina, sem recorrência ou se o paciente estiver assintomático. Pacientes com urticas ou <i>rash</i> (incluindo eritema) mesmo naqueles com surgimento de novas urticas ou eritema, porém isolado sem outros sintomas após administração de adrenalina |
| <b>Considerar acionar a emergência e uma segunda dose de adrenalina, podendo manter a observação em domicílio</b>            | Sintomas melhorando ou resolvendo em minutos após aplicação da adrenalina. Por exemplo, persistência de sensação leve de globo faríngeo, náuseas, tosse ou dor epigástrica podem ser observados desde que estejam melhorando e que não persistam por mais de 10-20 minutos   |
| <b>Acionar o serviço de emergência imediatamente, considerar a segunda dose de adrenalina, mas não observar em domicílio</b> | Sintomas que não estejam melhorando ou piorando, particularmente dificuldade respiratória, estridor, alteração de consciência, instabilidade cardiovascular, cianose, ou incontinência, episódios de vômitos (>2), disfonia persistente, disfagia, sibilância ou tontura   |
-

## Referências

1. Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al.; World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011 Feb;4(2):13-37. doi: 10.1097/WOX.0b013e318211496c.
2. Golden DBK, Wang J, Waserman S, Akin C, Campbell RL, Ellis AK, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(2):124-76.
3. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization Journal.* 2020 Oct 1;13(10).
4. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Mar;115(3 Suppl 2):S483-523. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.010.
5. Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1269-1278.e2.
6. Lyons JJ. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(3):483-95.
7. Giannetti M, Silver J, Hufdhri R, Castells, MC. One-day ultrarush desensitization for Hymenoptera venom anaphylaxis in patients with and without mast cell disorders with adjuvant omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1431-5.
8. Gülen T, Akin C, Bonadonna P, Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Brockow K, et al. Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Nov;9(11):3918-28.
9. Greenhawt M, Gupta RS, Meadows JA, Pistiner M, Spergel JM, Camargo CA Jr, et al. Guiding Principles for the Recognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Apr;7(4):1148-1156.e5.
10. Robinson LB, Arroyo AC, Faridi MK, Rudders S, Camargo Jr. CA. Trends in US Emergency Department visits for anaphylaxis among infants and toddlers: 2006-2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1931-1938.e2.
11. Nassiri M, Babina M, Dolle S, Edenharter G, Rueff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):491-9.
12. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky JM, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology.* 2014;121(2):272-9.
13. Gonzalez-Estrada A, Pien LC, Zell K, Wang XF, Lang DM. Antibiotics are an important identifiable cause of perioperative anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1): 101-5. e1.
14. Elwyn G, Frosch D, Rollnick S. Dual equipoise shared decision making: definitions for decision and behaviour support interventions. *Implement Sci.* 2009;4:75.
15. Waserman S, Cruickshank H, Hildebrand KJ, Mack D, Bantock L, Bingemann T, et al. Prevention and management of allergic reactions to food in child care centers and schools: practice guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1561-78.
16. Greenhawt M, MacGillivray F, Batty G, Said M, Weiss C. International study of risk-mitigating factors and in-flight allergic reactions to peanut and tree nut. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):186-94.
17. Lieberman JA, Wang J. Epinephrine in anaphylaxis: too little, too late. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(5):452-8.
18. Schworer SA, Kim EH. Sublingual immunotherapy for food allergy and its future directions. *Immunotherapy.* 2020;12(12):921-31.
19. Saleh-Langenberg J, Flokstra-de Blok BMJ, Goossens NJ, Kemna JC, van der Velde JL, Dubois AEJ. The compliance and burden of treatment with the epinephrine auto-injector in food-allergic adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27 (1):28-34.
20. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):788-97.
21. Shaker M, Briggs A, Dbouk A, Dutille E, Oppenheimer J, Greenhawt M. Estimation of health and economic benefits of clinic versus home administration of omalizumab and mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):565-72.
22. Song TT, Lieberman P. Epinephrine auto-injector needle length: what is the ideal length? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):361-5.
23. Patel N, Chong KW, Yip AYG, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle RJ, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(5):1307-15.
24. Lieberman JA, Wang J. Epinephrine in anaphylaxis: too little, too late. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(5):452-8.
25. Prince BT, Mikhail I, Stukus DR. Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. *J Asthma Allergy.* 2018;11:143-51.
26. PR Newswire. U.S. FDA approves Kaleo's AUVI-Q (Epinephrine injection, USP) 0.1-mg auto-injector for life-threatening allergic reactions in infants and small children [Internet]. Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/us-fda-approves-kaleosauvi-q-epinephrine-injection-usp-01-mg-auto-injector-for-life-threatening-allergic-reactions-in-infants-and-small-children-300559170.html>. Acessado em: 15/09/2022.
27. Li LDX, Abrams EM, Lavine E, Hildebrand K, Mack DP. CSACI position statement: transition recommendations on existing epinephrine autoinjectors. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):130.
28. Wang J, Sicherer SH; SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY. Guidance on Completing a Written Allergy and Anaphylaxis Emergency Plan. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20164005.
29. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Anaphylaxis emergency action plan [Internet]. Disponível em: <https://www.aaaai.org/aaaai/media/medialibrary/pdf%20documents/libraries/anaphylaxis-emergency-action-plan.pdf>. Acessado em: 07/09/2022.
30. Casale TB, Wang J, Nowak-Wegrzyn A. Acute at home management of anaphylaxis during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8 (6):1795-7.
31. Casale TB, Wang J, Oppenheimer J, Nowak-Wegrzyn A. Acute at-home management of anaphylaxis: 911: what is the emergency? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(9):2274-9.
32. Cantrell FL, Cantrell P, Wen A, Gerona R. Epinephrine concentrations in EpiPens after the expiration date. *Ann Intern Med.* 2017;166(12):918-9.
33. Kassel L, Jones C, Turin R, Daly M, Mengesha A. Enantiomeric degradation of epinephrine in autoinjector products. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(9):2463-2465.e1.

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

Correspondência:  
Albertina Varandas Capelo  
E-mail: albertinacapelo@hotmail.com

# Nova proposta para diagnóstico do angioedema hereditário com papel filtro

*New diagnostic approach to hereditary angioedema using filter paper*

Maine Luellah Demaret Bardou<sup>1</sup>, Rosemeire Navickas Constantino-Silva<sup>1</sup>,  
Maria Luiza Oliva-Alonso<sup>2</sup>, Ana Júlia Ribeiro Teixeira<sup>3</sup>, Pedro Giavina-Bianchi<sup>3</sup>,  
Eli Mansour<sup>4</sup>, Solange Oliveira Rodrigues Valle<sup>2</sup>, Anete Sevciovic Grumach<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O angioedema hereditário (AEH) é raro, caracterizado por edema em subcutâneo, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores. A deficiência do inibidor de C1 decorre da mutação em *SERPING1* (AEH-C1-INH) que resulta em acúmulo de bradiquinina e maior permeabilidade endotelial. O AEH também pode apresentar-se com C1-INH normal. A avaliação funcional do C1-INH permite detectar as duas formas de AEH-C1-INH. O objetivo do estudo foi avaliar a triagem de pacientes usando amostras de gota de sangue seca (DBS - Dried blood spot) em papel filtro comparada à técnica atual por ensaio cromogênico. **Métodos:** Estudo multicêntrico, prospectivo, em pacientes com AEH subdivididos em: G1 - AEH-C1-INH (n = 53; tipos 1 = 48 e 2 = 5); G2-AEH com mutação de FXII (AEH-FXII) (n = 30) e G3-AEH sem mutação conhecida (AEH-UNK) (n = 10) e G4 - Controle (n = 10). Realizadas dosagens de C4 e C1-INH (imunodifusão radial); C1-INH funcional (ensaio cromogênico e DBS). A avaliação estatística utilizou o programa GraphPad Prism. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE:41812720010010082). **Resultados:** Valores de C4 e C1-INHq resultaram em mediana de 9,14 e 8,9 mg/dL para G1; G2 de 33,2 e 34,2 mg/dL; G3 de 35,3 e 29,4 mg/dL e G4 32,2 mg/dL e 35,3 mg/dL respectivamente. Valores de fC1-INH pelo ensaio cromogênico e por DBS resultaram em mediana de 35% e 0% em G1; G2 de 120% e 81%; G3 de 120% e 91%; e em G4 de 32,2% e 35,3%, respectivamente. G1 com 42/53 amostras

## ABSTRACT

**Introduction:** Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease characterized by edema in the subcutaneous tissue, gastrointestinal tract, and upper airways. C1 inhibitor deficiency is caused by a *SERPING1* mutation (HAE-C1-INH) that results in bradykinin accumulation and increased endothelial permeability. HAE may also present with normal C1-INH. Functional assessment of C1-INH allows the detection of both forms of HAE-C1-INH. This study aimed to evaluate patient screening using dried blood spots (DBS) on filter paper compared with the current technique using chromogenic assays. **Methods:** A multicenter prospective study of patients with HAE divided into: G1 – HAE-C1-INH (n=53; types 1=48 and 2=5); G2 – HAE with FXII mutation (HAE-FXII) (n=30); G3 – HAE with unknown mutation (HAE-UNK) (n=10); and G4 – Control (n=10). C4 and C1-INH levels were measured (radial immunodiffusion); functional C1-INH levels were assessed using chromogenic assay and DBS. Statistical analysis used GraphPad Prism. The protocol was approved by the Ethics Committee (CAAE:41812720010010082). **Results:** The median C4 and C1-INHq levels were, respectively, 9.14 and 8.9 mg/dL for G1; 33.2 and 34.2 mg/dL for G2; 35.3 and 29.4 mg/dL for G3; and 32.2 and 35.3 mg/dL for G4. The median fC1-INH levels obtained by chromogenic assay and by DBS were, respectively, 35% and 0% for G1; 120% and 81% for G2; 120% and 91% for G3; and 32.2% and 35.3% for G4. G1 had 42/53 samples (79.2%) and 53/53 (100%) with

1. Centro Universitário FMABC, Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.
2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia, Departamento de Clínica Médica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Universidade de São Paulo, Divisão de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
4. Universidade Estadual de Campinas, Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica - Campinas, SP, Brasil.

**Trabalho vencedor do “Prêmio Antônio de Oliveira Lima” concedido no L Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia da ASBAI em 2023, Maceió, Alagoas, Brasil.**

Submetido em: 30/05/2024, aceito em: 04/08/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):235-43.

(79,2%) e 53/53 (100%) com fC1-INH reduzida respectivamente. Em G2 30/30 (100%) e 28/30 (93,7%) com fC1-INH acima de 50% respectivamente. Para G3 e para G4 a fC1-INH estava normal em ambas as técnicas. **Conclusão:** O fC1-INH pela técnica em DBS permite identificar os pacientes com AEH-C1-INH com maior precisão que o ensaio cromogênico. Trata-se de coleta simples, de fácil transporte, facilitando o diagnóstico de AEH-C1-INH.

**Descritores:** Angioedema hereditário, inibidor de C1, fator XII, C1-INH, Complemento C4, biomarcador, diagnóstico.

reduced fC1-INH, respectively. In G2, 30/30 (100%) and 28/30 (93.7%) had fC1-INH above 50%, respectively. In G3 and G4, fC1-INH was normal with both techniques. **Conclusion:** The fC1-INH measured in DBS samples allows a more precise identification of patients with HAE-C1-INH than using the chromogenic assay. DBS samples are simple to collect and easy to transport, facilitating the diagnosis of HAE-C1-INH.

**Keywords:** Hereditary angioedema, C1 inhibitor, factor XII, C1-INH, complement C4, biomarker, diagnosis.

## Introdução

Angioedema hereditário (AEH) é um termo usado para descrever episódios isolados e/ou recorrentes de angioedema em tecidos subcutâneo e submucoso, frequentemente envolvendo face, extremidades, trato gastrointestinal, genitália, vias aéreas superiores e que não apresenta associação com lesões de pele do tipo urticariformes. Frequentemente acomete muitas pessoas de uma mesma família por tratar-se de uma herança autossômica dominante com 75% com história familiar e 25% com mutação *de novo*<sup>1</sup>. Existem diferentes tipos de AEH, o subtipo mais frequente é o AEH com deficiência do inibidor C1 (C1-INH) (AEH-C1-INH), causado por mais de 800 mutações que afetam o gene *SERPING1*<sup>2,3</sup>.

A maioria das mutações em *SERPING1* leva a uma deficiência quantitativa na síntese e secreção de C1-INH (AEH-C1-INH tipo 1), e o diagnóstico é feito por baixos níveis plasmáticos quantitativos de C1-INH (C1-INHq). Em aproximadamente 15% dos casos de AEH-C1-INH, a mutação resulta em uma proteína anômala, detectada pela avaliação funcional de C1-INH (fC1-INH), caracterizando o AEH-C1-INH tipo 2<sup>4</sup>. Nestes pacientes, os níveis quantitativos de C1-INH são normais ou mesmo elevados, enquanto os níveis de C4 e a atividade funcional de C1-INH são baixos<sup>1,4,5</sup>.

O C1-INH é inibidor de protease que inibe as vias do complemento, fibrinolítica, coagulação e cininocalicreína; sua deficiência resulta em uma liberação descontrolada de bradicinina (BK). A BK liga-se ao receptor B2 nas células endoteliais levando à liberação do óxido nítrico e vasodilatação<sup>6,7</sup>. No entanto, existem pacientes com valores normais do C1-INH, tanto em valor como em função (AEH-nC1-INH), tendo sido associados até o momento a oito diferentes mutações. As mutações gênicas identificadas afe-

tam o gene do fator de coagulação XII (AEH-FXII)<sup>8</sup>, plasminogênio (AEH-PLG)<sup>9</sup>, Angiopoetina-1 (AEH-ANGPT1)<sup>10</sup>, Cininogênio 1 (AEH-KNG1)<sup>11</sup>, mioferlina (AEH-MYOF)<sup>12</sup>, heparansulfato-glucosamina 3-O-sulfotransferase 6 (HS3ST6)<sup>13</sup>, carboxipeptidase N subunidade 1 (CPN1)<sup>14</sup> e disabled homolog 2-interacting protein (DAB2IP)<sup>15,16</sup>.

Na atualidade, apesar de todas as ferramentas para o diagnóstico, a dificuldade reside no acesso aos exames, na coleta e na manipulação adequada das amostras, tendo em vista que as proteínas do sistema complemento são termolábeis, isto é, devem ser coletadas rapidamente e alíquotadas a -80 °C para posterior avaliação laboratorial<sup>1,5,17,18</sup>. Além disso, atualmente, no Brasil há um número limitado de laboratórios clínicos que realizam a dosagem quantitativa e funcional do C1-INH<sup>19,20</sup>. Portanto, o envio das amostras de locais distantes gera um custo muito elevado, pois o transporte deve ser feito em gelo seco e em curto prazo. Assim, a disponibilização de métodos que permitam o envio de amostras sem prejuízo da avaliação funcional do C1-INH seria uma ferramenta essencial para o aprimoramento e para a equidade de acesso ao diagnóstico de AEH-C1-INH. Considerando-se o que foi apresentado, o presente estudo teve como objetivo avaliar a fC1-INH por meio de amostras em papel de filtro (DBS) para o diagnóstico de AEH-C1-INH comparado ao ensaio cromogênico.

## Métodos

Trata-se de estudo multicêntrico e prospectivo, incluindo pacientes maiores de 1 ano com diagnóstico confirmado de angioedema hereditário. Para tanto, considerou-se a apresentação clínica, a história

familiar positiva e os exames bioquímicos confirmatórios para pacientes com deficiência de C1-INH e/ou exames genéticos para o AEH com inibidor de C1 normal. Após a triagem inicial, 93 pacientes foram divididos em quatro grupos: (G1) AEH com deficiência de inibidor de C1 (AEH-C1-INH) tanto tipo 1 (n = 48) e quanto tipo 2 (n = 5); (G2) AEH com inibidor de C1 normal e identificação de mutação em FXII (AEH-FXII) (n = 30). (G3) AEH com inibidor de C1 normal e sem mutação conhecida (AEH-UNK) (n = 10), pois tiveram seu exoma sequenciado e não foram encontradas as mutações atuais descritas na literatura; e finalmente (G4), controles n = 10.

Foram excluídos os pacientes com incapacidade de fornecer consentimento informado ou com diagnóstico de angioedema adquirido e/ou com doenças que possam resultar em distúrbios do sistema complemento como nefropatias e hepatopatias.

As amostras foram separadas por centrifugação do sangue recém-coletado a 3000 rpm por 10 minutos a 4 °C. Estas foram imediatamente alíquotadas e armazenadas a -80 °C para realização da dosagem de C1-INHq, de C4 e da fC1-INH pelo método cromogênico. Foram realizadas dosagens de C4 e C1-INHq por imunodifusão radial; avaliação fC1-INH por ensaio cromogênico e por gota de sangue seca (DBS).

A avaliação da atividade funcional de C1-INH pelo método cromogênico foi realizado com o kit comercial Technochrome C1-INH®. Por esta técnica, há incorporação do substrato C1s sintético para medir a atividade inibitória da proteína C1-INH na amostra de plasma. A fC1-INH pelo método cromogênico é medida pela reação entre C1s e seu substrato artificial, Z-Lys-SBzl-HCl, para produzir cbz-Lys e tiometil benzeno. O tiometil benzeno é medido por um ensaio cromogênico, após derivatização com 5,5'-ditiobis(ácido 2-nitrobenzoico). Uma menor intensidade de cor indica maior atividade do inibidor de C1, pois significa que há menos produção de tiometil benzeno, que é um produto da reação envolvendo o C1s e o substrato, portanto, a intensificação da cor no teste cromogênico sugere uma redução na função do inibidor de C1.

O sangue também foi coletado em tubos Vacutainer EDTA. Após a coleta, os tubos foram invertidos para ressuspender as células sanguíneas e alíquotas de 60 µL colocadas no ponto do papel de filtro, e este foi seco por pelo menos 3 horas em temperatura ambiente e armazenadas a -20 °C por até 180 dias e enviadas para PerkinElmer Genetics para realização da fC1-INH por meio do DBS.

A coleta em papel filtro (DBS: *dried blood spot*) foi realizada em material padronizado fornecido por Perkin Elmer Genetics, onde se utilizou a Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (LC-MS/MS) que é capaz de medir fC1-INH. Neste ensaio primeiro é realizada a extração de C1-INH dos cartões DBS; depois liga-se o C1-INH do cartão com excesso de C1s. Após é realizada uma reação de C1s que não se ligou nas etapas anteriores com seu substrato. Isto gera a formação de cbz-Lys e tiometil benzeno. O produto cbz-Lys é analisado diretamente por LC MS/MS. Assim, este método mede a atividade inibitória de C1 esterase (C1s) pelo C1-INH presente nas amostras<sup>21</sup>.

Com relação aos valores de normalidade foram considerados para C4 16,7 a 38,5 mg/dL para mulheres e de 16,2 a 44,5 mg/dL para homens; para valores de C1-INHq considerado normais entre 19,5 e 34,5 mg/dL. Para fC1-INH, os valores de normalidade segundo o kit Technochrome era acima de 69%, e para o DBS, acima de 62,8%, segundo PerkinElmer Genetics. Porém, para o diagnóstico consideram-se valores acima de 50% de acordo com a literatura<sup>3,17,22</sup>.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário FMABC (CAAE:41812720010010082). Os pacientes e voluntários assinaram aos termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e/ou Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE) antes da inclusão no estudo.

## Resultados

Os pacientes avaliados eram predominantemente do sexo feminino para todos os grupos. No G1, a idade média foi de 40 ( $\pm 17,7$ ) anos para AEH-C1-INH tipo 1, e de 27 ( $\pm 13,4$ ) anos com AEH-C1-INH tipo 2. Para o G2, a idade média foi de 38 ( $\pm 18,6$ ) anos, e em G3 foi 40 ( $\pm 14,4$ ) anos.

A maioria dos pacientes em todos os grupos era sintomática ao diagnóstico, com idade média de aparecimento dos sintomas variando de 10 a 26 anos (Tabela 1).

As medianas dos níveis séricos de C4 e C1-INHq resultaram para G1 em 9,14 e 8,9 mg/dL; para G2 em 33,2 e 34,2 mg/DL; e para G3 de 35,3 e 29,4 mg/dL, respectivamente (Tabela 2).

Dois pacientes com AEH-C1-INH tipo 1 apresentaram valores de C4 acima do normal (1 criança de 4 anos e 1 adulto de 27 anos). Para AEH-C1-INH

**Tabela 1**

Distribuição e características dos pacientes com AEH divididos por grupo

|  | G1                |                   | G2               | G3               | G4               |
|--|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
|  | AEH-C1-INH tipo 1 | AEH-C1-INH tipo 2 | AEH-FXII         | AEH-UNK          | Controle         |
| Distribuição                               | 48                | 5                 | 30               | 10               | 10               |
| Sexo feminino n (%)                        | 35 (72,9%)        | 4 (80 %)          | 20 (66,6%)       | 10 (100%)        | 4 (40%)          |
| Média da idade (anos) (DP)                 | 40 ( $\pm$ 17,6)  | 28 ( $\pm$ 13,4)  | 38 ( $\pm$ 18,6) | 40 ( $\pm$ 14,1) | 23 ( $\pm$ 25,8) |
| Idade média no início sintomas (anos) (DP) | 15 ( $\pm$ 11,2)  | 10 ( $\pm$ 4,5)   | 20 ( $\pm$ 10,2) | 26 ( $\pm$ 10,2) | –                |
| Sintomáticos                               | 44 (91,6%)        | 5 (100%)          | 23 (76,6%)       | 10 (100%)        | –                |
| Assintomáticos                             | 4 (8,4%)          | 0                 | 7 (23,4%)        | 0                | 10 (100%)        |
| <b>Total</b>                               |                   | 53                | 30               | 10               | 10               |

AEH = angioedema hereditário, FXII = mutação fator XII da coagulação, UNK = mutação desconhecida, C1-INH = inibidor de C1 esterase.

**Tabela 2**

Distribuição dos valores bioquímicos encontrados por grupo de pacientes com AEH

|                                 | G1                |                   | G2                    | G3        | G4        |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-----------|-----------|
|                                 | AEH-C1-INH tipo 1 | AEH-C1-INH tipo 2 | AEH-FXII              | AEH-UNK   | Controle  |
| Mediana C4 (mg/dL)              | 9,14              |                   | 33,2                  | 35,3      | 32,20     |
| Mediana C1-INHq (mg/dL)         | 8,9               |                   | 34,2                  | 32,25     | 35,30     |
| fC1-INH cromogênico n (%)       |                   |                   |                       |           |           |
| $\leq$ 50%                      | 38 (79,1%)        | 4 (71,5%)         | –                     | –         |           |
| $\geq$ 50 %                     | 10 (20,9%)        | 1 (28,5%)         | 30 (100%)             | –         | 10 (100%) |
| fC1-INH cromogênico mediana (%) | 35                |                   | 120                   | 120       | 119,80    |
| fC1-INH DBS n (%)               |                   |                   |                       |           |           |
| $\leq$ 50%                      | 48 (100%)         | 5 (100%)          | 2 <sup>a</sup> (6,6%) | –         | –         |
| $\geq$ 50 %                     | –                 | –                 | 28 (93,4%)            | 10 (100%) | 10 (100%) |
| fC1-INH DBS mediana (%)         | 0                 |                   | 81,8                  | 109,63    | 101,20    |
| <b>Total pacientes</b>          | 48                | 5                 | 30                    | 10        | 10        |

<sup>a</sup> Gestantes.

AEH = angioedema hereditário, FXII = mutação fator XII da coagulação, UNK = mutação desconhecida, C1-INHq = quantidade de inibidor de C1 esterase, fC1-INH = função do inibidor de C1 esterase.

tipo 2 todos apresentaram valores reduzidos de C4, e em G2, G3 e G4 os valores estavam normais (Figura 1).

Os valores de C1-INHq encontraram-se reduzidos em 100% dos pacientes AEH-C1-INH tipo 1 e elevado nos 5 pacientes com AEH-C1-INH tipo 2, assim como em G2, G3 e G4 (Figura 2).

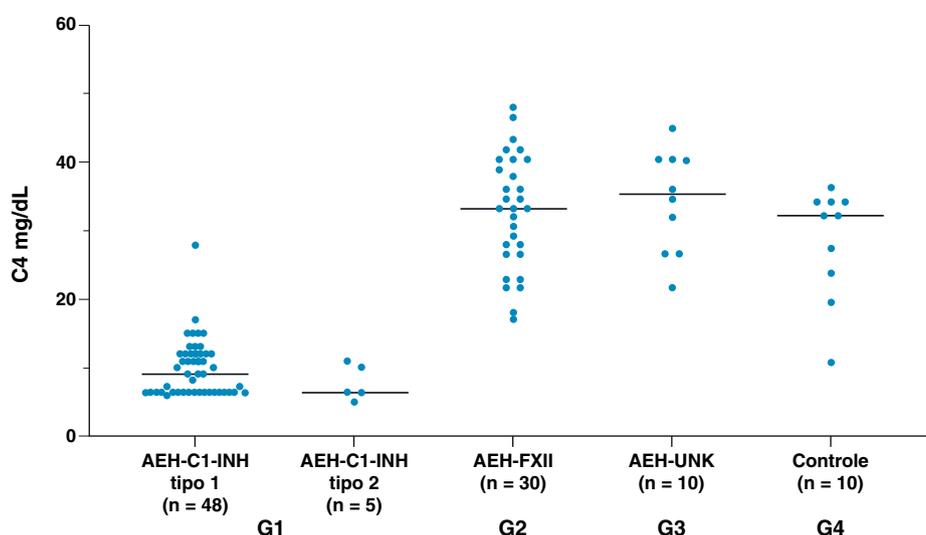
Para fC1-INH pelo ensaio cromogênico, as medianas foram de 35% para G1; de 120% para G2 e G3. Para o fC1-INH por DBS, a mediana foi de 0% para G1; de 81% para G2 e de 91% para G3 (Tabela 2).

Na avaliação individualizada da fC1-INH pelo ensaio cromogênico, G1 apresentou valores abaixo de 50% em 42 dos 53 pacientes (79,2%), sendo 10 pacientes com AEH-C1-INH tipo 1 e 4 pacientes AEH-C1-INH tipo 2 com valores acima de 50%. Para G2, G3 e G4, o fC1-INH encontrava-se acima de 50% (Tabela 2 e Figura 3).

Com relação aos valores da fC1-INH pelo método com DBS, no G1 100% dos pacientes apresentaram valores abaixo de 50%. No G2 duas gestantes apresentaram resultados reduzidos da função contra 28 pacientes com resultados normais. Para G3 e G4 todos os valores estavam acima de 50 % (Tabela 2 e Figura 4).

## Discussão

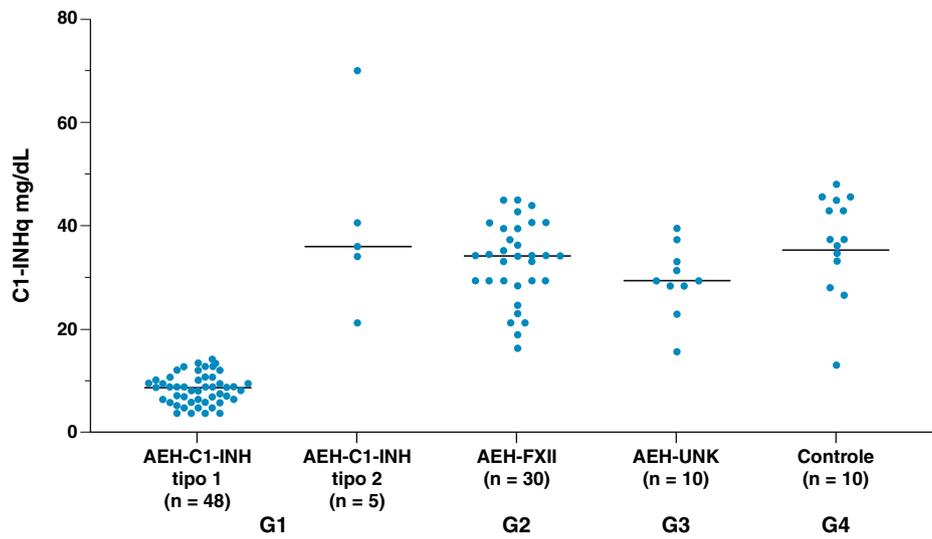
O angioedema hereditário é uma doença potencialmente fatal quando não diagnosticada e tratada adequadamente, com taxa de mortalidade de 25 e 40%, como decorrência do edema de glote e asfixia (23, 24) Um estudo de mortalidade por AEH verificou uma taxa de mortalidade em torno de 17,5%, com apenas 13% dos pacientes com diagnóstico de AEH antes da morte<sup>25</sup>. Isto é reflexo de uma miríade de fatores como a capacitação médica em reconhecer a doença, o número reduzido de especialistas, a dificuldade de acesso ao tratamento e ao acesso aos exames diagnósticos<sup>20,26</sup>. Por exemplo, no Brasil, no Sistema Único de Saúde apenas dois laboratórios são capacitados a realizar a totalidade dos exames de diagnóstico<sup>27</sup> que compreendem a dosagem de C4, C1-INHq e a fC1-INH. Além disso, é de suma importância que na avaliação desses componentes do complemento, as amostras de sangue sejam processadas o mais rápido possível no soro e/ou no plasma EDTA. Se a análise não for realizada imediatamente, as amostras precisam ser congeladas a -80 °C até serem analisadas ou enviadas em gelo seco para estes laboratórios especializados. Outro ponto é que repetir o congelamento e o descongelamento pode levar a ativação *in vitro* do complemento<sup>18</sup>.



**Figura 1**

Valores de C4 por grupos de pacientes com AEH

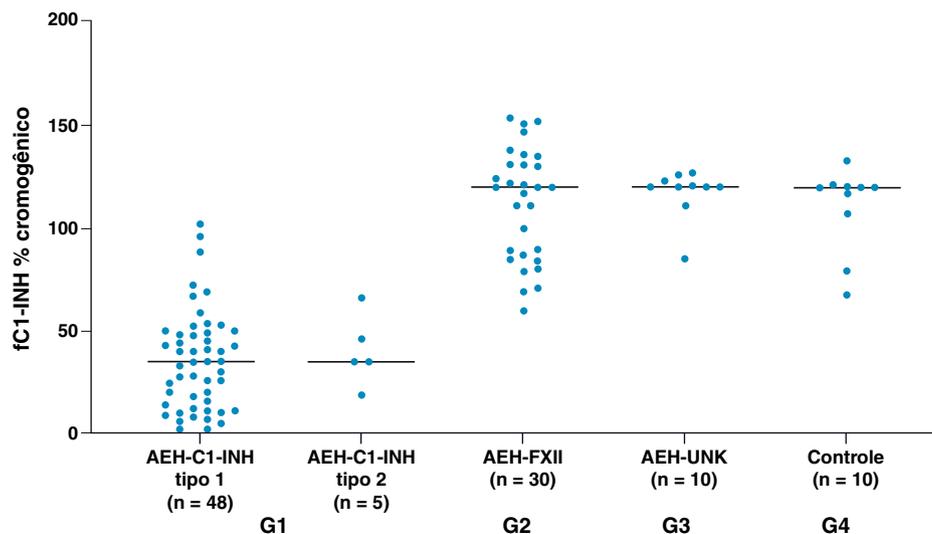
AEH-1 = angioedema hereditário tipo 1, AEH-2 = angioedema hereditário tipo 2, AEH-FXII = angioedema hereditário com mutação fator XII da coagulação, UNK = angioedema hereditário mutação desconhecida.



**Figura 2**

Valores da C1-INHq por grupos de pacientes com AEH

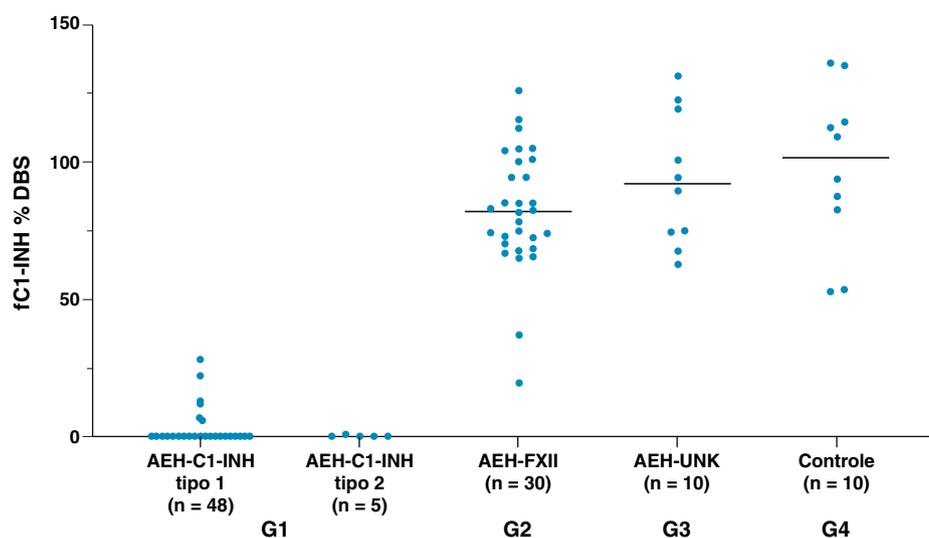
AEH-C1-INH tipo 1 = angioedema hereditário tipo 1, AEH-C1-INH tipo 2 = angioedema hereditário tipo 2, AEH-FXII = angioedema hereditário com mutação fator XII da coagulação, UNK = angioedema hereditário mutação desconhecida, fC1-INH = quantidade de inibidor de C1 esterase.



**Figura 3**

Valores da função de C1-INH pelo ensaio cromogênio por paciente com AEH

AEH-C1-INH tipo 1 = angioedema hereditário tipo 1, AEH-C1-INH tipo 2 = angioedema hereditário tipo 2, AEH-FXII = angioedema hereditário com mutação fator XII da coagulação, UNK = angioedema hereditário mutação desconhecida, fC1-INH = função do inibidor de C1 esterase.



**Figura 4**

Valores da função de C1-INH pelo ensaio DBS por paciente com AEH

AEH-C1-INH tipo 1 = angioedema hereditário tipo I, AEH-C1-INH tipo 2 = angioedema hereditário tipo 2, AEH-FXII = angioedema hereditário com mutação fator XII da coagulação, UNK = angioedema hereditário mutação desconhecida, fC1-INH = função do inibidor de C1 esterase.

Atualmente, para o diagnóstico de pacientes com suspeita de AEH pode-se iniciar a investigação solicitando C4 como rastreio, disponível em vários laboratórios. Entretanto, esta estratégia revelou-se de baixa especificidade, pois o C4 ainda pode ser normal em 27% dos indivíduos que apresentam AEH-C1-INH estabelecido<sup>28,29</sup>. Outro dado relevante é a solicitação isolada do C1-INHq; estará reduzido apenas nos pacientes com AEH-C1-INH tipo 1. Desta maneira, mensurar a fC1-INH torna-se importante para fins de diagnóstico devido ao seu potencial para diagnosticar ambos os tipos de AEH-C1-INH tipo 1 e 2.

Diante desse difícil cenário, ficou evidente neste estudo que condições como recebimento de amostras de locais distantes, a forma da coleta e as condições climáticas, podem influenciar no diagnóstico de pacientes com AEH. Onze pacientes do G1 (AEH-C1-INH) em nosso estudo apresentaram valores

normais de fC1-INH pelo ensaio cromogênico. Com a utilização do DBS (papel filtro), todos os 53 pacientes apresentaram C1-INHf < 50% como esperado para o G1 (AEH-C1-INH), mesmo com o envio das amostras para outro país e com tempo longo após a coleta. Estas foram mantidas a -20 °C (*freezer* comum) e processadas em até 180 dias (6 meses), como visto sem prejuízo para os resultados.

Do ponto de vista metodológico, o ensaio cromogênico é baseado em duas etapas de reações, enquanto o ensaio LC-MS/MS mede o produto direto da reação C1s, portanto, a variação do ensaio pode ser menor<sup>21</sup>.

Dois pacientes com AEH-C1-INH tipo 1 apresentaram valores de C4 acima do normal, isto é, 4% dos pacientes com AEH-C1-INH tipo 1 poderiam permanecer sem diagnóstico se apenas esta triagem fosse utilizada. Vale ressaltar que a padronização da amos-

tra em DBS demonstrou que o fC1-INH no sangue total permaneceu estável por 7 dias a 4 °C, por até 3 dias quando armazenado a 45 °C, e 134 dias quando armazenado em temperatura ambiente<sup>21</sup>, podendo representar uma alternativa de envio das amostras, pois exigiria um transporte com custo menor.

Vale ressaltar ainda, que neste estudo a técnica de DBS foi aplicada a pacientes com inibidor de C1 normal, pois o estudo para validação da técnica utilizou apenas pacientes com déficit em C1-INH. Observado de maneira interessante que no grupo com AEH-nC1-INH e mutação de FXII, mulheres grávidas apresentaram redução do fC1-INH por DBS (< 50%).

## Conclusão

O estudo demonstrou que a fC1-INH, avaliado pela técnica do DBS, é confiável para diagnosticar pacientes com angioedema hereditário com inibidor de C1 reduzido quando comparada ao teste cromogênico. Este ensaio oferece reprodutibilidade superior para diagnóstico de pacientes com AEH-C1-INH. Trata-se de uma coleta simples, de fácil transporte e termoes-táveis, oferecendo reprodutibilidade e maior precisão para o diagnóstico de AEH-C1-INH.

## Agradecimentos

À Takeda pelo apoio financeiro e de infraestrutura, aos centros participantes e à equipe da FMABC pelo trabalho realizado.

## Referências

- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-16.
- Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-48.
- 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 Jul;77(7):1961-90.
- Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(7):391-8.
- Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods*. 2008;338(1-2):14-20.
- López Lera A. Pathophysiology and underlying mechanisms in hereditary angioedema. *Balkan Med J*. 2021;38(2):82-8.
- Sainz IM, Pixley RA, Colman RW. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: from protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology. *Thromb Haemost*. 2007;98(1):77-83.
- Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343(4):1286-9.
- Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442-50.
- Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009-17.
- Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019;74(12):2479-81.
- Ariano A, D'Apolito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989-92.
- Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):1041-8.
- Vincent D, Parsopoulou F, Martin L, Gaboriaud C, Demongeot J, Loules G, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor associated with carboxypeptidase N deficiency. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024;3(2):100223.
- D'Apolito M, Santacroce R, Vazquez DO, Cordisco G, Fantini CA, D'Andrea G, et al. DAB2IP associates with hereditary angioedema: Insights into the role of VEGF signaling in HAE pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Sep;154(3):698-706.
- Germenis AE, Rijavec M, Veronez CL. Leveraging Genetics for Hereditary Angioedema: A Road Map to Precision Medicine. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(3):416-28.
- Germenis AE, Cicardi M. Driving towards Precision Medicine for angioedema without wheals. *J Autoimmun*. 2019;104:102312.
- Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*. 2014;61(2):110-7.
- Veronez CL, Mendes AR, Leite CS, Gomes CP, Grumach AS, Pesquero JB, et al. The Panorama of Primary Angioedema in the Brazilian Population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2293-304.e5.
- Serpa FS, Cruz AAS, Condino Neto A, Silva ECF, Franco JM, Mello JML, et al. O atendimento médico de pacientes com doenças imunoalérgicas no Brasil: reflexões e propostas para a melhoria - Carta de Belo Horizonte. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(4):327-34.
- Lai Y, Zhang G, Zhou Z, Inhaber N, Bernstein JA, Chockalingam PS, et al. A novel functional C1 inhibitor activity assay in dried blood spot for diagnosis of Hereditary angioedema. *Clin Chim Acta*. 2020;504:155-62.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72.
- Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(4):349-54.
- Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e310.

25. Minafra FG, Gonçalves TR, Alves TM, Pinto JA. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(1):232-9.
26. Serpa FS, Urrutia-Pereira M, Costa E, DiGesú RW, Guidacci MFRC, Cruz AS, et al. A especialidade de Alergia e Imunologia Clínica nos diferentes níveis de atenção à saúde no Brasil. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(3):335-43.
27. Grupo de Estudos Brasileiro em Angioedema Hereditário, GEBRAH [Internet]. Disponível em: <https://gebraeh.com.br/diagnostico-laboratorial/>. Acessado em: maio/2024.
28. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(3):513-6.
29. Charest-Morin X, Betschel S, Borici-Mazi R, Kanani A, Lacuesta G, Rivard G-É, et al. The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018;14(1):83.

---

**Fonte de financiamento:** Maine L. D. Bardou recebeu bolsa de iniciativa do pesquisador do LASID em 2022-2023 (Takeda Scholarships). Anete S. Grumach é bolsista de produtividade CNPq (309824/2021-4) e possui bolsa de apoio à pesquisa de iniciativa do investigador pela Shire/Takeda.

**Conflito de interesses:** Maine L. D. Bardou e Ana Júlia Ribeiro Teixeira declaram não possuírem conflitos de interesses. Anete S. Grumach é palestrante e/ou consultora para Takeda, CSL Behring, Pharvaris, Kalvista, Exeltis, Pint-Pharma, Biomarin, Binding site e Multicare. Possui Bolsa de Produtividade do CNPq e bolsa de apoio à pesquisa de iniciativa do investigador pela Shire/Taked. Maria Luisa O. Alonso, Pedro Giavina-Bianchi, Solange O. R. Valle e Eli Mansour receberam apoio financeiro e/ou honorários da Takeda e CSL Behring.

Correspondência:  
Maine Luellah Demaret Bardou  
E-mail: maine\_bardou@hotmail.com



# Prurigo nodular: o que o paciente e a sua pele têm a nos dizer?

*Prurigo nodularis: what do patients and their skin have to tell us?*

Bruno Emanuel Carvalho Oliveira<sup>1</sup>

## RESUMO

O Prurigo Nodular (PN) é uma doença crônica da pele caracterizada por lesões pruriginosas que afetam gravemente a qualidade de vida, com impacto em atividades diárias, sono, saúde mental e relações sociais. Sua patogênese envolve um ciclo neuroimune complexo. O caso de uma jovem paciente ilustra o sofrimento causado pelo PN, que levou ao abandono escolar, isolamento social e sintomas depressivos. Após falhas terapêuticas com corticoides e metotrexato, iniciou tratamento com dupilumabe e suporte psicológico e psiquiátrico. O manejo do PN exige cuidado humanizado e estratégias personalizadas para minimizar o impacto da doença e melhorar a qualidade de vida.

**Descritores:** Prurigo, qualidade de vida, doença crônica.

## ABSTRACT

Prurigo nodularis (PN) is a chronic skin disease characterized by pruritic lesions that can severely affect quality of life, impacting daily activities, sleep, mental health, and social relationships. Its pathogenesis involves a complex neuroimmune feedback loop. The case of a young patient illustrates the suffering caused by PN, which led to school dropout, social isolation, and depressive symptoms. After failure of treatment with corticosteroids and methotrexate, dupilumab treatment and psychological and psychiatric support were initiated. The management of PN requires humanized care and personalized strategies to minimize the impact of the disease and improve quality of life.

**Keywords:** Pruritus, quality of life, chronic disease.

## Introdução

O termo prurigo tem origem no latim *pruire*, que significa coceira, e foi nomeado por Ferdinand von Hebra ao descrever pápulas e nódulos com prurido intenso em Viena, em 1850. No entanto, outros autores atribuem a Robert Willan, há mais de 200 anos, a primeira descrição de pápulas pruriginosas sob o termo prurigo.

O prurigo é uma condição cutânea hiperplásica reativa caracterizada por pápulas, placas e/ou nódulos, isolados ou múltiplos, com prurido intenso. Alguns autores classificam o prurigo de acordo com

o tipo (agudo, subagudo ou crônico), forma clínica ou agente causador/doença associada<sup>1</sup>.

Todas essas informações e conceitos estão disponíveis nos principais estudos e revisões literárias sobre prurigo. No entanto, é crucial focarmos nas particularidades de cada paciente diagnosticado com prurigo e no profundo impacto que a doença tem em suas vidas. Por isso, optamos por não apresentar um relato clínico na perspectiva do médico, mas sim na da própria paciente. Um caso repleto de singularidades, sofrimento, sentimentos e dor, que pode surgir

1. Instituto de Alergia de Natal, Alergia e Imunologia Clínica - Natal, RN, Brasil.

Submetido em: 10/07/2024, aceito em: 05/08/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):244-9.

a qualquer momento em nossa prática diária como alergistas e imunologistas. Nosso objetivo é promover uma reflexão profunda e abrangente, incentivando a busca por todas as ferramentas necessárias para auxiliar efetivamente nossos pacientes.

### Relato do caso sob a perspectiva do paciente

“Doutor, tenho hoje 17 anos e, desde criança sofro com feridas recorrentes no meu corpo. Tratava-me com pomadas dermatológicas, mas as feridas sempre voltavam. Passei minha infância entre idas e vindas dessas feridas, embora não me prejudicassem gravemente. Em 2021, as feridas começaram a aparecer com mais frequência. Apesar do uso contínuo de pomadas, a condição piorava. Em 2023, surgiram furúnculos na minha perna e as lesões se tornaram tão graves que eu não conseguia usar sutiã devido a uma lesão nas costas. Fui a um dermatologista e recebi o diagnóstico de dermatite atópica. Iniciei o tratamento prescrito, mas, com o tempo, ele deixou de ser eficaz. As lesões começaram a afetar minha vida pessoal e social, a ponto de eu não conseguir me vestir para ir à escola. Faltava frequentemente e sofria *bullying* por causa das minhas lesões, sendo chamada de “sarnenta” e “perebenta”. A vergonha do meu corpo fez com que eu desistisse de estudar, algo que sempre amei. Houve dias em que não conseguia lavar meu cabelo devido às feridas dolorosas no braço. Precisava da ajuda da minha tia para tarefas simples do dia a dia. Tomar banho era um sofrimento, pois meu corpo doía com a água e os sabonetes prescritos. Visitei vários médicos e usei diversos medicamentos, sem sucesso. A doença me impede de fazer coisas que gosto, pois tenho vergonha do meu corpo e medo de que as pessoas possam pensar. Não consigo usar roupas normais, então me escondo em casa. Quando saio, visto mangas compridas e calças para esconder as lesões. Gostaria de voltar a jogar vôlei e frequentar a escola normalmente. A doença também afeta meus relacionamentos amorosos. Namorei virtualmente no ano passado e adiei encontros por medo de ser julgada pela minha pele. Acabamos terminando, e acredito que minha condição contribuiu para isso. Recentemente, a doença piorou, com nódulos e lesões no rosto e couro cabeludo descamando. Estou extremamente triste com essa situação. No início do ano, pedi ajuda a um familiar e minha mãe começou a pagar por acompanhamento psicológico, no qual permaneço até hoje. Sinto que perdi metade da minha adolescência, vivendo com dor e sem ânimo. Gostaria

de fazer as coisas que fazia antes, mas a doença me impede devido às dores e às dezenas de lesões. Preciso muito da sua ajuda.”

O Prurigo nodular (PN) é uma doença crônica da pele presente por mais de 6 semanas, caracterizada por história e/ou sinais de prurido repetidos e presença de múltiplas lesões pruriginosas localizadas ou generalizadas do tipo nodular (vide critérios diagnósticos na Tabela 1). Um consenso japonês, de Satoh T. e cols.<sup>2</sup>, classificou os tipos de prurigo de acordo com sua causa relacionada, conforme demonstrado na Tabela 2.



**Figura 1**

Numerosos nódulos hiperkeratóticos infiltrados e escoriados em braço direito e abdome

O prurido, em geral, e o PN, em particular, podem ser muito debilitantes para os pacientes. Na verdade, o prurido constitui um grande fardo para a saúde pública, sendo responsável por um elevado número de anos vividos com incapacidade e é uma maior fonte de morbidade em todo o mundo, quando comparado, até mesmo, com muitas outras doenças crônicas como transtornos de ansiedade e diabetes mellitus. O PN tem um grande impacto na saúde do indivíduo em termos de perda de sono, absenteísmo escolar e/ou laboral, saúde mental, qualidade de vida e necessidade de cuidados. Impactos substanciais na qualidade de vida já foram demonstrados em outras

doenças pruriginosas da pele, como a dermatite atópica e a urticária crônica<sup>3</sup>. Contudo, existem dados conflitantes sobre o impacto do PN na qualidade de vida. Em revisão sistemática e metanálise da literatura para avaliar a carga de sintomas e qualidade de vida dos pacientes portadores de PN, Janmohamed e cols. avaliaram 13 estudos e concluíram que a qualidade de vida é impactada negativamente<sup>4</sup>. Eles recomendam que os médicos estejam cientes da carga da doença sobre seus pacientes, monitorem a qualidade de vida

deles e incorporem essas informações na tomada de decisões terapêuticas<sup>5</sup>.

A patogênese do PN está associada a um círculo vicioso autossustentado de “coçar e coçar”. Investigações recentes revelaram parcialmente as intrincadas interações dentro da rede neuroimune cutânea, entretanto, o mecanismo subjacente permanece indeterminado. Os mediadores da coceira, incluindo uma série de pruritogênios e receptores envolvidos na mediação do prurido, como citocinas (IL4 e IL13,

**Tabela 1**

Critérios diagnósticos de prurigo crônico

| Critérios maiores  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Prurido crônico (<math>\geq 6</math> semanas)</li> <li>ii. História e/ou sinais de prurido repetidos</li> <li>iii. Presença de múltiplas lesões pruriginosas localizadas ou generalizadas<sup>a</sup></li> </ul>   |
| Critérios associados   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Sinais           <ul style="list-style-type: none"> <li>Lesões pruriginosas: simetricamente distribuídas, raramente afetando a face e palmas</li> <li>Sinais do ato de coçar: escoriações, cicatrizes, liquenificação</li> </ul> </li> <li>ii. Diversidade de manifestações clínicas           <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo papular</li> <li>Tipo nodular</li> <li>Tipo placa</li> <li>Tipo umbilicado</li> <li>Tipo linear</li> </ul> </li> <li>iii. Sintomas           <ul style="list-style-type: none"> <li>Usualmente as lesões pruriginosas se desenvolvem após o início do prurido</li> <li>Qualidade: prurido, queimação, dor ou pinicação</li> <li>Sinais de cronicidade: intensidade importante do prurido, alopecia, hipercinesia, aumento contínuo no número de lesões</li> <li>Qualidade de vida prejudicada, perda de sono, dias de absenteísmo ao trabalho e/ou comportamento obsessivo-compulsivo</li> </ul> </li> <li>iv. Emoções           <ul style="list-style-type: none"> <li>Depressão</li> <li>Ansiedade</li> <li>Raiva</li> <li>Desgosto</li> <li>Vergonha</li> <li>Desamparo</li> </ul> </li> </ul> |

<sup>a</sup> Definição de lesões pruriginosas: escoriadas, pápulas e/ou nódulos e/ou placas descamativas e crostosas, frequentemente com um centro esbranquiçado ou róseo e borda hiperpigmentada.

Adaptada de Satoh T. et al.<sup>1</sup>

**Tabela 2**

Classificação do prurigo crônico de acordo com sua causa subjacente

**Prurigo sintomático (associado a condições sistêmicas ou cutâneas subjacentes)**

Prurigo na dermatite atópica  
Prurigo no *diabetes mellitus*  
Prurigo na insuficiência renal  
Prurigo na insuficiência hepática  
Prurigo na malignidade interna  
Prurigo na malignidade hematológica  
Prurigo associado a doenças eczematosas  
Prurigo na infecção pelo HIV/erupção papulopruriginosa do HIV (prevalência de 24% a 36%)  
Prurigo na gestação/Prurigo gestationis (forma especial: erupção polimorfa da gravidez)  
Prurigo na alergia a fármacos  
Prurigo na alergia a metais  
Prurigo nas doenças psiquiátricas  
Prurigo idiopático (causa indeterminada)

**Reação a ferroadas de insetos**Adaptada de Satoh T. et al.<sup>1</sup>.

IL31, oncostatina M, IL17, IL22 e TSLP), neuropeptídeos (substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina [CGRP], cortistatina), neutrofinas (fator de crescimento do nervo [NGF]), proteínas da matriz extracelular (periostina), substâncias vasculogênicas (fator de crescimento do endotélio vascular [VEFG], endotelina-1 [ET-1]), canais iônicos e vias de sinalização intracelular (membros da família Janus quinase [JAK]: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2), desempenham um papel fundamental na amplificação do prurido no PN. Compreender o mecanismo de ação desses mediadores certamente levará ao desenvolvimento de novos agentes antipruriginosos direcionados.

Aproximadamente metade dos pacientes com PN apresentam dermatite atópica (DA) coexistente ou possuem uma predisposição atópica. Este achado sugere uma possível sobreposição na patogênese das duas doenças. No entanto, embora ambas sejam doenças inflamatórias do tipo 2, estudos transcricômicos recentes demonstraram claramente que o PN é distinto da DA. O PN não abriga o forte padrão de resposta tipo 2 que é tipicamente encontrado na DA, mas é caracterizado por remodelação estromal e desregulação neurovascular<sup>5,6</sup>.

**Figura 2**

Numerosos nódulos hiperqueratóticos infiltrados e escoriados na porção lateral da coxa e nádega direita

A abordagem terapêutica para o PN é baseada em casuística e experiência clínica. O tratamento pode ser desafiador pela história recorrente das lesões, em virtude de doenças subjacentes ou por limitação do uso de medicamentos sistêmicos em pacientes suscetíveis a efeitos adversos. A Tabela 3 lista uma série de abordagens, farmacológicas ou não, referidas na literatura para o tratamento; no entanto, somente a correta classificação diagnóstica e identificação de condições subjacentes podem levar ao maior sucesso terapêutico<sup>7</sup>.

Como podemos observar, após ler o relato da paciente, é enorme a carga da sua doença em amplo aspecto de sua vida (atividades de vida diária, âmbito escolar, relacionamentos interpessoais, sociabilidade e lazer) e o número de anos vividos com incapacidade.

Foi realizado o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e o valor foi de 30, ou seja, efeito extremo sobre sua qualidade de vida. Além do diagnóstico de PN a paciente tem diagnóstico de dermatite atópica, rinite alérgica e asma, três outras doenças que também impactam de forma negativa em sua qualidade de vida. A paciente já havia feito muitos ciclos de corticoides orais o que repercutiu de forma negativa em sua saúde e metotrexato por 3 meses, porém foi suspenso devido a efeitos adversos no trato gastrointestinal. Há um mês foi optado por início do imunobiológico dupilumabe, encaminhamento para psiquiatria devido a muitos sintomas depressivos e orientada a manter o tratamento psicológico. Foi sugerido acompanhamento mensal para verificarmos e acompanharmos os efeitos das terapias propostas.

**Tabela 3**

Tratamentos indicados no prurigo

| Tratamentos tópicos   |
|---|
| Emolientes  |
| Corticoides tópicos <sup>a</sup>  |
| Inibidores da calcineurina (tacrolimus/pimecrolimus)                          |
| Corticoides intralesionais <sup>a</sup>                                       |
| Capsaicina tópica <sup>a</sup>  |
| Tratamentos sistêmicos  |
| Fototerapia UV (UVB <i>narrow band</i> )                                      |
| Anti-histamínicos H1  |
| Gabapentina, pregabalina <sup>a</sup>   |
| Antidepressivos (p. ex., mirtazapina) <sup>a</sup>                            |
| Canabinoides  |
| Imunossupressores (metotrexato, ciclosporina A) <sup>a</sup>                  |
| Talidomida <sup>a</sup>   |
| Antagonista da neurocinina 1 (NK1 - aprepitanto) <sup>a</sup>                 |
| Antagonista dos receptores opioides $\mu$ (naloxona, naltrexona) <sup>a</sup> |
| Inibidores de JAK (abrocitinibe, tofacitinibe, upadacitinibe) <sup>a</sup>    |
| Anti IL-4/13: dupilumabe <sup>a</sup>   |
| Anti-IL-31: nemolizumabe <sup>a</sup>   |
| Antirreceptor de antioncostatina (OSMRb/IL-13): vixarelimabe <sup>a</sup>     |
| Antirreceptores KIT (CDX-0159) <sup>a</sup>                                   |

<sup>a</sup> Indicados no prurigo crônico.

Adaptada de Satoh T. et al.<sup>1</sup>.

Em conclusão, o PN repercute de forma negativa na vida pessoal, profissional e social de seus portadores. Dar voz e vez para que esses pacientes possam dizer o que sentem em relação à sua doença é a primeira etapa do processo terapêutico. Em vista disso, faz-se necessária a valorização desse tema visando à avaliação global desses indivíduos para o estabelecimento de uma terapêutica mais completa, efetiva e personalizada. Como disse o médico, professor, pesquisador e escritor mineiro Celmo Celso Porto: *“Devemos ter compaixão pelos nossos pacientes. A compaixão é compreender o sofrimento do paciente seja ele qual for, não somente a dor, e fazer tudo o que estiver ao seu alcance para eliminá-lo ou diminuí-lo”*.

### Referências

1. Criado PR, Ianhez M, Criado RFJ, Nakano J, Lorenzini D, Miot HA. Prurigo: review of its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *An Bras Dermatol*. 2024;99. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.11.003>.
2. Satoh T, Yokozeki H, Murota H, Tokura Y, Kabashima K, Takamori K, et al. 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of prurigo. *The Journal of Dermatology*. 2021 Jul 27;48(9).
3. Taborda ML, Weber MB, Teixeira KAM, Lisboa AP, Welter EQ. Avaliação da qualidade de vida e do sofrimento psíquico de pacientes com diferentes dermatoses em um centro de referência em dermatologia no sul do país. *An Bras Dermatol*. 2010;85(1):52-6.
4. Janmohamed SR, Gwillim EC, Yousaf M, Patel KR, Silverberg JI. The Impact of Prurigo Nodularis on Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Dermatol Res*. 2021;313:669-77.
5. Shao Y, Wang D, Zhu Y, Xiao Z, Jin T, Peng L, et al. Molecular mechanisms of pruritus in prurigo nodularis. *Frontiers in immunology*. 2023 Nov 23;14.
6. Yook HJ, Lee JH. Prurigo Nodularis: Pathogenesis and the Horizon of Potential Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2024;25:5164. <https://doi.org/10.3390/ijms25105164>.
7. Wong LS, Yen YT. Chronic Nodular Prurigo: An Update on the Pathogenesis and Treatment. 2022 Oct 16;23(20):12390-0.

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

Correspondência  
Bruno Emanuel Carvalho Oliveira  
E-mail: dr.brunoimuno@yahoo.com.br



# Dessensibilização rápida à idursulfase adaptada para um paciente com Mucopolissacaridose tipo II

*Rapid idursulfase desensitization tailored to a patient with mucopolysaccharidosis type II*

Pietro Henrique Massuda<sup>1</sup>, Mariana Malucelli<sup>2</sup>, Mara Lucia Schmitz Ferreira Santos<sup>2</sup>,  
Pedro Giavina-Bianchi<sup>3</sup>, Tsukiyo Kamoi<sup>2</sup>

## RESUMO

A Mucopolissacaridose tipo II (MPS II), ou Síndrome de Hunter, é uma doença genética rara ligada ao cromossomo X, caracterizada pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) devido à deficiência da enzima iduronato-2-sulfatase. O tratamento padrão é a terapia de reposição enzimática (TRE) com idursulfase, que, apesar de eficaz, pode provocar reações adversas graves, incluindo anafilaxia. A dessensibilização é uma opção em casos de reações alérgicas graves quando não há terapias substitutas viáveis. Relatamos o caso de menino de 9 anos, com MPS II, que após 2 anos e 9 meses de uso de idursulfase desenvolveu reações alérgicas graves durante as infusões. Testes cutâneos indicaram uma possível reação de hipersensibilidade mediada por IgE. Após várias tentativas de ajuste da infusão e uso de pré-medicações, optou-se pela dessensibilização, utilizando protocolo baseado no descrito pela Profa. Castells. A primeira tentativa foi malsucedida, porém, após modificações no tempo de infusão e uso de pré-medicação adicional, o paciente passou a tolerar a dose completa de idursulfase semanalmente. Reações de hipersensibilidade imediata à idursulfase são comuns, e os testes cutâneos são úteis na identificação de reações mediadas por IgE. A dessensibilização demonstrou ser eficaz neste caso, evitando a suspensão do tratamento. O protocolo foi ajustado conforme a resposta do paciente, destacando a importância de abordagens individualizadas. A dessensibilização à idursulfase é uma alternativa segura e eficaz para pacientes com MPS II que apresentam reações de hipersensibilidade imediata graves à TRE. Este caso contribui para a compreensão da gestão de reações alérgicas no tratamento com idursulfase, incentivando estudos futuros para aprimorar a técnica.

**Descritores:** Idursulfase, mucopolissacaridose tipo II, Doença de Hunter, dessensibilização.

## ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II), or Hunter syndrome, is a rare X-linked disease characterized by the accumulation of glycosaminoglycans (GAGs) due to deficiency of the enzyme iduronate-2-sulfatase. Standard treatment is enzyme replacement therapy (ERT) with idursulfase, which, although effective, can cause serious adverse reactions, including anaphylaxis. Desensitization is an option in cases of severe allergic reactions when no viable alternative treatment is available. We report the case of a 9-year-old boy with MPS II who, after 2 years and 9 months of idursulfase use, developed severe allergic reactions during infusion. Skin testing indicated a possible IgE-mediated hypersensitivity reaction. After several attempts to adjust the infusion rate and to use premedication, we decided to perform desensitization using a protocol based on that described by Professor Castells. The first attempt was unsuccessful. However, after adjustments to the infusion rate and use of additional premedication, the patient began to tolerate the full dose of idursulfase weekly. Immediate hypersensitivity reactions to idursulfase are common, and skin testing is useful to identify IgE-mediated reactions. Desensitization was effective in this case, avoiding treatment discontinuation. The adjustments were tailored to the patient's response, highlighting the importance of an individualized approach. Idursulfase desensitization is a safe and effective option for patients with MPS II who experience severe immediate hypersensitivity reactions to ERT. This case contributes to the understanding of the management of allergic reactions during treatment with idursulfase, encouraging future studies to improve the technique.

**Keywords:** Idursulfase, mucopolysaccharidosis type II, Hunter disease, desensitization.

1. Hospital Pilar - Curitiba, PR, Brasil.

2. Hospital Pequeno Príncipe - Curitiba, PR, Brasil.

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

Submetido em: 05/11/2024, aceito em: 12/11/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):250-6.

## Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras, heterogêneas, que levam ao acúmulo de mucopolissacarídeos nos lisossomos teciduais, causando diversas manifestações sistêmicas que ocorrem com a progressão do tempo<sup>1,2</sup>. A mucopolissacaridose tipo II (MPS II) ou Síndrome de Hunter é uma doença de padrão recessivo, ligada ao cromossomo X, e que por esse motivo afeta primariamente o sexo masculino e raramente o feminino<sup>3,4</sup>. Apresenta uma prevalência que varia de 0,38 a 1,07 por 100.000 nascidos vivos<sup>5</sup>, e foi descrita pela primeira vez por Charles Hunter, em 1917, após a observação de dois irmãos<sup>6</sup>.

Nesta doença, ocorre uma alteração genética no cromossomo Xq28 que leva a níveis insuficientes da enzima iduronato-2-sulfase codificada pelo gene IDS, responsável pela degradação de glicosaminoglicanas (GAG). A ausência desta enzima leva ao acúmulo de GAG lisossomal, o que resulta em organomegalias e disfunção de sistemas como o ocular, nervoso central, esquelético, respiratório, cardíaco e gastrointestinal, podendo variar de espectros leves, muitas vezes sem déficit cognitivo, até espectros graves, com déficit cognitivo importante e possível falência de órgãos, principalmente o cardíaco<sup>7-10</sup>.

O tratamento para essa patologia por muitos anos se restringiu a tratamentos de suportivos e paliativos. Desde a descoberta das bases genéticas e fisiopatológicas da doença, conseguiu-se alterar essa realidade, introduzindo em 1980 os transplantes de medula óssea e de células hematopoiéticas e, em 2006, a terapia de reposição enzimática (TRE), que segue sendo o tratamento mais utilizado até hoje<sup>11-13</sup>.

A idursulfase (Elaprase®) fornece a enzima deficiente aos portadores de MPS II, resultando na quebra de GAGs acumulados no interior das células sendo essencial para o tratamento dessa patologia<sup>14</sup>. Está indicada para todos os pacientes sintomáticos com diagnóstico confirmado de MPS II, apesar de ainda haver algumas dúvidas sobre seus benefícios de longo prazo<sup>11,15,16</sup>. O grande problema da TRE endovenosa advém do fato de não chegar em todos os órgãos afetados, principalmente o sistema nervoso central (por não atravessar a barreira hematoencefálica), e, portanto, não levar a uma melhora do comprometimento cognitivo, além de possuir uma elevada taxa de reações adversas durante as infusões, chegando à até dois terços dos pacientes, principalmente nos três primeiros meses<sup>11,17</sup>.

A maioria das reações adversas infusionais (RAI) são leves a moderadas, como o surgimento de rash, cefaleia, febre, dispepsia, urticária, angioedema, dor abdominal, rinite e em alguns casos broncoconstrição<sup>17,18</sup>. Estas são usualmente tratadas e prevenidas com uso de pré-medicações como os anti-histaminicos, antipiréticos ou corticosteroides e com mudanças na velocidade ou interrupção da infusão<sup>15,17,19</sup>. Entretanto, existem na literatura alguns relatos de anafilaxia, e o uso de adrenalina nesses casos deve ser de extrema cautela devido ao risco aumentado de doenças coronarianas nesses pacientes<sup>15,20</sup>.

As reações de hipersensibilidade nas RAI podem ocorrer por mecanismos IgE mediados e não IgE mediados. A formação de IgG e IgM e IgE anti-idursulfase, estímulo à cascata do complemento, liberação de citocinas, estímulo direto de mastócito, deposição de imunocomplexos ou estímulo de células T são todo mecanismos possíveis, porém a exata causa ainda não se encontra totalmente esclarecida<sup>11,19-24</sup>. No caso de reações de hipersensibilidade imediata (RHI) graves ou recorrentes e com falha na prevenção com uso de pré-medicações está indicado a dessensibilização<sup>19</sup>.

A dessensibilização rápida a medicamento é um tratamento utilizado para induzir um estado de hiporesponsividade do sistema imunológico a alérgenos específicos. Este tratamento envolve a administração gradual e controlada ao paciente do medicamento responsável pela reação, com o objetivo de modificar a resposta imunológica e inibir a RHI. Está indicada quando há uma RHI a um medicamento necessário e uma ausência de substitutos viáveis ou com um melhor risco-benefício<sup>25,26</sup>.

Aqui reportamos, ao nosso conhecimento, a primeira descrição de caso brasileiro de dessensibilização para idursulfase.

## Relato de caso

Paciente de 9 anos, do sexo masculino, natural e procedente de Umuarama, PR, pesando 37 kg, portador de MPS tipo II diagnosticada aos 5 anos e em uso de idursulfase, semanalmente, na dose de 0,5 mg/kg desde os 5 anos e 4 meses de idade. Após 2 anos e 9 meses do início das infusões semanais (setembro de 2022), iniciou com eritema e prurido no local de aplicação da medicação, minutos após término da infusão. Desde então foram incluídas pré-medicações antes das infusões: anti-histamínico de primeira geração,

corticosteroide endovenoso e anti-inflamatório não esteroide, resultando em resolução das reações.

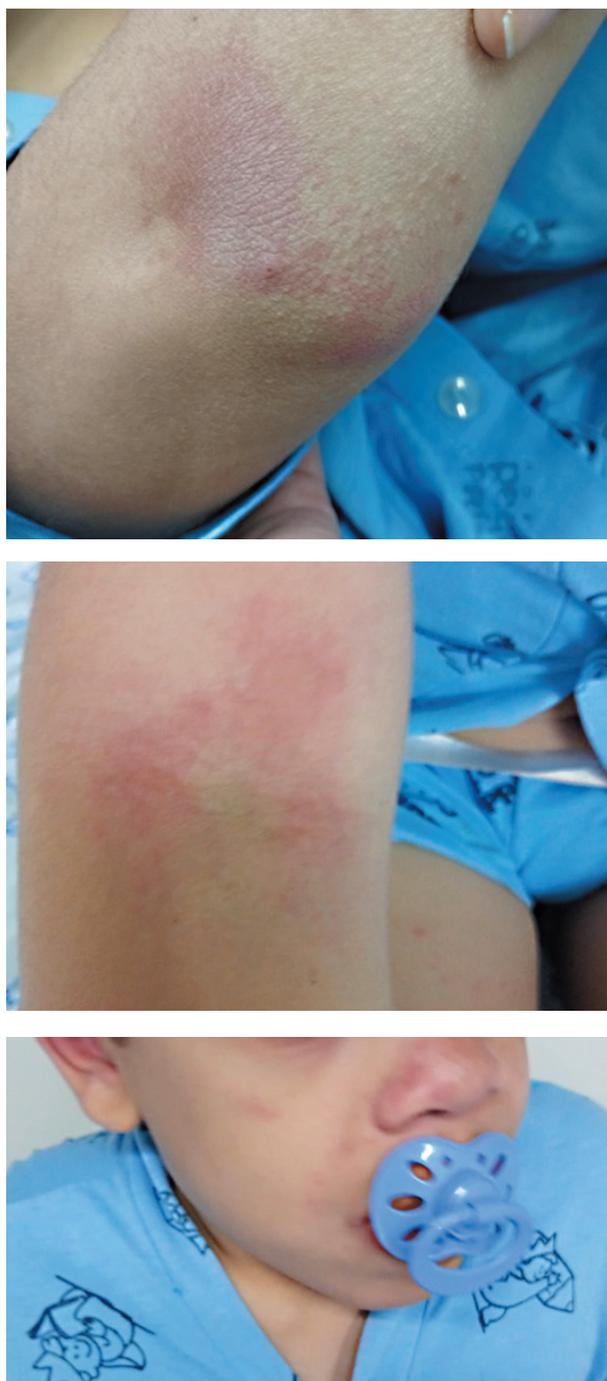
Em dezembro/2022 iniciou novamente com reação, nessa ocasião ocorrendo uma hora após início da infusão, resultando em eritema em face, membros superiores e tronco, associados a prurido local e extrema irritação. A medicação foi suspensa imediatamente, seguido de regressão das manifestações cutâneas, sem uso de outras medicações, e a infusão foi adiada para a próxima semana. Na semana seguinte, uma hora novamente após início da infusão de idursulfase, apresentou a mesma reação cutânea, com melhora espontânea após a suspensão da infusão. Não recebeu outras medicações (Figura 1).

Desde então, foram realizadas diversas tentativas para tentar infundir a medicação, com uso de pré-medicações antes e durante o processo e diminuição da velocidade de infusão até uma velocidade máxima de 50 mL/h, porém sempre com reações durante o procedimento com bastante desconforto para a família e para o paciente. Além disso, a dose necessária da medicação de 18 gramas não estava sendo alcançada, chegando a um limite máximo semanal tolerado de 6 gramas antes que a infusão necessitasse ser suspensa indefinidamente.

Em abril/2023 nossa equipe foi chamada para avaliar o caso. Primeiramente foram realizadas provas cutâneas em ambiente controlado para averiguar reação de hipersensibilidade imediata mediada (RHI) por IgE específica. Foi utilizado a prova cutânea de leitura imediata (*prick test*) com idursulfase na concentração de 2 mg/mL (não diluída), controle negativo (solução salina) e controle positivo (histamina). A leitura de 15 minutos após o *prick* foi negativa para a idursulfase e para o controle negativo e positiva para histamina (3x3 mm). Em seguida se prosseguiu para o teste intradérmico nas diluições de 1/1000 (0,002 mg/mL), 1/100 (0,02 mg/mL) e 1/10 (0,2 mg/mL) da idursulfase, com leitura 20 minutos após cada uma das concentrações. A prova de 1/10 (0,2 mg/mL) foi a única que resultou positiva, com aumento da pápula inicial em 3 mm (3x3 mm para 6x6 mm).

Observada provável reação IgE mediada ou de mecanismo misto, foi optado por realizar a dessensibilização para medicação. Como o paciente já havia tentado previamente uma infusão lenta à velocidade fixa de 50 mL/h e reagido após início da infusão, foi estabelecido o valor de 50 mL/h como o valor máximo ideal para ser atingido.

O protocolo de dessensibilização utilizado foi baseado no protocolo de Castells M. e cols.<sup>27</sup>, com utilização de três bolsas de SF 0,9% de 100 mL, onde foi diluída a medicação, com o objetivo de chegar em uma dose final total de 18 mg (posologia de 0,5 mg/kg, conforme orientações do fabricante). Foram realizados aumentos progressivos de concentração



**Figura 1**

Reações cutâneas apresentadas após o início da infusão de idursulfase

e velocidade de infusão, com aferição de dados vitais entre as etapas, de 15 em 15 minutos, até chegar na última etapa na velocidade final da bolsa 3 de 50 mL/h, quando se mantém constante a velocidade até finalizar a bolsa, conforme Tabela 1.

Após primeira tentativa de dessensibilização, precedida de pré-medicações (anti-H1 oral e corticoide oral), o paciente reagiu na velocidade de 25 mL/h da terceira bolsa (etapa 11), sendo necessário interromper a infusão. Na semana seguinte, segunda tentativa, foi realizado uma alteração no protocolo, prolongando o tempo da etapa 10 (velocidade 12,5 mL/h da terceira bolsa) para 30 minutos e inserindo pré-medicação novamente após essa etapa. Também foi prolongado o tempo para 30 minutos da etapa 11 de 25 mL/h. Após essas adaptações, o paciente não reagiu mais às infusões, sendo então mantidas essas alterações, subsequentemente tornando possível que o paciente conseguisse receber a dose total semanal de 18 mg de idursulfase.

## Discussão

Na suspeita de reação de hipersensibilidade IgE mediada, a primeira etapa para investigação consiste na realização do teste cutâneo alérgico com a medição em questão. Para idursulfase, a positividade parece apresentar boa correlação com reações IgE mediadas. Segundo estudo de Kim J e cols., o teste cutâneo de leitura imediata com idursulfase apresentou uma sensibilidade de 66,7% e uma especificidade de 100% para sintomas IgE mediados nos pacientes testados. Do total de 34 pacientes que receberam a medicação, 3 apresentaram reações anafiláticas (8,8%) durante as infusões e o *prick test* para idursulfase se mostrou positivo em quatro pacientes, incluindo todos os que tiveram anafilaxia (100%). Nesse mesmo estudo também foi demonstrada a presença de IgE anti-idursulfase por meio de ELISA, que mostrou resultados acima de dois desvios padrões da média de controles saudáveis em sete pacientes com reações de hipersensibilidade<sup>20</sup>.

**Tabela 1**

Dose alvo total de 18 mg. Concentração da bolsa 1 de 0,0018 mg/mL: 0,09 mL de idursulfase (2 mg/mL) em 99,91 mL de solução salina 0,9%. Concentração da bolsa 2 de 0,018 mg/mL: 0,9 mL de idursulfase (2 mg/mL) em 99,1 mL de solução salina 0,9%. Concentração da bolsa 3 de 0,178 mg/mL: 8,9 mL de idursulfase (2 mg/mL) em 91,1 mL de solução salina 0,9%

| Etapa | Bolsa | Velocidade (mL/h) | Tempo (min) | Dose administrada nessa etapa (mg) | Dose cumulativa (mg) | Concentração na bolsa (mg/mL) |
|-------|-------|-------------------|-------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 1     | 1     | 1,3               | 15          | 0,0006                             | 0,00                 | 0,0018                        |
| 2     | 1     | 3,1               | 15          | 0,0014                             | 0,00                 | 0,0018                        |
| 3     | 1     | 6,3               | 15          | 0,0028                             | 0,00                 | 0,0018                        |
| 4     | 1     | 12,5              | 15          | 0,0056                             | 0,01                 | 0,0018                        |
| 5     | 2     | 3,1               | 15          | 0,0141                             | 0,02                 | 0,018                         |
| 6     | 2     | 6,3               | 15          | 0,0281                             | 0,05                 | 0,018                         |
| 7     | 2     | 12,5              | 15          | 0,0563                             | 0,11                 | 0,018                         |
| 8     | 2     | 25,0              | 15          | 0,1125                             | 0,22                 | 0,018                         |
| 9     | 3     | 6,3               | 15          | 0,2778                             | 0,50                 | 0,178                         |
| 10    | 3     | 12,5              | 15          | 0,5556                             | 1,05                 | 0,178                         |
| 11    | 3     | 25,0              | 15          | 1,1112                             | 2,17                 | 0,178                         |
| 12    | 3     | 50,0              | 106,875     | 15,8341                            | 18,00                | 0,178                         |

**Tempo total de infusão =** 271,875

Foi postulado que essa sensibilização ocorre de maneira *de novo* devido ao elevado grau de pureza da medicação, que elimina impurezas no processo de fabricação, à falta de similaridade da sequência de aminoácidos da idursulfase com relação a outros alérgenos conhecidos, e ao tempo necessário para começar a desenvolver reações – várias infusões após o início, conforme também foi observado em nosso relato<sup>20</sup>.

Optamos pela dessensibilização com o medicamento em questão por considerar os riscos-benefícios favoráveis, para evitar descontinuação da medicação e por não haver possibilidade de substituí-la por outro fármaco com a mesma função. O protocolo realizado pode muitas vezes variar, dependendo do alérgeno em questão, da gravidade da RHI, e das características individuais do paciente<sup>25-27</sup>.

O primeiro relato de dessensibilização para idursulfase foi de Serrano C.D., em 2011. Nesse caso, o paciente iniciou com urticária após a 6ª infusão com a medicação. As provas cutâneas realizadas no paciente foram negativas, sendo considerada uma reação não IgE mediada e, por conta desse motivo, utilizado um protocolo alternativo de 8 horas de duração com sucesso na dessensibilização<sup>28</sup>.

No relato de Bustamante L.L. e cols., após 3 anos de início de tratamento com a medicação, o paciente apresentou um quadro de anafilaxia. Foram realizadas provas cutâneas para as mesmas concentrações por nós testadas com positividade para a concentração de 1/10 (0,2 mg/mL) demonstrando também se tratar de uma possível reação IgE mediada. Nesse estudo, cinco indivíduos saudáveis controles foram testados com todas as concentrações da idursulfase para descartar reação irritativa, sendo todos negativos. A dessensibilização foi realizada em 12 passos, assim como em nosso relato, e ocorreu sem intercorrências<sup>29</sup>.

No estudo realizado por Emeksiz Z.S. e cols., o paciente desenvolveu reação anafilática após 12 anos de infusões semanais. Foram realizados testes cutâneos com ausência de positividade, e por isso foi considerado como reação não IgE mediada e optado por utilizar uma dessensibilização de 16 passos para a próxima infusão. O paciente não sofreu mais reações com o procedimento e o mesmo foi mantido para as próximas infusões<sup>30</sup>.

Gragnaniello e cols. também realizaram a dessensibilização em um paciente em que o teste cutâneo veio negativo, mas nesse caso, os sintomas começaram 18 horas após a primeira infusão, febre e vômitos, e recorreram na oitava infusão onde após 1 hora do início da infusão o paciente desenvolveu

*rash* malar bilateral que os levaram a optar por realizar dessensibilização com um protocolo com três bolsas e de 7 horas. Entretanto, mesmo assim, o paciente apresentou sintomas de febre e broncospasmo 4 horas após início da dessensibilização. Os autores não conseguiram diferenciar se essa reação se devia a um processo infeccioso ou a uma reação à medicação, apesar de coletarem posteriormente um *swab* para rinovírus que resultou em positivo<sup>24</sup>.

De toda forma, reações durante o processo de dessensibilização podem ocorrer, e a abordagem nesse momento pode variar consideravelmente dependendo da equipe que acompanha o caso, sem haver um consenso definido sobre o tema. Pode-se manter o protocolo e tratar as reações, suspender o protocolo e depois modificá-lo para uma nova abordagem ou tentar retomá-lo com uma concentração ou velocidade menor em um step anterior ao da reação, sendo todas opções válidas<sup>25-27</sup>.

No caso relatado por Gragnaniello e cols. foi optado por diminuir a dose total para 50% da dose necessária nas próximas infusões, seguindo o mesmo processo de dessensibilização anterior com três bolsas, e progredindo a dose máxima tolerada a cada 2 infusões sucessivas, chegando na dose alvo desejada em 1,5 meses. Progressivamente também foi aumentado a concentração para diminuir o tempo de infusão para 3,5 horas, não havendo mais reações após 3 meses<sup>24</sup>. Diferentemente, em nosso caso, modificamos o protocolo com o aumento do tempo de infusão nos últimos *steps* do protocolo de dessensibilização, além de repetirmos pré-medicação antes do *step* que desencadeou reação no último procedimento.

Por fim, Spataro F. e cols. trouxeram uma nova abordagem para o processo de dessensibilização com idursulfase. No relato, dois pacientes com MPS II iniciaram com sintomas de RHI (urticárias) após 1 ano do início da infusão semanal, no primeiro caso, e 3 anos, no segundo caso. Ambos tiveram um teste cutâneo positivo na concentração de 1:100 e, portanto, foram consideradas reações IgE mediadas. Foi optado por realizar a dessensibilização em 12 passos baseado em Casells M.C. e cols., e, assim como em nosso caso, os pacientes também apresentaram reação durante o processo. No primeiro paciente ocorreu reação durante o *step* 12 da primeira dessensibilização em uma velocidade de 150 mL/h, a qual foi tratada com anti-H1 e coricosteroide EV. Com a redução da velocidade de infusão para 40 mL/h por 60 minutos, depois conseguiram retomar a velocidade de 150 mL/h sem outras reações<sup>31</sup>.

No segundo paciente, um menino de 9 anos, muito similarmente ao nosso caso, foi primeiro tentado aumentar o tempo de infusão e diminuir a dose total da medicação por vários meses, mas o paciente apenas tolerava 4 mg da dose total diária necessária. Quando implementada a dessensibilização, com protocolo de 12 etapas, assim como o do primeiro paciente, com pré-medicação antes e entre as etapas 8 e 9 da dessensibilização, o paciente apresentou reação ao chegar ao *step* 12, com um quadro de urticária generalizada, sendo medicado novamente com anti-H1 e corticoide EV, e retomada a velocidade final após resolução do quadro, sem mais intercorrências<sup>31</sup>.

Nos dois pacientes, após as reações durante a dessensibilização, foi implementado um protocolo de imunoterapia similar à realizada com himenópteros, associado à dessensibilização tradicional. O protocolo consistia de injeções subcutâneas de idursulfase (3 ou 4 a cada sessão), intradérmicas, com espaçamento de 20 minutos entre elas, a cada 2 dias, com aumento de concentração e volume na progressão dos *steps* da dessensibilização, com duração total de 3 semanas. No primeiro paciente não houve mais reações, e por isso os autores conseguiram diminuir o tempo de infusão para 3 horas com uso apenas anti-H1 oral de pré-medicação. Não foi necessário manter as injeções intradérmicas nesse paciente após os 3 meses iniciais. O segundo paciente, por outro lado, seguiu reagindo por mais duas dessensibilizações. Quando o procedimento foi aumentado para 4 bolsas e 20 *steps*, o paciente não apresentou mais reações. Ao longo das seguintes semanas o protocolo de imunoterapia possibilitou que a infusão fosse reduzida para apenas 6 *steps*, com uma bolsa, e em aproximadamente 2 horas<sup>31</sup>.

Estes casos, assim como o nosso, demonstram que as possibilidades são diversas para a dessensibilização, e que nem sempre realizá-la é uma garantia de ausência de reação. O nosso paciente não está mais apresentando reações com nosso protocolo modificado, mas ainda o mantém semanalmente. Como próximo passo, temos a perspectiva de simplificação e de redução do tempo de nosso protocolo de dessensibilização.

## Referências

1. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016;87(4):295-304.

2. Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K, Kashyap S, Sharma M, Sinha R, et al. Mucopolysaccharidosis: A broad review. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2022 Jul;70(7):2249-61.
3. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* [Internet]. 2008 Feb;121(2):e377-86.
4. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA. Mucopolysaccharidosis type II in females: Case report and review of literature. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2005 Apr;32(4):270-2.
5. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017 Jul;121(3):227-40.
6. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med* [Internet]. 1917;10(Sect Study Dis Child):104-16.
7. Pereira EC, Sacomani DG, Motta AAP da. Manifestações clínicas na Mucopolissacaridose do tipo II grave. *Rev Neurociências*. 2001;19(4):675-80.
8. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011 Dec;50 Suppl 5:v4-12.
9. Pinto LLC, Schwartz IVD, Puga ACS, Vieira TA, Munoz MVR, Giugliani R, et al. Avaliação prospectiva de 11 pacientes Brasileiros com mucopolissacaridose II. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(4):273-8.
10. Holt JB, Poe MD, Escolar ML. Natural Progression of Neurological Disease in Mucopolysaccharidosis Type II. *Pediatrics* [Internet]. 2011 May 1;127(5):e1258–e1265.
11. Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Results from a systematic evidence review. *Genet Med*. Elsevier Masson SAS; 2017;19(11):1187-201.
12. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 Feb;148(3):356-72.
13. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis type II: One hundred years of research, diagnosis, and treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4).
14. Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2008 Feb;9(2):311-7.
15. Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MV, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LLC, et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2010;56(3):271-7.
16. da Silva EMK, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(2).
17. Burton BK, Whiteman DAH. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: A perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011 Jun;103(2):113-20.
18. Wraith JE. Enzyme replacement therapy with idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008;97(SUPPL. 457):76-8.
19. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: Efficacy and limitations. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2).
20. Kim J, Park MR, Kim DS, Lee JO, Maeng SH, Cho SY, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(6):796-802.
21. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* [Internet]. 2006 Aug;8(8):465-73.

22. Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, Mendelsohn NJ, Vellodi A, Qiu Y, et al. Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. *Mol Genet Metab reports* [Internet]. 2017 Sep;12:2-7.
23. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267-77.
24. Gragnaniello V, Carraro S, Rubert L, Gueraldi D, Cazzorla C, Massa P, et al. A new strategy of desensitization in mucopolysaccharidosis type II disease treated with idursulfase therapy: A case report and review of the literature. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. Elsevier Inc.; 2022;31(April):100878.
25. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - A consensus statement. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2010;65(11):1357-66.
26. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Galvão VR, Castells M. Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. *Curr Treat Options Allergy*. 2015;2(3):268-85.
27. Castells M. Rapid Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):585-606.
28. Serrano CD, Gomez JF. Successful desensitization to idursulfase in a patient with type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome). *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2011;21(7):571-2.
29. Bustamante LL, Garavaglia L, Garramone EI, Amartino H, Parisi CAS. Idursulfase desensitization in a child with Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II). *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):E41-E44.
30. Sengül Emeksiz Z, Büyük Yaytokgil S, Külhas Çelik I, Kasapkara Ç, Dibek Misirlioglu E. Successful Idursulfase Desensitization Experience in a Pediatric Patient. *Asthma Allergy Immunol*. 2022;20(1):68-70.
31. Spataro F, Viggiani F, Macchia DG, Rollo V, Tummolo A, Suppressa P, et al. Novel approach to idursulfase and laronidase desensitization in type 2 and type 1 S mucopolysaccharidosis (MPS). *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):1-11.

---

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

Correspondência:  
Pietro Henrique Massuda  
E-mail: dr.pietromassuda@gmail.com



# Dessensibilização intravaginal em uma mulher com alergia mediada por IgE ao fluido seminal: um relato de caso

*Intravaginal desensitization in a woman with IgE-mediated allergy to seminal fluid: a case report*

Erika P. Souza<sup>1</sup>, Mariana S. Soares Peron<sup>1</sup>, Larissa Oliveira F. Silva Lima<sup>1</sup>,  
Bruna C. Valdivieso<sup>1</sup>, Caroline Rosa Emergente Coutinho<sup>1</sup>, Eli Mansour<sup>1</sup>

## RESUMO

A alergia ao sêmen é uma doença mediada por IgE, na qual a paciente apresenta diversos sintomas clínicos, localizados ou sistêmicos, após contato com os componentes do líquido seminal do parceiro. Apesar de não ser comum, esta alergia pode gerar um grande impacto psicológico na vida da paciente e de seu parceiro, o que deve ser considerado no momento da escolha do tratamento. As opções terapêuticas englobam, além das ações que visam prevenir o contato da paciente com o sêmen, a possibilidade de intervenção com a dessensibilização específica utilizando o fluido seminal do parceiro sexual. No presente relato, descrevemos o caso de uma paciente com diagnóstico de alergia ao sêmen, tratada com um protocolo de dessensibilização intravaginal ao líquido seminal de seu parceiro. Este tratamento possibilitou a ela ter uma vida sexual ativa, sem necessidade de uso de método de barreira, além da possibilidade de gestação.

**Descritores:** Sêmen, hipersensibilidade, dessensibilização imunológica.

## ABSTRACT

Semen allergy is an IgE-mediated disease in which patients develop several clinical symptoms, whether local or systemic, subsequent to contact with the components of their partner's seminal fluid. Although uncommon, this allergy can have a major psychological impact on the lives of patients and their partners, which should be considered in the treatment decision-making. Treatment options include actions aimed at preventing the patient's contact with semen or interventions with specific desensitization using the sexual partner's seminal fluid. We report the case of a patient with a diagnosis of semen allergy who was treated with an intravaginal desensitization protocol to her partner's seminal fluid. This treatment allowed her to have an active sexual life, without the need for a barrier method, with the possibility of pregnancy if desired.

**Keywords:** Semen, hypersensitivity, immunologic desensitization.

## Introdução

A alergia ao sêmen, também denominada hipersensibilidade ao plasma seminal, é uma doença com incidência incerta, manifestando-se com sintomas clínicos diversos, após contato com componentes proteicos presentes no líquido seminal do parceiro sexual. Estima-se que a incidência deste quadro seja

superior ao relatado, sendo uma doença subdiagnosticada e subnotificada. A sua prevalência é estimada em cerca de 40 mil mulheres nos Estados Unidos da América<sup>1-3</sup>.

A alergia ao sêmen é mediada por IgE a proteínas específicas presentes no plasma seminal, não aos es-

1. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas - Campinas, SP, Brasil.

Submetido em: 15/08/2024, aceito em: 12/10/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):257-62.

permatozoides, podendo ocorrer na primeira relação sexual ou ao longo da vida sexual<sup>1,2,4</sup>. As portadoras de alergia ao sêmen podem apresentar desde sinais e sintomas localizados até sistêmicos. As manifestações locais são muitas vezes subdiagnosticadas, destacando-se a ardência e a dor, o angioedema, o eritema e as urticas, além de corrimento vaginal e prurido vulvar e vaginal<sup>1,3,5</sup>.

As manifestações sistêmicas no trato respiratório podem ser desde rinorreia e obstrução nasal, até quadros de dispneia e/ou sibilos. No trato gastrointestinal, vômitos ou diarreia, e na pele, prurido e/ou urticas generalizados, são outros possíveis achados. Dor pélvica e mal-estar também podem ser observados. Alguns casos evoluem para anafilaxia grave, com choque circulatório e perda da consciência. A maioria das reações ocorre em até uma hora após a relação sexual desprotegida. Alguns autores relatam maior incidência de quadros sistêmicos do que locais. Os sintomas podem apresentar um aumento proporcional da gravidade com a recorrência das exposições, e o intervalo entre o contato e o início dos sintomas se tornar mais curto gradualmente<sup>1,3</sup>.

O mecanismo de sensibilização ainda não é totalmente claro, mas acredita-se que a alergia mediada por IgE ocorre após a exposição a proteínas presentes no líquido seminal. Outros raros casos, compatíveis com hipersensibilidades dos tipos III e IV, já foram reportados. O plasma seminal é rico em minerais, espermina, aminoácidos livres, prostaglandinas e enzimas. A próstata e a principal fonte das proteínas do líquido seminal e um dos antígenos específicos da próstata (PSA), uma glicoproteína de 33-34 kD, é o sensibilizante mais relevante. Outras proteínas, ainda não tão bem caracterizadas, também podem estar envolvidas. Os relatos de literatura de homens vasectomizados que provocaram reações reforçam os achados implicando as proteínas do plasma seminal nas reações de hipersensibilidade. No entanto, há relato de raros casos onde espermatozoides foram identificados como indutores de uma reação mediada por células<sup>2,3,6</sup>.

O diagnóstico baseia-se na associação de uma história clínica com a presença de sensibilização IgE a proteínas seminais. Uma história compatível e reprodutível de um quadro de reação imediata ocorrendo após contato direto com o sêmen durante uma relação sexual desprotegida. Elementos na história que podem corroborar a suspeita clínica são a ausência de reação durante uma relação protegida por preservativo e a recorrência desta por rompimento acidental

do preservativo. A comprovação da sensibilização às proteínas do líquido seminal é feita com os testes imunológicos *in vivo* ou *in vitro*, como dosagem IgE específica a antígenos do plasma seminal ou testes cutâneos de leitura imediata como *prick test* e o teste intradérmico<sup>5</sup>. Os diagnósticos diferenciais incluem outros distúrbios relacionadas ao coito, como alergia mediada por IgE ao látex, dermatite de contato a preservativos compostos por látex, loções espermicidas e lubrificantes, alergia a alérgenos exógenos ingeridos pelo parceiro, como alimentos ou drogas, e até quadros infecciosos como vulvovaginites infecciosas e doenças sexualmente transmissíveis<sup>1,3</sup>.

O tratamento pode ser preventivo ou intervencionista, e considerando também os aspectos psicológicos. O casal deve ser orientado para a prevenção da exposição ao alérgeno, através do uso de métodos de barreira, como preservativos e/ou abstinência do coito. Por não ser muito seguro, o coito interrompido não deve ser orientado. Algumas pacientes podem ser consideradas para o tratamento de dessensibilização, como no caso da opção pela gestação<sup>5</sup>. Tanto a paciente como o parceiro também devem ser orientados quanto às medidas a serem adotadas diante de uma situação de emergência após exposição acidental ao sêmen, incluindo orientações para uso da adrenalina autoinjetável na anafilaxia<sup>5</sup>. O uso de anti-histamínicos antes da relação sexual pode ser eficaz na prevenção de reações leves e locais pós-coito<sup>6</sup>.

Uma opção terapêutica interessante para pacientes com hipersensibilidade mediada por IgE ao sêmen é a dessensibilização específica, utilizando o fluido seminal do seu parceiro sexual. Existem na literatura diversos protocolos de dessensibilização, por via subcutânea ou intravaginal<sup>2</sup>. As vantagens da dessensibilização intravaginal em relação à via subcutânea incluem a maior facilidade, a menor complexidade de processamento do material e a possibilidade de realizar o procedimento em um único dia<sup>6</sup>.

No presente relato, descrevemos o caso de uma paciente com diagnóstico de hipersensibilidade mediada por IgE ao sêmen do seu parceiro, submetida à dessensibilização pela via intravaginal.

### Relato de caso

Uma paciente de 29 anos de idade, com história sugestiva de reações imediatas após relações sexuais vaginais não protegidas por métodos de barreira. Contatos cutâneos eram tolerados. Parceiro único por

5 anos, porém nos primeiros 3 anos não reportava quaisquer sinais ou sintomas, durante ou após as relações sexuais. Nos últimos 2 anos, em média 5 minutos (min) após as relações sexuais desprotegidas, passou a apresentar as reações. Inicialmente leves, com coriza, prurido e congestão nasal, apresentando melhora espontânea dos sintomas após algumas horas. Progressivamente, o quadro foi assumindo uma maior gravidade, culminando em anafilaxia manifestada por coriza, prurido e congestão nasal, além de dispneia, sibilos, angioedema palpebral bilateral e urticas por todo o corpo. Nesta ocasião, a paciente não procurou atendimento em unidade de urgência e emergência, mas se automedicou com fexofenadina 180 mg e salbutamol *spray* 100 µg, com melhora considerável, exceto pelo edema palpebral que perdurou até o dia seguinte, com remissão lenta e progressiva.

Após a anafilaxia, a paciente adotou o método de coito interrompido, sem uso de preservativo, por quase 2 anos. Neste período, apresentou alguns episódios de espirros e prurido nasal leve, com melhora em menos de 1 h após uso de anti-histamínicos via oral. Posteriormente, foi orientada a ter relação apenas com o uso de preservativos e encaminhada para avaliação de dessensibilização.

Previamente à investigação de alergia mediada por IgE ao plasma seminal, alguns exames complementares foram solicitados, para paciente e seu parceiro, visando a prevenção de doenças transmissíveis (Tabela 1). A paciente foi mantida em restrição ao contato com sêmen, através do uso de preservativo de barreira durante as relações sexuais.

Para a confirmação da alergia, o sêmen do parceiro foi obtido e processado para realização de um *prick test* titulado, conforme descrito anteriormente<sup>7</sup>. O sêmen coletado foi centrifugado por 10 min, a 4.000 rpm e temperatura ambiente, para a separação do plasma seminal dos espermatozoides. Após centrifugação, os espermatozoides foram descartados e o plasma seminal utilizado tanto para realização do *prick test*, quanto, posteriormente, para dessensibilização. Foi realizado o *prick test* titulado em diluições decimais, utilizando o plasma seminal. O resultado está descrito na Tabela 2, positivo para plasma seminal na diluição de 1:10 e puro.

Para a dessensibilização, o mesmo protocolo foi adotado, utilizando o plasma seminal previamente congelado<sup>7</sup>. No dia da dessensibilização, o plasma seminal foi descongelado em temperatura ambiente, e diluições decimais foram preparadas com soro fisiológico 0,9%, partindo da diluição de 1:10 até a 1:1.000.000. A paciente foi acomodada em maca, em posição de litotomia, com um travesseiro sob as nádegas, inclinando a pelve, com o intuito de evitar o vazamento do líquido injetado, durante o procedimento.

Seguindo o protocolo<sup>7</sup>, com uma seringa de plástico sem agulha e sem lubrificação, a paciente recebeu, por via intravaginal, 3 mL em intervalos de 15 min de cada diluição. Iniciado o procedimento com a solução 1:1.000.000 sem eventos; cerca de 5 min da aplicação da solução na diluição de 1:100.000, a paciente apresentou prurido nasal discreto, com resolução espontânea em cerca de 10 min. Novamente, cerca

**Tabela 1**

Exames complementares

| Paciente                         | Parceiro                         |
|----------------------------------|----------------------------------|
| HBsAg: 0,54 (VR - reag > 1)      | HBsAg: 0,76 (VR - reag > 1)      |
| HBeAg: NR                        |                                  |
| Anti-HBe: NR                     |                                  |
| Anti-HBs: 14,19 (VR - reag > 10) | Anti-HBs: 845,6 (VR - reag > 10) |
| Anti-HCV: NR                     | Anti-HCV: 0,04                   |
| Anti-HIV 1 e 2: NR               | Anti-HIV 1 e 2: NR               |
| HTLV 1 e 2: NR                   |                                  |

**Tabela 2**

Prick test titulado

| Material                      | Resultado |
|-------------------------------|-----------|
| Plasma seminal 1:10.000       | 0         |
| Plasma seminal 1:1000         | 0         |
| Plasma seminal 1:100          | 0         |
| Plasma seminal 1:10           | 3x3 mm    |
| Plasma seminal puro           | 4x4 mm    |
| Controle positivo (histamina) | 7x7 mm    |
| Controle negativo             | 0         |

de 5 min após a aplicação da diluição de 1:10.000, a paciente evoluiu com o aparecimento de discretas urticas em tronco, medicada com bilastina 40 mg por via oral (VO). Visto que a reação foi leve, as aplicações foram mantidas com a dose e o intervalo planejados. A remissão completa das urticas ocorreu cerca de 20 min após tratamento com o anti-histamínico. As aplicações seguintes, 1:1000, 1:10 e, por fim, o sêmen puro, nos intervalos de 15 min, e mesmo no período de observação posterior por 1,5 h, foram sem eventos. A paciente foi então liberada, com orientações de manter relações sexuais não protegidas por barreiras, 2 a 3 vezes por semana, além de plano de ação para tratar possíveis reações. Em caso de impedimento, como numa viagem, a paciente foi orientada a congelar uma quantidade suficiente de sêmen e aplicar intravaginal, de 2 a 3 vezes por semana<sup>6</sup>.

Sete meses após a dessensibilização, a paciente manteve, nos primeiros 2 meses, a frequência de 2 relações sexuais por semana, e apresentando raros episódios de espirros e prurido nasal, cerca de 5 min após o ato sexual, e melhora espontânea em menos de 1 h. Porém, houve um episódio de reação com dispneia e sibilos, logo após a relação sexual, tendo feito uso de fexofenadina 180 mg e salbutamol *spray*, com melhora rápida. Atualmente, e ao contrário da orientação original<sup>6</sup>, a paciente mantém relações sexuais com intervalos de 7 a 10 dias, sem novos episódios de reações alérgicas sistêmicas. Raramente, apresenta espirros e prurido nasal leve logo após a relação sexual, tratados com anti-histamínico, com remissão rápida e completa dos sintomas.

## Discussão

No presente caso, a paciente sofre de alergia imediata após relações sexuais sem barreira, iniciada após 3 anos de relacionamento com o mesmo parceiro e sem história progressiva de sintomas semelhantes com outros parceiros. A literatura cita que, em parte considerável dos casos, em torno de 41%, a reação ocorre imediatamente na primeira exposição, o que sugere que essas pacientes podem ser sensibilizadas antes do primeiro contato com o sêmen humano. Porém há também relatos em que as pacientes desenvolveram a alergia após períodos variáveis de relações com o mesmo parceiro ou quando trocaram de parceiro sexual<sup>6,8-10</sup>.

Uma explicação sugerida, mas ainda não comprovada para esta reação no primeiro contato é pela reatividade cruzada com alguma proteína comum estruturalmente semelhante ao PSA. A calicreína prostática isolada da urina de cachorro foi descrita como tendo homologia estrutural de cerca de 80% com o PSA humano. Esta sensibilização pode ocorrer através da exposição prévia à urina de cães<sup>2</sup>.

É provável que, uma vez desenvolvida a alergia ao sêmen, a reação ocorra com parceiros distintos. No entanto, como neste caso, não há como estabelecer essa comparação uma vez que a paciente tem um relacionamento com um único parceiro, além de impedimentos éticos para a realização de teste cutâneo para diagnóstico com material seminal de outros homens e pelo fato dos exames de IgE específica para o fluido seminal não terem sido clinicamente validados e seus valores preditivos negativo e positivo serem desconhecidos<sup>6</sup>.

O manejo destas pacientes com o uso de preservativos de barreira e abstinência sexual, como forma de evitar o contato com as proteínas presentes no líquido seminal, apesar de efetivo, pode se apresentar como empecilho para as pacientes que desejam concepção, além de interferir na relação interpessoal entre os parceiros. Desta forma, para as pacientes que desejam engravidar, a dessensibilização é uma alternativa terapêutica pertinente<sup>2,3</sup>. Outra opção, seria a inseminação artificial com processamento do sêmen<sup>11</sup>.

A dessensibilização ao sêmen pode ser realizada tanto pela via subcutânea quanto pela via intravaginal. Porém a dessensibilização subcutânea exige um processamento mais complexo da amostra, limitando o seu emprego. Estudos observacionais demonstraram bons resultados da dessensibilização ao sêmen

pela via vaginal rápida, com redução nas reações locais e sistêmicas e também quando a finalidade do tratamento é possibilitar a gestação. Por este motivo, pacientes que não conseguem engravidar após o término da dessensibilização, devem ser investigadas para causas de infertilidade<sup>6</sup>. Em relação à paciente descrita neste relato, optamos por realizar a dessensibilização intravaginal pela maior facilidade de realização ambulatorial, maior familiaridade com os protocolos e com a finalidade de reduzir o risco de reações sistêmicas.

Diversos protocolos de dessensibilização intravaginal já foram publicados. Muitos utilizam o protocolo com 2 mL do líquido seminal administrado via intravaginal a cada 15 ou 20 minutos, começando na diluição 1:1000 e progredindo para 1:100, 1:10 e depois para o material não diluído. Outros protocolos começam com diluições mais altas de 1:10.000, 1:100.000 ou 1:1.000.000, nos casos em que a paciente apresenta reações mais graves. No caso do presente relato, optamos por iniciar com a diluição de 1:1.000.000, pois a paciente apresentava antecedente de reações sistêmicas, incluindo anafilaxia. Também existem protocolos de dessensibilização via intravaginal com fracionamento dos componentes do sêmen, no qual as proteínas de alto peso molecular são eliminadas. Este fracionamento é o mesmo realizado na dessensibilização subcutânea<sup>12</sup>. Dados de literatura sugerem que componentes de alto peso molecular presentes no fluido seminal possam ter ação imunossupressora e que poderiam atenuar a eficácia da imunoterapia com sêmen não processado<sup>7</sup>.

Nos casos de terapia intervencionista como na dessensibilização ao sêmen, seja pela forma subcutânea ou intravaginal, o casal deve ser orientado dos possíveis riscos associados à terapia, que podem incluir desde sintomas locais até acometimento sistêmico devido resposta mediada por IgE. Sendo assim, são fornecidas ao casal as orientações acerca das medidas a serem adotadas caso uma reação ocorra<sup>5</sup>.

Após o procedimento de dessensibilização, a paciente deve receber a orientação sobre manter relações sexuais desprotegidas de forma regular em intervalos médios de 72 horas, promovendo a tolerância imunológica e evitando a recorrência dos sintomas previamente apresentados. Aplicações intravaginais de amostras do sêmen podem ser consideradas válidas em caso de ausência do parceiro por mais de 72 horas<sup>12</sup>. A avaliação de um método contraceptivo não por barreira, como contraceptivos orais ou DIU,

deve ser adotado em pacientes que não desejam a gravidez.

Embora a paciente tenha sido orientada a manter relações sexuais desprotegidas de forma regular, a cada 2 ou 3 dias para manter o estado de dessensibilização, conforme descrito anteriormente<sup>7</sup>, apenas nos dois primeiros meses seguiu esta frequência das relações. Logo após esse período, o intervalo entre as relações sexuais foi prolongado para cada 7 a 10 dias. Apesar da recomendação da literatura, o aumento do intervalo entre as relações sexuais no presente caso não implicou em relato de eventos sistêmicos graves após coito. Embora tolerados pela paciente, os intervalos maiores não são recomendados. Conforme relatos de literatura de intervalos superiores a 72 h entre as relações sexuais desprotegidas, podem resultar em diminuição ou perda da tolerância imunológica e consequentemente retorno dos sintomas locais e/ou sistêmicos<sup>6</sup>. Adicionalmente, a presença de possíveis cofatores, como as infecções podem provocar uma diminuição do limiar de tolerância e aumentar o risco de reação mais grave. Desta forma, um plano de ação deve ser sempre fornecido para a paciente e seu parceiro, assim como enfatizar o uso da adrenalina autoinjetável em casos de anafilaxia<sup>11</sup>.

## Conclusão

A alergia mediada por IgE ao sêmen, apesar de não ser comum, é uma doença que pode gerar um grande impacto na vida da paciente e de seu parceiro, tanto pelo risco de manifestações graves diante de uma exposição acidental ao alérgeno, quanto pela impossibilidade de gestação. Sendo assim, a dessensibilização específica ao líquido seminal, além de ser considerada um método seguro e eficaz, pode reduzir o impacto psicológico da doença na vida do casal.

## Referências

- Schacher K, Dalloul M, Muneyyirci-Delale O. Seminal plasma hypersensitivity: A systematic review of clinical presentation, diagnostics, and management options. *Am J Reprod Immunol*. 2024;91:e13865.
- Sublett JW, Bernstein JA. Seminal plasma hypersensitivity reactions: an updated review. *Mt Sinai J Med*. 2011;78:803-9.
- Puerta-Suárez J, Cardona-Maya W. Alergia al plasma seminal humano: ¿mito o realidad? *Rev chil obstet ginecol*. 2013;78:193-200.

- 4 Weidinger S, Ring J, Köhn FM. IgE-mediated allergy against human seminal plasma. *Chem Immunol Allergy*. 2005;88:128-38.
- 5 Garcês A, Loja C, Blanc E, Granuzzo M. Hipersensibilidade ao plasma seminal: relato de caso e revisão. *Rev bras alerg imunopatol*. 2007;30(3):107-10.
- 6 Lavery WJ, Stevenson M, Bernstein JA. An Overview of Seminal Plasma Hypersensitivity and Approach to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2937-42.
- 7 Park JW, Ko SH, Kim CW, Bae SW, Hong CS. Seminal plasma anaphylaxis: successful pregnancy after intravaginal desensitization and immunodetection of allergens. *Allergy*. 1999;54:990-3.
- 8 Bernstein JA, Sugumaran R, Bernstein DI, Bernstein IL. Prevalence of human seminal plasma hypersensitivity among symptomatic women. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:54-8.
- 9 Ebo DG, Stevens WJ, Bridts CH, De Clerck LS. Human seminal plasma anaphylaxis (HSPA): case report and literature review. *Allergy*. 1995;50:747-50.
- 10 Ferré-Ybarz L, Basagaña M, Coroleu B, Bartolomé B, Cisteró-Bahima A. Human seminal plasma allergy and successful pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:314-6.
- 11 Sohn SW, Lee HS, Yoon YS, Park HS. Successful intravaginal desensitization in a woman with seminal plasma anaphylaxis after artificial insemination failure. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:276-7.
- 12 Allam JP, Haidl G, Novak N. Spermaallergie [Semen allergy]. *Hautarzt*. 2015 Dec;66(12):919-23.

---

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

Correspondência:  
Erika P. Souza  
E-mail: erikasouza.med@hotmail.com



# Eritema multiforme: diagnóstico e tratamento

## *Erythema multiforme: diagnosis and treatment*

Sónia Pereira Garcia<sup>1</sup>, Cristina Valente<sup>1</sup>, Joana Barradas Lopes<sup>1</sup>,  
Cátia Santa<sup>1</sup>, Inês Lopes<sup>1</sup>, Isabel Rosmaninho<sup>1</sup>

### RESUMO

O reconhecimento e tratamento adequado do Eritema Multiforme (EM) é um desafio. Nesta revisão, resumem-se os principais aspectos da etiologia, diagnóstico e tratamento do EM. O EM é uma doença imunomediada aguda e autolimitada, caracterizada por lesões cutâneas eritematosas tipicamente em forma de alvo, podendo as mucosas estar também afetadas. O EM acomete maioritariamente adultos jovens, do gênero feminino. A sua etiologia é variada, sendo o principal agente causal o Vírus Herpes Simplex (VHS). O diagnóstico de EM é clínico, baseado numa história clínica e exame objetivo cutâneo pormenorizado. A biópsia cutânea poderá ser realizada em caso de dúvidas no diagnóstico e o estudo analítico poderá apresentar alterações inespecíficas. A urticária surge como diagnóstico diferencial mais comum no EM. Nesta revisão abordam-se dois casos clínicos enviados pelos cuidados primários à consulta de Imunoalergologia. Quando perante um episódio agudo de EM, o tratamento consiste na remoção ou tratamento do fator causal. A maioria dos episódios resolve-se espontaneamente em poucas semanas. Todavia, em alguns casos, poderá ser necessário tratamento de alívio sintomático, nomeadamente, anti-histamínicos orais e corticoides tópicos ou sistêmicos nos casos mais graves. Quando o VHS é identificado como fator causal das várias recorrências de EM está indicada a profilaxia antiviral.

**Descritores:** Eritema multiforme, herpes simples, diagnóstico, diagnóstico diferencial.

### Introdução

Neste artigo pretende-se fazer uma revisão da etiologia, diagnóstico e tratamento do Eritema Multiforme (EM), focando e discutindo dois casos clínicos referenciados pelos cuidados de saúde primários à consulta de Imunoalergologia.

### ABSTRACT

The recognition and adequate treatment of erythema multiforme (EM) are challenging. In this review, we summarize the main aspects of the etiology, diagnosis, and treatment of EM. EM is an acute self-limited immune-mediated disease characterized by typically erythematous target lesions on the skin, although the mucous membranes may also be affected. It occurs predominantly in young female adults. The etiology varies, but the main causative agent is herpes simplex virus (HSV). Diagnosis is clinical, based on medical history and thorough skin examination. A skin biopsy may be performed in cases of doubtful diagnosis, and an analytical study may show nonspecific changes. Urticaria appears as a differential diagnosis in EM. This review addresses two clinical cases referred from primary care to the immunoallergy department. In acute episodes of EM, management is based on removal or treatment of the causative factor. Most episodes resolve spontaneously within a few weeks. However, in some cases, treatment for symptom relief may be necessary using oral antihistamines or topical and systemic corticosteroids in more severe cases. When HSV is identified as the causative factor in multiple EM recurrences, antiviral prophylaxis is indicated.

**Keywords:** Erythema multiforme, herpes simplex, diagnosis, differential diagnosis.

O EM é uma doença imunomediada aguda e autolimitada, caracterizada por lesões cutâneas eritematosas tipicamente em forma de alvo, que atingem menos de 10% da superfície corporal<sup>1</sup>. A sua distribuição é centrípeta e simétrica, atingindo inicialmente os mem-

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

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

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):263-8.

bros e depois o tronco. As lesões desenvolvem-se ao longo de alguns dias e, geralmente, resolvem ao fim de 3 a 5 semanas<sup>2</sup>.

Em alguns casos as mucosas poderão estar acometidas por úlceras e bolhas, e sintomas sistêmicos, como febre e artralgias, poderão estar presentes, classificando-se estes casos de EM major. Nos casos sem acometimento das mucosas ou sintomas sistêmicos, classifica-se como EM minor<sup>3</sup>.

Num elevado número de casos verifica-se a existência de vários episódios agudos (mais de 6 episódios por ano), designando-se de EM recorrente. O EM persistente é raro, consiste em episódios contínuos ao longo do ano e as lesões são caracteristicamente pápulas necróticas e bolhosas com envolvimento generalizado<sup>3</sup>.

Os dados da prevalência de EM são limitados, embora estes apontem para que acometa < 1% da população, estimando-se que a maioria sejam adultos jovens (entre os 20 e os 40 anos) e havendo ligeira predominância do gênero feminino (1,5:1)<sup>4</sup>.

## Etiologia

O EM pode desencadear-se devido a diversos fatores. Em cerca de 90% dos casos o fator etiológico são as infecções virais, bacterianas ou fúngicas. O agente infeccioso mais frequentemente implicado é o Vírus Herpes Simplex (VHS), correspondendo a cerca de 80% dos EM devidos a infecções<sup>4</sup>. O segundo agente infeccioso mais frequente é o *Mycoplasma pneumoniae*, que atinge principalmente crianças<sup>5</sup>.

Os fármacos são o segundo fator etiológico mais comum (cerca de 10% dos casos), sendo os anti-inflamatórios não esteroides, as sulfonamidas e os antiepiléticos os fármacos mais frequentemente implicados<sup>4</sup>.

Numa minoria dos doentes diagnosticados com EM, este pode também ser desencadeado por doenças autoimunes, neoplasias ou radiação<sup>5</sup>.

Os casos em que o fator etiológico não é detectado designam-se de EM idiopático, mas estudos apontam que em cerca de 44% dos doentes diagnosticados com EM idiopático foi detectado ADN de VHS<sup>6</sup>.

Segundo alguns estudos, os fenótipos HLA B6 e HLA B5 estão mais predispostos a desenvolver EM<sup>3,4</sup>.

## Patogênese

Pensa-se que o mecanismo a partir do qual se desencadeia as manifestações clínicas típicas do EM variam ligeiramente conforme o fator precipitante em causa. A patogênese do EM está melhor estudada no caso específico do fator desencadeante ser o VHS<sup>6</sup>.

O desenvolvimento de EM secundário à infecção por VHS parece dever-se à deposição de complexos imunes que leva a lesões cutâneas<sup>4</sup>.

Aquando da reativação da infecção por VHS, o vírus é libertado na corrente sanguínea, sendo posteriormente fagocitado por células de Langerhans CD34+ e destas é transferido para os queratinócitos presentes na epiderme. A expressão de VHS nas células epidérmicas leva ao aumento da expressão de E-caderina na membrana das células epidérmicas e ao recrutamento de células Th1 CD4+. Estas iniciam uma cascata inflamatória pela produção de IFN-gama, com lise dos queratinócitos infectados e recrutamento de novas células T. Estes eventos levam a alterações na barreira cutânea que se caracterizam por lesões em alvo visíveis cerca de 7 a 21 dias após a infecção por VHS. De salientar que o EM em indivíduos com história de infecção por VHS não tem que se verificar em todas as recorrências de herpes labial<sup>1,3</sup>.

## Manifestações clínicas

O EM caracteriza-se por lesões cutâneas em alvo com uma zona de necrose central, seguido de dois anéis eritematosos separados por uma zona edemaciada mais pálida. Estas lesões geralmente possuem dimensões menores que 3 cm e têm uma distribuição acral e simétrica, atingindo mais as superfícies extensoras dos membros e expandindo-se de forma centrípeta<sup>3</sup>. Muitas destas lesões podem ser acompanhadas de prurido ou sensação de queimor, mas na sua maioria são assintomáticas<sup>4</sup>.

As lesões cutâneas surgem durante 3 a 5 dias, tendo uma duração entre 1 e 4 semanas, podendo deixar uma lesão residual hiperpigmentada pós-inflamatória que pode persistir meses<sup>3</sup>.

As mucosas podem estar afetadas e as lesões típicas são eritema, erosões e bolhas<sup>4</sup>.

Raramente existem sintomas prodrômicos, como febre e mialgias, mas quando existem estes antecedem as lesões cutâneas e/ou mucosas em 7 a 14 dias<sup>3</sup>.

## Diagnóstico

O diagnóstico de EM é clínico mediante a história clínica e exame objetivo.

Na anamnese é importante questionar acerca do início das lesões, características, localização e sua evolução (agudo, autolimitado ou episódico). Importante saber o impacto nas atividades de vida diárias e existência ou não de fatores desencadeantes, nomeadamente história recente de VHS, sintomas respiratórios sugestivos de infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, ou administração recente de fármacos. É também importante questionar sobre a presença de lesões nas mucosas<sup>3</sup>.

Após anamnese cuidada e exame físico cutâneo completo e detalhado é essencial para caracterizar as lesões e a sua distribuição, importante não se esquecer de avaliar todas as mucosas (oral, ocular e genital)<sup>7</sup>.

No caso de dúvida diagnóstica, a biópsia cutânea poderá ser útil. Os achados histológicos incluem destruição das células basais, necrose dos queratinócitos e infiltrado linfocitário em volta dos vasos sanguíneos e na junção dermo-epidérmica. O edema papilar e extravasamento de glóbulos vermelhos também poderão ser visíveis numa fase inicial das lesões. A histologia da biópsia das lesões mucosas é semelhante às das lesões cutâneas. Os achados na microscopia de imunofluorescência são geralmente inespecíficos<sup>4</sup>.

Laboratorialmente, nos casos mais graves, poderemos ter aumento da velocidade de sedimentação, leucocitose e disfunção hepática, no entanto, na grande maioria dos casos não se verificam alterações analíticas<sup>3</sup>.

A pesquisa de anticorpos de VHS no sangue poderá ser útil no caso do doente não ser imune, uma vez que exclui o diagnóstico de EM secundário a infecção por VHS, no caso de se verificar imunidade para o VHS, este indica possibilidade, mas não confirmação do VHS como fator causal das lesões cutâneas<sup>6</sup>.

## Diagnósticos diferenciais

As lesões cutâneas em alvo características do EM estão também presentes noutras patologias com atingimento cutâneo. Dentre estas, as mais comuns estão relacionados a seguir.

- *Urticária*: não raras vezes se acompanha de lesões em alvo semelhantes ao EM, mas em que a zona central da lesão geralmente se encontra sem alterações ou ligeiramente eritematosa, ao contrário

do EM, em que a porção central se encontra necrosada; por outro lado as lesões de urticária são transitórias, com duração inferior a 24 horas e acompanhadas de prurido intenso, que não se verifica no EM<sup>8,9</sup>;

- *Síndrome de Steven-Johnson* (SSJ): anteriormente abordado como um espectro mais grave do EM, recentemente é abordado como uma patologia distinta. A SSJ poderá mostrar uma necrose epidérmica mais extensa, sendo essencial o seu rápido diagnóstico pela possibilidade de complicações com risco de vida. Em relação às lesões cutâneas em alvo estas são máculas ao invés das pápulas, mais características do EM, além disso, a distribuição destas lesões na SSJ é centrífuga, tipicamente mais proeminente no tronco, com expansão para os membros<sup>10</sup>;
- *Eritema fixo*: apresenta-se com lesões muito semelhantes ao EM, no entanto estas lesões são em menor número e são tipicamente precedidas pelo uso de fármacos, para além disso, histologicamente verifica-se uma extensão mais profunda do infiltrado inflamatório com menos neutrófilos<sup>3</sup>;
- *Penfigoide bolhoso*: é uma patologia autoimune que para além de se acompanhar de lesões semelhantes à urticária também se acompanha de bolhas; histologicamente é visível um infiltrado eosinofílico espongiótico. Na investigação mais profunda verifica-se depósitos de IgG e C3 na membrana basal e também a presença de anticorpos BP180 e BP230<sup>3</sup>;
- *Erupção polimorfa à luz*: é caracterizada por lesões cutâneas semelhantes ao EM, no entanto, estas ocorrem após a exposição à radiação ultravioleta e em zonas expostas, poupando a face e o dorso das mãos na grande maioria dos casos<sup>3</sup>.

## Tratamento

Quando estamos perante um episódio agudo de EM o tratamento consiste na remoção ou tratamento do fator causal<sup>1,3</sup>. No entanto, no caso da infecção por VHS, o tratamento antiviral não altera o desenvolvimento e progressão do EM<sup>3</sup>.

A maioria dos episódios resolve espontaneamente em poucas semanas. No caso das lesões de EM provocarem sintomas com impacto negativo na qualidade de vida, é necessário tratamento de alívio sintomático. Nomeadamente, poderá ser administrado anti-histamínico para alívio de prurido, corticoides tópicos cutâneos, gel bucal para diminuir a inflamação

e acelerar o processo de cicatrização das lesões, elixires bucais com mistura de lidocaína e difenidramina que funcionam como antissépticos para dificultar a penetração de agentes patogênicos nas lesões mucosas e, por outro lado, diminuir a dor<sup>4</sup>.

Nos casos graves em que o tratamento tópico se verifica insuficiente, poderá ser administrado corticoide oral (prednisolona 40-60 mg/dia), durante 2 a 4 semanas. Se houver envolvimento ocular é imperativo referenciar à especialidade de Oftalmologia com brevidade para avaliação de complicações em longo prazo, nomeadamente cicatrizes conjuntivais ou alterações da visão<sup>3</sup>.

Quando em presença de episódios recorrentes de EM é essencial a remoção do fator causal e o alívio sintomático nos episódios agudos. Nos casos em que se confirma o VHS como fator causal das várias recorrências de EM está indicada a profilaxia antiviral durante 6 meses até 1 a 2 anos, conforme resposta. O antiviral utilizado pode ser o aciclovir 400 mg, 2 vezes ao dia (nas crianças a dose é 20 mg/kg/dia), valaciclovir 500 mg, 2 vezes ao dia ou amciclovir 250 mg, 2 vezes ao dia. No caso da não resposta, estas doses poderão ser duplicadas. Se ainda assim não se obtiver resposta clínica e os sintomas tenham elevado impacto na qualidade de vida, poderão ser administrados outros fármacos como o micofenolato de mofetil, 1000-1500 mg, 2 vezes por dia; dapsona, 100-200 mg por dia; e azatriopina, 100-150 mg por dia<sup>3</sup>.

Todos os casos poderão ser abordados em ambulatório, estando o internamento de doentes com EM reservado àqueles com incapacidade para se alimentarem devido às lesões extensas da mucosa oral. No caso de lesões nas mucosas que possam ser abordadas em ambulatório, é importante a sua reavaliação em duas semanas<sup>7</sup>.

## Casos clínicos

### Caso clínico 1

Mulher, 38 anos, referenciada à consulta do serviço de Imunoalergologia por “urticária recorrente com lesões na face, joelhos, mãos e pés”. Na consulta a doente referiu episódios recorrentes, com início na adolescência, de lesões cutâneas maculopapulares em alvo dispersas, mais concentradas na face e membros, associadas a algum prurido. A doente não identificava fator desencadeante e referia que cada episódio durava cerca de 3 semanas, tendo cerca de 3 episódios por ano e sendo medicada com anti-histamínico e corticoide oral com ligeira melhoria

sintomática. Sem referência a antecedentes patológicos relevantes ou medicação habitual. Ao exame objetivo apresentava lesões cutâneas maculopapulares em alvo, com centro descamativo dispersas pelos membros, face e pescoço. As mucosas estavam poupadas (Figuras 1 e 2). Mais tarde, quando questionada, referiu episódios de herpes labial cerca de duas semanas antes do aparecimento das lesões cutâneas, apresentando serologia do HSV tipo 1 IgG positiva; estabeleceu-se, assim, o diagnóstico de EM desencadeado por infecção de VHS e iniciou-se tratamento com valaciclovir 500 mg, 2 vezes por dia. Desde então sem novos episódios de herpes labial nem lesões cutâneas de EM, tendo completado um ano de antiviral.



**Figura 1**

Lesões maculopapulares em alvo, com centro descamativo na face



**Figura 2**

Lesões maculopapulares em alvo, com centro descamativo no dorso das mãos

## Caso clínico 2

Adolescente do gênero masculino, referenciado à consulta de Imunoalergologia por “episódios recorrentes de urticária” com 3 anos de evolução e com cerca de 6 episódios por ano. Na consulta o doente referiu episódios recorrentes de lesões maculopapulares em alvo, pruriginosas com atingimento da face e membros superiores, referia o calor como possível fator desencadeante/agravante. Medicado por várias vezes com anti-histamínico e corticoide oral, ao início com resposta, mas nos últimos episódios sem resposta. Referia elevado impacto na qualidade de vida com absentismo escolar nos períodos de surto que duravam cerca de 1 semana, mas que só resolviam completamente ao fim de 3 semanas. Sem referência a antecedentes patológicos relevantes ou medicação habitual. Ao exame objetivo, apresentava lesões cutâneas em alvo, algumas com centro encrostado, outras com centro violáceo muito exuberantes na face e membros superiores, também presentes nos membros inferiores, mas em menor quantidade, apresentava lesões eritematosas e erosões na mucosa labial. Não havia atingimento de outras mucosas. Posteriormente, quando questionado referiu episódios de herpes labial cerca de 2 semanas antes do aparecimento das lesões cutâneas, apresentando serologia do HSV tipo 1 IgG positiva; estabeleceu-se, assim, o diagnóstico de EM desencadeado por infecção de VHS, tendo iniciado tratamento com valaciclovir 500 mg, 2 vezes por dia, para além do anti-histamínico e corticoide oral, sem novos episódios aos 3 meses.

## Discussão

Os casos clínicos descritos foram encaminhados para a consulta específica de Imunoalergologia com o diagnóstico de urticária. De facto, a urticária é uma doença cutânea que também pode cursar com lesões maculopapulares em alvo, no entanto estas lesões são transitórias e migratórias, geralmente respondem bem à terapêutica com anti-histamínico e corticoide, contrariamente ao EM.

Como acima descrito o principal fator etiológico é o VHS, sendo os episódios, na maioria destas situações, recorrentes. No entanto, a associação entre a infecção herpética e o EM nem sempre é fácil, considerando que a infecção por herpes labial é uma doença relativamente comum, não sendo valorizada pelos doentes, que nem todas as recorrências de infecção do VHS desencadeiam EM, e que o intervalo

de tempo entre a infecção herpética e o aparecimento das lesões de EM é em média de duas semanas.

O tratamento efetuado foi inicialmente sintomático, mas após esclarecimento do fator etiológico e, tendo os doentes várias recorrências, realizou-se tratamento dirigido com antiviral com melhoria e desaparecimento das lesões, sem recidiva até à data.

## Conclusão

O EM é uma doença autolimitada caracterizada por lesões cutâneas em alvo. Em 90% dos casos o fator etiológico é infeccioso, e destes o agente mais comumente implicado é o VHS. A sua patogênese, embora ainda não totalmente esclarecida, deve-se à deposição de imunocomplexos na barreira cutânea. O diagnóstico é clínico e raramente se recorre à biópsia cutânea.

O tratamento é a remoção do fator causal ou seu controle (VHS), podendo este ser acompanhado de corticoide e anti-histamínico para alívio sintomático. Nos casos mais graves pode ser necessário tratamento imunossupressor, mas sempre atentar para os vários diagnósticos diferenciais.

## Referências

1. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:177-84.
2. Zoghaib S, Kechichian E, Souaid K, Soutou B, Helou J, Tomb R. Triggers, clinical manifestations, and management of pediatric erythema multiforme: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:813-22.
3. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. 2012;51:889-902.
4. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am*. 2013;57:583-96.
5. Kechichian E, Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, Hemery F, Bernier C, Fite C, et al. A large epidemiological study of erythema multiforme in France, with emphasis on treatment choices. *Br J Dermatol*. 2018 Oct;179(4):1009-11.
6. Du Y, Wang F, Liu T, Jin X, Zhao H, Chen Q, et al. Recurrent oral erythema multiforme: a case series report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Apr;129(4):e224-e229.
7. Kempton J, Wright JM, Kerins C, Hale D. Misdiagnosis of erythema multiforme: a literature review and case report. *Pediatr Dent*. 2012;34:337-42.

8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):868-87. doi: 10.1111/all.12313.
9. Alcântara CT, Raeder DFT, Campinhos FL, Brandão LS, Campos RA, Franca AT, et al. Guia Prático de urticária aguda. *Arq Asma Alerg Imunol*.2022;6(2):214-24.
10. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9:426-39.

---

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

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



# Recurrent sepsis in secondary immunodeficiency induced by nasal steroid misuse

*Sepse de repetição na imunodeficiência secundária por uso abusivo de corticoide nasal*

Bruna Giavina-Bianchi<sup>1</sup>, Adriana Pitchon<sup>2</sup>, André Luiz Oliveira Feodrippe<sup>2</sup>, Pedro Giavina-Bianchi<sup>2</sup>

## ABSTRACT

Nasal corticosteroids are recommended as first-line therapy for patients with moderate-to-severe allergic rhinitis. We report a case of a patient who presented with recurrent sepsis and was found to have secondary immunodeficiency induced by inappropriate use of nasal corticosteroids, highlighting the risks associated with the misuse of this medication.

**Keywords:** Secondary immunodeficiency, nasal steroids, septicemia, Cushing's syndrome, corticosteroids.

Sepsis is a clinical syndrome defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated or aberrant host response to infection<sup>1</sup>. When recurrent, it is usually attributable to anatomic lesions, functional disorders, or primary or secondary immunosuppression. Secondary immunodeficiencies are far more prevalent than primary immunodeficiencies and should be considered in the presence of underlying diseases such as diabetes mellitus, human immunodeficiency virus (HIV) infection, nephrotic syndrome, chronic renal failure, or administration of immunosuppressive drugs such as chemotherapeutic agents and corticosteroids<sup>1</sup>.

We report the case of a 39-year-old male who was admitted to the Intensive Care Unit with a one-day history of progressive fever, malaise, cough,

## RESUMO

Recomenda-se o uso de corticoides nasais como tratamento de primeira linha na rinite alérgica moderada a grave. Relatamos o caso clínico de um paciente com sepse de repetição no contexto de imunodeficiência secundária ao uso inadequado de corticoide nasal, destacando-se os riscos associados ao uso abusivo de tais medicamentos.

**Descritores:** Imunodeficiência secundária, corticoides nasais, septicemia, síndrome de Cushing, corticosteroides.

dyspnea, and hemodynamic instability. He has already experienced three prior hospitalizations: one for pneumonia at the age of seven, another for pulmonary thromboembolism of undetermined cause eight years ago, and a previous episode of sepsis secondary to pneumonia three years ago. Comorbidities included hypertension, hypercholesterolemia, depression, increased intraocular pressure, and a rib fracture not associated with any known trauma. The patient also reported a remote history of allergic rhinitis and asthma, which were in remission without any maintenance therapy. He had intermittently used a low-dose inhaled combination of corticosteroids and long-acting bronchodilator in the past but had not taken any medication for his asthma in the past five years. He likewise denied taking systemic corticosteroids for any reason during this period.

1. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein - São Paulo, SP, Brazil.

2. Clinical Immunology and Allergy Division, University of São Paulo School of Medicine - São Paulo, SP, Brazil.

Submitted: Nov 07 2024, accepted Nov 14 2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):269-73.

Broad-spectrum antibiotics were started immediately upon admission. Due to progressive respiratory failure, the patient was placed on mechanical ventilation. Cardiocirculatory instability necessitated administration of vasopressors. The patient's condition continued to deteriorate; less than 24 hours after admission, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was started. Multiple tests for COVID-19 were performed, all negative.

Blood cultures were positive for multisensitive *Streptococcus pneumoniae*. The patient improved on appropriate antibiotic therapy and systemic corticosteroids (methylprednisolone 0.75 mg/kg); ECMO was discontinued after 3 days, and he was extubated on the sixth hospital day. Thirteen days later, the patient had a recurrence of dyspnea. A saddle pulmonary embolism was promptly diagnosed and surgically removed. After 28 days of hospitalization, the patient was discharged to outpatient follow-up with an immunologist for etiological investigation of recurrent sepsis.

Laboratory results on the day of hospital admission were notable for an immunoglobulin G (IgG) of 601 mg/dL (reference value: 600-1500 mg/dL), which increased progressively throughout his hospital course. Other immunoglobulins were within normal range (Table 1). HIV serology was negative. The patient denied diabetes or any other cause of secondary immunodeficiency. There was no family history of consanguinity, adrenal insufficiency, recurrent infection, or inborn errors of immunity.

A review of the patient's medical records revealed that his serum cortisol and adrenocorticotropic hormone levels were below reference range 2 years earlier (Table 2). Regrettably, the patient was unaware of the purpose of these tests when performed, and no subsequent action was taken in response to their results. Osteoporosis was diagnosed through bone densitometry (lumbar spine T-score: -2.6 SD). Low serum levels of cortisol and aldosterone persisted (Table 2). When asked about exogenous use of corticosteroids, the patient finally reported self-administration of Decadron Nasal®, an over-the-counter fixed-dose combination of dexamethasone disodium phosphate 0.5mg/ml, neomycin sulfate 3.5mg/ml, and phenylephrine hydrochloride 5.0mg/ml for topical nasal administration. He had been using approximately 1ml per day, every day, for the past 21 years. The patient said he did not consider this product to be a "real medication"; he had originally borrowed it from his father to self-manage his rhinitis, and found

it worked so well for his symptoms that he became dependent.

New measurements of immunoglobulin and its subclasses, lymphocyte immunophenotyping, complement system testing, and assessment of the response to pneumococcal vaccine were obtained and found to be unremarkable (Table 1). The patient had received the pneumococcal conjugate vaccine after his first two episodes of sepsis and before presenting to our facility; consequently, we were only able to measure post-vaccination antibody titers.

The patient was diagnosed with sepsis, secondary immunodeficiency due to nasal corticosteroid misuse, Cushing's syndrome, and adrenocortical insufficiency. He made good progress on daily replacement doses of hydrocortisone until complete recovery of adrenal gland function. Four years after his initial presentation, the patient is no longer dependent on continuous exogenous systemic steroid therapy and has not experienced any new manifestations of immunodeficiency or adrenal insufficiency. However, during infections and other stressful situations, he still receives stress doses of systemic corticosteroids.

Corticosteroids are essential hormones for life, as they regulate several physiological and developmental processes. The human endogenous glucocorticosteroid, cortisol, is synthesized in the adrenal cortex under the control of hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH), constituting the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. Through a negative feedback loop, cortisol inhibits CRH and ACTH release. Exogenous corticosteroids are likewise able to inhibit HPA axis function; if this stimulus is persistent, the reduction of endogenous ACTH secretion can lead to adrenocortical insufficiency and adrenal hypoplasia or atrophy<sup>2,3</sup>.

Adrenocortical insufficiency (AI) may occur even with physiologic doses of exogenous corticosteroids but is more commonly observed with higher supraphysiologic dosages and long-term use. A higher risk of developing AI also has been linked with specific aspects of the treatment regimen, such as split daily doses and night-time administration, as well as with pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of the involved corticosteroid and its route of administration. The risk of AI with intranasal corticosteroids should not be disregarded<sup>3</sup>. We hypothesize that the initial drop in blood pressure observed in our patient at the onset of hospitalization could be attributed not only to septic shock but also to adrenal insufficiency.

**Table 1**  
Patient's immune parameters during and after hospitalization

| Test  | Day of admission  | 21st day of hospitalization | 2 weeks after hospital discharge  | 18 months after hospital discharge  | Reference values          |
|---|-------------------|-----------------------------|---|---|---------------------------|
| Leukocytes (cells/mm <sup>3</sup> )                         | 16,310            | 8,260                       | 8,290   | 5,940   | 4,000–11,000              |
| Neutrophils (cells/mm <sup>3</sup> ;%)                      | 11,920<br>(73.1%) | 3,760<br>(45.5%)            | 3,460<br>(41.7%)  | 3,470<br>(58.4%)  | 2,500–7,500<br>(40–75%)   |
| Lymphocytes (cells/mm <sup>3</sup> ;%)                      | 1,660<br>(10.2%)  | 2,710<br>(32.8%)            | 3,440<br>(41.5%)  | 1,750<br>(29.5%)  | 1,500–3,500<br>(20–45%)   |
| T CD4 cells (cells/mm <sup>3</sup> ;%)                      | –                 | –                           | 1,577<br>(46.4%)  | –   | 507–1,496<br>(31.0–56.0%) |
| T CD8 cells (cells/mm <sup>3</sup> ;%)                      | –                 | –                           | 1,483<br>(43.6%)  | –   | 303–1,008<br>(17.0–41.0%) |
| CD4/CD8   | –                 | –                           | 1.1   | –   | 0.9–2.6                   |
| CD19 cells (cells/mm <sup>3</sup> ; %)                      | –                 | –                           | 165<br>(12%)  | –   | 140–950<br>(<5%)          |
| Eosinophils (absolute; %)                                   | 470<br>(2.9%)     | 630<br>(7.6%)               | 430<br>(5.2%)   | 260<br>(4.4%)   | 50–500<br>(8.0–18.0%)     |
| IgG   | 601               | 1,084                       | 1,107   | 729   | 600–1,500                 |
| IgG1  | –                 | 545                         | 523   | –   | 490–1,140                 |
| IgG2  | –                 | 316                         | 321   | –   | 150–640                   |
| IgG3  | –                 | 31                          | 26  | –   | 22–176                    |
| IgG4  | –                 | 85<br>8–140                 | 82  | –   | –                         |
| Anti-pneumococcal antibodies:<br>positive serotypes (µg/mL) | –                 | –                           | Positive serotypes:<br>6B (1.5); 9V (5.1);<br>14 (>20); 18C (4.6);<br>19F (12.6);<br>23F (4.5). | Positive serotypes:<br>1 (1.9); 3 (3.5);<br>4 (4.4); 14 (9.2);<br>19F (5.7); 23F (1.6);<br>19A (2.3); 9V (3.7). | >1.3                      |
| IgA   | 210               | 310                         | 271   | 230   | 50–400                    |
| IgM   | 81                | 79                          | 85  | 102   | 50–300                    |
| Complement system testing (U/mL)                            | –                 | –                           | 139   | –   | 72–140                    |
| C3 (mg/dL)  | –                 | –                           | 171   | –   | 90–190                    |
| C4 (mg/dL)  | –                 | –                           | 37.8  | –   | 10–40                     |
| IgE (kU/L)  | –                 | –                           | 343   | –   | <100                      |
| Specific IgE–Der p (kU/L)                                   | –                 | –                           | 7.9   | –   | <0.35                     |

**Table 2**

Patient's cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels over time

| Parameter                            | 2 years before admission | 2 weeks after hospital discharge | 4 months after hospital discharge | 18 months after hospital discharge | Reference values |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------|
| Cortisol (µg/dL)                     | <0.02                    | <0.5                             | 0.6                               | 13.0                               | 6.7–22.6         |
| Adrenocorticotrophic hormone (pg/mL) | 5.5                      | 6                                | 26                                | 60.0                               | 7.2–63.3         |
| Aldosterone (ng/dL)                  | 6.3                      | –                                | –                                 | 11.8                               | <23.1            |

Subsequently, during his hospital stay, the patient received methylprednisolone as an adjunct to antibiotic therapy and ultimately recovered.

Besides induction of AI, the chronic use of supraphysiologic doses of corticosteroids is associated with several local and systemic adverse effects, which constitute the Cushing's syndrome and include cataract, glaucoma, gastric ulcers, striae and skin thinning, hirsutism, acne, growth restriction, osteoporosis, weakness, fatigue, myopathy, hypertension, hyperglycemia, obesity, and immunosuppression<sup>2,3</sup>. Our patient had high blood pressure, increased intraocular pressure, osteoporosis with a history of pathologic vertebral fracture, and thromboembolic episodes – all clinical manifestations commonly associated with Cushing's syndrome.

Corticosteroids have significant effects on the immune system, primarily due to their anti-inflammatory and immunosuppressive properties. They inhibit the production of pro-inflammatory substances, such as cytokines, chemokines, and prostaglandins, as well as several pathways of the innate and secondary immune responses, including the function of immune cells such as T cells and B cells, decreasing antibody production<sup>2</sup>.

Nasal steroids (NS) are recommended as first-line therapy for patients with moderate-to-severe AR. The major advantage of NS administration is that high concentrations of the drug, with rapid onset of action,

can be delivered directly into the target tissues, thus avoiding or minimizing systemic effects. These drugs have a favorable efficacy and safety profile<sup>4</sup>. However, our patient used a fixed-dose combination product which is not appropriate as maintenance therapy for allergic rhinitis, because it contains a vasoconstrictor, antibiotic, and dexamethasone, a high-potency, long-lasting corticosteroid with high systemic bioavailability. A recent case report described a 19-year-old male patient to whom dexamethasone nasal drops were prescribed because of nasal obstruction. The patient went on to use these drops for more than 5 years, with a daily dexamethasone dose of 0.7-1.0 mg. He eventually developed Cushing's syndrome with panhypopituitarism, growth retardation, osteoporosis, and hypertension<sup>5</sup>.

The diagnosis of secondary immunodeficiency is classically established through the exclusion of other potential causes. In the current case, the likelihood of secondary immunodeficiency arising from nasal corticosteroid misuse is supported by the patient's clinical history, laboratory investigations, and the observed progression of the patient's condition.

Although nasal corticosteroids have been described as a cause of AI, they have not been associated with systemic immunosuppression or sepsis. To the best of our knowledge, this is the first case report of recurrent sepsis associated with nasal corticosteroids and should serve as a warning of the potential harms associated with misuse of these medications.

## References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-47.
3. Gurnell M, Heaney LG, Price D, Menzies-Gow A. Long-term corticosteroid use, adrenal insufficiency, and the need for steroid-sparing treatment in adult severe asthma. *J Intern Med*. 2021;290(2):240-56.
4. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016 May 11;9:93-100.
5. Fuchs M, Wetzig H, Kertscher F, Täschner R, Keller E. Iatrogenic Cushing syndrome and mutatio tarda caused by dexamethasone containing nose drops. *HNO*. 1999;47(7):647-50.

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

Corresponding author:  
Pedro Giavina-Bianchi  
E-mail: pbianchi@usp.br



## O relatório Lancet Countdown América Latina de 2023 sobre saúde e alterações climáticas

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):274-6.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20240042>

Caro Editor,

O relatório Lancet Countdown América Latina de 2023 sobre saúde e alterações climáticas: a necessidade de um desenvolvimento resiliente ao clima com foco na saúde<sup>1</sup>, acaba de ser divulgado e nele são apontados pontos muito importantes para que consigamos um continente mais saudável, como se segue.

O renomeado centro regional Lancet Countdown América Latina (LCAL) ampliou seu âmbito geográfico agregando o México e cinco países da América Central: Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras e Panamá, como resposta à necessidade de maior colaboração numa região com intensas disparidades sociais, incluindo capacidades de investigação e financiamento.

Este centro é uma colaboração independente e multidisciplinar que monitora as relações entre saúde e mudanças climáticas na América Latina (AL), seguindo os métodos e os cinco domínios do Lancet Countdown Global.

O relatório 2023 do LCAL apresenta 34 indicadores que acompanham a relação entre saúde e mudanças climáticas até 2022, com o objetivo de fornecer evidências para a tomada de decisões públicas com o objetivo de melhorar a saúde e o bem-estar das populações latino-americanas e reduzir as desigualdades sociais com ações climáticas centradas na saúde.

Este relatório mostra que os países continuam a registar uma exposição crescente às mudanças climáticas, com uma tendência de aquecimento em todos os países latino-americanos. Em 2022 a população foi exposta a temperaturas ambientes, em média, 0,38 °C superior ao período 1986-2005, sendo o Paraguai o país que experi-

mentou a maior anomalia (+1,9 °C), seguido pela Argentina (+1,2 °C) e Uruguai (+0,9 °C) (indicador 1.1.1).

Em 2013-2022, crianças menores de 1 ano foram expostos a 248% mais de dias de ondas de calor, e as pessoas com mais de 65 anos de idade, a 271% mais dias de onda de calor do que em 1986-2005 (indicador 1.1.2). Além disso, entre os anos 2013-2022, o calor aumentou o risco moderado e alto de estresse térmico durante atividades físicas leves ao ar livre na América Latina (indicador 1.1.3), com um aumento da mortalidade relacionada ao calor de 140% (indicador 1.1.4).

As mudanças nos ecossistemas provocou um risco aumentado de incêndios florestais, expondo indivíduos a alto risco de incêndio durante períodos mais longos (indicador 1.2.1).

O potencial de transmissão para o mosquito da dengue aumentou em 54% de 1951-1960 a 2013-2022 (indicador 1.3), o que é consistente com os surtos recentes e casos crescentes de dengue observados em toda a América Latina nos últimos meses.

Com base neste relatório, há três mensagens-chave que a região deve seguir explorando e avançando para alcançar um desenvolvimento resiliente às alterações climáticas focado na saúde.

***Os países latino-americanos exigem políticas públicas intersetoriais que aumentem simultaneamente a resiliência climática, reduzam as desigualdades sociais, melhorem a saúde da população e reduzam as emissões de GEE.***

As conclusões mostram que as políticas de adaptação na América Latina, continuam escassas, existe uma necessidade urgente de avaliações robustas de vulnerabilidade e adaptação. Até 2021, o Brasil foi o único país que completou o comunicado oficial de vulnerabilidade e adaptação (V&A), realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Da mesma forma, os esforços no desenvolvimento e a implementação dos Planos Nacionais de Adaptação à Saúde (NAP) são variados e de alcance limitado. Brasil, Chile e O Uruguai são os únicos países que têm NAP (indicador 2.1.2).

Além disso, as avaliações de risco das alterações climáticas realizados pelas próprias cidades são muito

limitadas na região (indicador 2.1.3). A colaboração entre setores meteorológicos e de saúde são insuficientes, e apenas Argentina, Brasil, Colômbia e Guatemala relatam ter algum nível de colaboração.

Colômbia e Guatemala relatam algum nível de integração (indicador 2.2.1), que ofereça respostas abrangentes a riscos para a saúde relacionados com o clima na região. Além disso, apesar da necessidade urgente de agir, existem mínimos progressos para o aumento de espaços verdes urbanos em toda a região, e apenas Colômbia, Nicarágua e Venezuela mostram ligeiras melhorias (indicador 2.2.2).

Para agravar esses desafios, há diminuição do financiamento para projetos de adaptação às alterações climáticas na América Latina, como demonstrado pela queda de 16% nos recursos alocados pelo Fundo Verde para o Clima em 2022, em comparação com 2021.

***Os países latino-americanos precisam acelerar a transição energética que priorize a saúde e o bem-estar das pessoas, reduzir a pobreza energética, a poluição do ar e maximizar os benefícios econômicos e de saúde.***

A utilização de fontes de energia renováveis vem crescendo, aumentando em média 5,7%, o acesso a combustíveis de cozinha limpa continua preocupante, com 46,3% da população rural na América Central e 23,3% na América do Sul sem acesso a combustíveis limpos em 2022 (indicador 3.1.2).

É preocupante a dependência de uso excessivo de combustíveis fósseis, especialmente gás liquefeito de petróleo (GLP), como o principal combustível para cozinhar: 74,6% dos países latino-americanos dependem do GLP para cozinhar.

Os combustíveis fósseis continuam dominando a energia de transporte rodoviário na América Latina, com 96%, embora alguns países da América do Sul estejam aumentando o uso de biocombustíveis (indicador 3.1.3). A mortalidade prematura atribuível ao  $PM_{2,5}$  derivado de combustíveis fósseis mostrou tendências variadas em diferentes países, aumentando 3,9% entre 2005 e 2020 em toda a América Latina, o que corresponde a 123,5 mortes prematuras por milhão de pessoas (indicador 3.2.1).

Os países latino-americanos com a maior taxa de mortalidade prematura atribuível a  $PM_{2,5}$  em 2020 foram Chile, Peru, Brasil, Colômbia, México e Paraguai. Do total de mortes prematuras atribuíveis às  $PM_{2,5}$ , 19,1% vieram de transportes, 12,3% de domicílios, 11,6% da indústria e 11% da agricultura.

Considerando a emissão e captura de GEE, o desmatamento e a expansão de terras agrícolas continuam a ser os principais responsáveis pela perda de cobertura arbórea na região, já que representam cerca de 80% da perda total (indicador 3.3).

Além disso, a produção de alimentos de origem animal na América Latina contribui com 85% das emissões agrícolas de equivalente de  $CO_2$ , sendo Argentina, Brasil, Panamá, Paraguai e Uruguai os países com maiores emissões per capita (indicador 3.4.1). Do ponto de vista da saúde, em 2020, aproximadamente 870.000 mortes foram associadas a dietas desequilibradas, das quais 155.000 (18%) estavam ligadas a alto consumo de carne vermelha e produtos processados e lácteos (indicador 3.4.2).

Como demonstrado neste relatório, os níveis de poluição atmosférica, tanto ao ar livre quanto dentro de casa, são um grande problema em toda a região, com disparidades acentuadas entre áreas urbanas e rurais. Em 2022, Peru, Chile, México, Guatemala, Colômbia, El Salvador, Brasil, Uruguai, Honduras, Panamá e Nicarágua estavam entre os 100 países mais poluídos do mundo.

A transição para fontes de energia mais limpas, a eliminação progressiva de combustíveis fósseis e a promoção de maior eficiência energética nos setores industrial e de habitação não são apenas medidas de mitigação das alterações climáticas, mas também enormes para a saúde e oportunidades econômicas para alcançar sociedades mais prósperas e saudáveis.

***Os países latino-americanos precisam aumentar o financiamento climático com compromissos financeiros permanentes e bancos multilaterais de desenvolvimento para pavimentar caminhos de desenvolvimentos resilientes ao clima.***

As alterações climáticas acarretam custos econômicos significativos e investimentos em medidas de mitigação e adaptação. Em 2022, as perdas econômicas devido a eventos extremos relacionados ao clima na América Latina estavam entre 15.000 e 6.000 milhões de dólares, uma quantia aumentada principalmente devido às inundações e deslizamentos de terra no Brasil, que representa entre 0,28% do Produto Bruto PIB Interno (PIB) da América Latina (indicador 4.1.1).

Ao contrário dos países de rendimento elevado, a maioria dessas perdas não possui cobertura de seguro, o que impõe um considerável encargo financeiro para as famílias afetadas e governos.

A mortalidade relacionada ao calor entre pessoas maiores de 65 anos na América Latina atingiu níveis

alarmantes, com perdas que excedem o equivalente ao rendimento médio de 451.000 pessoas por ano (indicador 4.1.2). A perda potencial total de rendimento devido à redução da capacidade de trabalho relacionada ao calor representa 1,34% do PIB regional, afetando desproporcionalmente aos setores de agricultura e construção (indicador 4.1.3).

O custo econômico da mortalidade prematura devido à poluição foi considerável, equivalente a uma parte importante do PIB regional (0,61%) (indicador 4.1.4). Os investimentos em energias limpas na região aumentaram em 2022, superando os investimentos em combustíveis fósseis. No entanto, em 2020, todos os países analisados seguiram oferecendo preços líquidos de carbono negativo, revelando subsídios para combustíveis fósseis totalizando 23.000 milhões de dólares.

A Venezuela teve os subsídios líquidos mais elevados em relação aos gastos atuais com saúde (123%), seguidos por Argentina (10,5%), Bolívia (10,3%), Equador (8,3%) e Chile (5,6%) (indicador 4.2.1).

A energia baseada em combustíveis fósseis é hoje mais cara que a energia renovável; a queima de combustíveis fósseis impulsiona as alterações climáticas e danifica o ambiente do qual as pessoas dependem; e a poluição do ar derivada da queima de combustíveis fósseis causa 7 milhões de mortes prematuras por ano, além de causar uma carga considerável de doenças.

A transição para uma energia saudável e livre de emissões, a transição para sistemas alimentares saudáveis e a aceleração dos esforços de adaptação seria economicamente rentável. No entanto, para aplicar políticas de mitigação e adaptação que também melhorem o bem-estar social e prosperidade, são necessários sistemas financeiros mais fortes e sólidos.

O financiamento climático nos países latino-americanos é escasso e depende em grande parte a mudanças políticas, o que ameaça respostas adequadas para desafios atuais e futuros.

É evidente que o progresso na agenda climática está atrasado em relação ao ritmo urgentemente necessário, a participação dos governos continua insuficiente, mas a cobertura jornalística de saúde e mudanças no clima tem aumentado, atingindo o seu ponto mais alto em 2022, embora a proporção de artigos jornalísticos sobre mudanças climáticas em que a saúde é discutida tenha diminuído ao longo do tempo (indicador 5.1).

Embora tenha havido um crescimento significativo de artigos científicos focados na América Latina, isso ainda representa menos de 4% das publicações mundiais sobre o assunto (indicador 5.3). E, embora a saúde fosse

mencionada pela maioria dos países latino-americanos no Debate Geral da ONU 2022, apenas alguns abordaram a intersecção da saúde e as alterações climáticas, indicando uma falta de consciência em nível governamental (indicador 5.4).

O relatório do Lancet Countdown Latino América 2023 destaca impactos na saúde em cascata agravados pelas mudanças climáticas antropogênicas, marcadas por uma maior exposição a ondas de calor, incêndios florestais e doenças transmitidas por vetores.

Assim, o relatório enfatiza três mensagens críticas:

- ação urgente para implementar políticas públicas interdisciplinares que melhorem a resiliência ao clima em toda a região;
- a necessidade urgente de priorizar uma transição energética que se concentre em cobenefícios para a saúde e o bem-estar;
- aumentar o financiamento para o clima comprometendo-se com esforços financeiros e compromisso sustentado com bancos multilaterais de desenvolvimento.

Compreendendo os problemas, resolvendo as lacunas e tomando as medidas decisivas e necessárias, a América Latina poderá navegar efetivamente, promovendo um futuro mais sustentável e resiliente para a sua população.

## Referências

1. Hartinger SM, Palmeiro-Silva YK, Llerena-Cayo C, Blanco-Villafuerte L, Escobar LE, Diaz A, et al. The 2023 Latin America report of the Lancet Countdown on health and climate change: the imperative for health-centred climate-resilient development. *The Lancet Regional Health – Americas* 2024; 100746. doi.org/10.1016/j.lana.2024.100746.

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

### **Marilyn Urrutia-Pereira**

Universidade Federal do Pampa, Pediatria - Uruguaiana, RS, Brasil.

### **Herberto Jose Chong-Neto**

Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.

### **Dirceu Solé**

Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia Pediátrica - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP, Brasil.

## O problema é maior do que imaginávamos: resumo do relatório Lancet Countdown 2024

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):277-9.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20240043>

Prezado Editor,

Apresentamos um resumo do relatório de 2024 do Lancet Countdown sobre saúde e mudanças climáticas, recentemente publicado e de extremo interesse para todos os envolvidos na área da saúde. As declarações são alarmantes e algo precisa ser feito de maneira urgente para que o pior não aconteça.

Apesar da esperança inicial inspirada pelo Acordo de Paris de 2015, o mundo está agora perigosamente perto de violar sua meta de limitar o aquecimento médio global multianual a 1,5 °C. A temperatura média anual da superfície atingiu um recorde de 1,45 °C acima da linha de base pré-industrial em 2023, e novas máximas de temperatura foram registradas ao longo de 2024.

Os extremos climáticos resultantes estão cada vez mais ceifando vidas e meios de subsistência em todo o mundo. O “Lancet Countdown: rastreando o progresso em saúde e mudanças climáticas” foi estabelecido no mesmo ano em que o Acordo de Paris entrou em vigor, para monitorar os impactos e oportunidades na saúde em resposta mundial a este acordo histórico. Reúne mais de 300 pesquisadores multidisciplinares e profissionais de saúde de todo o mundo para fazer um balanço anual das relações em evolução entre saúde e mudanças climáticas em níveis global, regional e nacional.

O relatório de 2024 do Lancet Countdown, com base na experiência de 122 pesquisadores líderes de agências da Organização das Nações Unidas (ONU) e instituições acadêmicas em todo o mundo, revela as descobertas mais preocupantes até agora nos oito anos de monitoramento da colaboração<sup>1</sup>.

### Os custos humanos recordes das mudanças climáticas

Os dados do relatório deste ano mostram que as pessoas em todo o mundo estão enfrentando ameaças recordes ao seu bem-estar, saúde e sobrevivência devido às rápidas mudanças climáticas. Dos 15 indicadores que monitoram os riscos, exposições e impactos à saúde re-

lacionados às mudanças climáticas, 10 atingiram novos recordes neste ano mais recente de coleta de dados.

Três novos indicadores oferecem um quadro cada vez mais abrangente, medindo a exposição à precipitação extrema, exposição à poeira do deserto e o efeito do aumento das temperaturas noturnas na perda de sono.

A mortalidade relacionada ao calor de pessoas com mais de 65 anos aumentou em um recorde de 167%, em comparação com a década de 1990, 102 pontos percentuais acima dos 65% que seriam esperados sem o aumento da temperatura (indicador 1.1.5).

A exposição ao calor também está cada vez mais afetando a atividade física e a qualidade do sono, que por sua vez afetam a saúde física e mental. Em 2023, a exposição ao calor colocou as pessoas envolvidas em atividades físicas ao ar livre em risco de estresse por calor (moderado ou alto) para um recorde de 27,7% a mais de horas do que a média na década de 1990 (indicador 1.1.2), e levou a um recorde de 6% a mais de horas de sono perdidas em 2023 do que a média durante 1986-2005 (indicador 1.1.4).

Pessoas em todo o mundo também estão cada vez mais em risco de eventos climáticos extremos com risco de vida. Entre 1961-1990 e 2014-2023, 61% da área terrestre global viu um aumento no número de dias de precipitação extrema (indicador 1.2.3), o que por sua vez aumentou o risco de inundações, disseminação de doenças infecciosas e contaminação da água. Paralelamente, 48% da área terrestre global foi afetada por pelo menos um mês de seca extrema em 2023, a segunda maior área afetada desde 1951 (indicador 1.2.2).

O aumento de eventos de seca e ondas de calor desde 1981-2010 foi, por sua vez, associado a 151 milhões de pessoas a mais sofrendo de insegurança alimentar moderada ou grave em 124 países avaliados em 2022, o maior valor registrado (indicador 1.4.2).

As condições climáticas mais quentes e secas estão cada vez mais favorecendo a ocorrência de tempestades de areia e poeira. Este fenômeno climático-ambiental contribuiu para um aumento de 31% no número de pessoas expostas a concentrações perigosamente altas de material particulado entre 2003-2007 e 2018-2022 (indicador 1.2.4).

Enquanto isso, a mudança nos padrões de precipitação e o aumento das temperaturas estão favorecendo a transmissão de doenças infecciosas mortais, como dengue, malária, doenças relacionadas ao vírus do Nilo Ocidental e vibriose, colocando as pessoas em risco de transmissão em locais anteriormente não afetados (indicadores 1.3.1-1.3.4).

Agravando esses impactos, as mudanças climáticas estão afetando as condições sociais e econômicas das quais a saúde e o bem-estar dependem. As perdas econômicas anuais médias de eventos extremos relacionados ao clima aumentaram em 23% de 2010-2014 a 2019-2023, para US\$ 227 bilhões (um valor que excede o produto interno bruto [PIB] de cerca de 60% das economias do mundo [indicador 4.1.1]).

Embora 60,5% das perdas em países com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) muito alto fossem cobertas por seguro, a maioria dos países com níveis mais baixos de IDH, por não terem seguro, impuseram às comunidades locais o ônus das perdas físicas e econômicas (indicador 4.1.1).

O clima extremo e os impactos na saúde relacionados às mudanças climáticas também estão afetando a produtividade do trabalho, sendo a exposição ao calor responsável por perda recorde de 512 bilhões de horas de trabalho em potencial em 2023, a um custo potencial de perdas de renda de US\$ 835 bilhões (indicadores 1.1.3 e 4.1.3). Os países com IDH baixo e médio foram os mais afetados por essas perdas, que chegaram a 7,6% e 4,4% do PIB, respectivamente (indicador 4.1.3).

Com as comunidades mais carentes sendo mais afetadas, esses impactos econômicos reduzem ainda mais sua capacidade de lidar e se recuperar dos crescentes impactos das mudanças climáticas, amplificando assim as desigualdades globais.

Preocupantemente, vários perigos revelados por indicadores individuais provavelmente terão impactos simultâneos compostos e em cascata nos sistemas humanos complexos e interconectados que sustentam a boa saúde, ameaçando desproporcionalmente a saúde e a sobrevivência das pessoas a cada fração de grau de aumento na temperatura média global.

Apesar de anos de monitoramento expondo as iminentes ameaças à saúde da inação climática, os riscos à saúde que as pessoas enfrentam foram exacerbados por anos de atrasos na adaptação, que deixaram as pessoas mal protegidas das crescentes ameaças das mudanças climáticas. Apenas 61% dos países da Aliança para Ação Transformativa sobre Clima e Saúde (ATACH) realizaram uma avaliação de vulnerabilidade e adaptação (indicador 2.1.1). Apenas 52% tinham Planos Nacionais de Adaptação à Saúde (HNAPs) (indicador 2.1.2), e cidades em países com IDH baixo e médio estão atrasadas na avaliação de suas mudanças climáticas e riscos à saúde (indicador 2.1.3).

Apenas 68% dos países relataram implementação alta a muito alta de capacidades de gerenciamento de emer-

gências de saúde legalmente obrigatórias em 2023, dos quais apenas 11% eram países com baixo IDH (indicador 2.2.5). Além disso, apenas 35% dos países relataram ter sistemas de alerta precoce de saúde para doenças relacionadas ao calor, enquanto 10% o fizeram para condições mentais e psicossociais (indicador 2.2.1).

A escassez de recursos financeiros foi identificada como uma barreira fundamental à adaptação, inclusive por 50% das cidades que relataram não estar planejando realizar avaliações de risco à mudança climática e à saúde (indicador 2.1.3).

Esses atrasos limitam a capacidade de implementar políticas de adaptação à saúde eficazes e baseadas em evidências. Algumas medidas eficazes de adaptação são subutilizadas, incluindo soluções baseadas na natureza (painel 4), como espaços verdes urbanos (indicador 2.2.3).

A escassez de colaboração intersetorial, especialmente entre instituições meteorológicas e de saúde (indicador 2.2.1), dificulta ainda mais os esforços de adaptação.

A distribuição desigual de recursos financeiros e capacitação técnica e a cobertura universal de saúde ainda não alcançada na maioria dos países, somado à falta do apoio financeiro necessário para fortalecer os sistemas de saúde para que eles possam proteger as pessoas dos crescentes riscos à saúde relacionados às mudanças climáticas, deixa as populações mais vulneráveis ainda mais desprotegidas dos crescentes riscos à saúde.

Com as atuais políticas e ações que colocam o mundo em atingir 2,7 °C de aquecimento até 2100, se mantido, 11 limites para adaptação estão cada vez mais próximos (painel 5).

Transformar esforços sustentados de mitigação não só evitariam os impactos mais catastróficos das alterações climáticas, mas também múltiplos danos à saúde causados pela queima dos combustíveis fósseis (painel 6).

A transição para fontes de energia limpas poderia evitar, pelo menos 2,3 milhões de mortes anualmente devido à redução da poluição do ar interior, e 3,3 milhões pela redução ao ar livre da derivada de combustíveis fósseis e de poluição atmosférica (indicadores 3.2.1 e 3.2.2).

A mitigação no setor agrícola poderia adicionalmente poupar 11,2 milhões anualmente com dietas mais saudáveis e baseadas em vegetais (indicador 3.3.2) e uma transformação centrada nas pessoas poderia permitir cidades e estilos de vida mais saudáveis.

No entanto, o mundo está cada vez mais desviado de cumprir os objetivos do Acordo de Paris e, apesar de algum progresso na adoção de energias renováveis,

muitos indicadores-chave apontam para um mundo que se move na direção errada, com muitos mostrando uma reversão do progresso no último ano de dados. A intensidade de carbono de sistema energético permaneceu praticamente inalterada, e as emissões relacionadas com a energia atingiram um máximo histórico em 2023 (indicador 3.1.1), com emissões agrícolas crescendo 2,8% desde 2016.

Dentro dos cuidados do setor saúde, as emissões aumentaram 10% entre 2020 e 2021 (indicador 3.5). Atrasos na implementação de ações para a transformação necessária demonstram que a maioria dos países está totalmente despreparada para um futuro saudável e com zero emissões líquidas de gases de efeito estufa, com pessoas de países com IDH baixo e médio em mais risco (indicador 4.2.4).

A dependência de combustível fóssil ameaça cada vez mais as economias nacionais, com perdas associadas à atual energia movida a carvão totalizando um acumulado de US\$ 164,5 bilhões entre 2025 e 2034 (indicador 4.2.3). Enquanto isso, a maioria dos países desfavorecidos está atrasada na adoção de energia limpa e renovável e permanecem expostos aos danos da pobreza energética (indicadores 3.1.1 e 3.1.2).

Governos e empresas em todo o mundo estão agravando os riscos. Alimentados por lucros recordes, petroleiras e gigantes do gás expandiram seus planos de produção e, em março de 2024, estavam no caminho para exceder suas emissões compatível com 1,5 °C em 189% em 2040, 16 por cento acima do ano anterior (indicador 4.2.2).

Além disso, à medida que os preços da energia dispararam e os sistemas energéticos dos países permanecem dependente de combustíveis fósseis em 2022, os governos alocaram um recorde de US\$ 1,4 trilhão para combustíveis fósseis líquidos de subsídios (indicador 4.3.3), ofuscando quaisquer compromissos em apoio à ação climática assumidos na COP28.

O envolvimento de indivíduos, empresas, cientistas e organizações internacionais com alterações climáticas e a saúde está crescendo (indicadores 5.2, 5.3.1, 5.3.2, 5.4.2), aumentando a esperança de que um futuro saudável e próspero ainda pode estar ao alcance.

No entanto, evitar um aumento catastrófico do número de mortes, doenças e a destruição exigirá medidas urgentes, decisivas e ações focadas na saúde, que demonstrem ter o potencial para proporcionar um futuro próspero e saudável para todos.

Para informações mais detalhadas sobre relatório de 2024 do Lancet Countdown recomendamos a leitura do artigo na íntegra<sup>1</sup>.

## Referências

1. Romanello M, Walawender M, Hsu S-C, Moskeland A, Palmeiro-Silva Y, Scamman D, et al. The 2024 report of the Lancet Countdown on health and climate change: facing record-breaking threats from delayed action. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01822-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01822-1/fulltext) . Acessado em 02/11/2024.

---

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

### **Marilyn Urrutia-Pereira**

Professora Adjunta, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pampa - Uruguiana, RS, Brasil.

### **Herberto José Chong Neto**

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

### **Dirceu Solé**

Professor Titular e Livre Docente, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP, Brasil.

## Vasculite urticariforme: um pequeno ensaio sobre a importância do olhar

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):280-2.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20240044>

Prezado Editor,

A paciente entrou no meu consultório com um olhar triste e cansado, mas ao mesmo tempo, demonstrava força e disposição por ter acordado de madrugada para sair da sua pequena cidade chamada Carnaúba dos Dantas, na região do Seridó, Rio Grande do Norte, em direção à capital Natal para encontrar respostas e um diagnóstico que até então ninguém conseguia lhe dar. Em que posso ajudá-la? Perguntei e ela respondeu: “Doutor, o senhor é a minha última esperança! Estou com um problema grave na pele, passei por quatro médicos e nenhum deles quis me olhar!” Isso mesmo, segundo ela, nenhum dos colegas por quem procurou quis se levantar, solicitar que ela se despidesse para avaliar suas lesões dermatológicas e fazer algo que é basilar em nossa profissão médica, o exame físico.

Ao realizar a anamnese, a paciente relata ter tido diagnóstico de “alergia” há cerca de seis meses e que desde então estava fazendo uso diário de corticoide e anti-histamínicos sedantes em doses altas, o que a impedia de realizar a sua função de artesã pela intensa sonolência que passou a ter. Nesse período ganhou oito quilos e começou a ter fraqueza muscular e picos hipertensivos.

Durante o exame físico, percebi que as lesões dermatológicas eram provavelmente compatíveis com um quadro clínico de vasculite urticariforme. Peguei algo muito simples e que todos nós podemos ter no consultório – uma lâmina de vidro de microscopia, e confirmei que as lesões não desapareciam à vitropressão – manobra simples de semiologia e que nos ajuda a fazer o diagnóstico diferencial entre urticária e vasculite urticariforme.

Solicitei exames, uma biópsia e, pela presença de efeitos adversos ao uso prolongado, iniciei o desmame do corticoide. No retorno os exames demonstraram níveis normais das proteínas do complemento (C3, C4 e C1q) e a biópsia confirmou o diagnóstico de vasculite. Estava diante, portanto, de um diagnóstico de vasculite urticariforme normocomplementêmica.

A vasculite urticariforme (VU) é uma vasculite cutânea rara de pequenos vasos caracterizada por episódios recorrentes de lesões semelhantes a pápulas que tendem a durar mais de 24 horas e que cursa com uma hiperpigmentação pós-inflamatória equimótica residual. O padrão histopatológico é o da vasculite leucocitoclástica que consiste em necrose fibrinoide das paredes dos vasos dérmicos e infiltrados inflamatórios perivasculares ricos em neutrófilos. Embora a sua etiopatogênese permaneça ainda indefinida, a VU é agora considerada uma doença causada por complexos imunes com ativação da cascata do complemento, levando à produção exagerada de anafilatoxinas que são responsáveis pelo recrutamento e ativação de neutrófilos. Esta condição pode ser categorizada em duas entidades principais de acordo com os níveis séricos de complemento: VU normocomplementêmica e VU hipocomplementêmica (baixos níveis de C1q e C4 e níveis de C3 de diminuição variável), sendo esta última associada a autoanticorpos anti-C1q circulantes e possíveis manifestações extracutâneas. É necessário pensar e excluir importantes diagnósticos diferenciais como penfigoide bolhoso, púrpura de Henoch-Schönlein, lúpus eritematoso túmido, síndrome de Wells, eritema multifórmico, mastocitose cutânea, síndromes periódicas associadas a criopirinas (CAPS), dentre outras<sup>1</sup>.

A VU é principalmente idiopática, mas pode estar associada a uso de medicamentos, malignidade, autoimunidade e infecções. Em algumas situações é uma condição de difícil tratamento, e o mesmo deve ser conduzido pela gravidade do envolvimento cutâneo e sistêmico. Os corticosteroides são eficazes no tratamento de sintomas cutâneos na maioria dos pacientes com VU, entretanto, a sua administração em longo prazo pode levar a efeitos adversos potencialmente graves. A adição de agentes imunomoduladores ou imunossupressores muitas vezes permite a redução gradual dos corticosteroides e melhora a eficácia da terapia. Até o momento, não há nenhum consenso sobre qual a melhor medicação a ser utilizada e as recomendações de manejo se baseiam principalmente em relatos de casos e estudos retrospectivos<sup>2</sup>.

Em nosso caso, iniciamos um imunossupressor, acompanhamento conjunto com um endocrinologista, e após seis meses de acompanhamento a paciente teve remissão clínica dos sintomas, perdeu peso, não teve mais picos hipertensivos e voltou a fazer suas peças de artesanato que são a fonte de renda da sua família. No entanto, sabemos que o curso da VU pode ser duradouro e de difícil controle clínico.

O que devemos perguntar de imediato é o porquê da perda do valor de uma etapa tão crucial em nossa prática médica diária – o “olhar” em todas as suas dimensões.

Quando eu vejo casos clínicos assim me vem em mente uma das pinturas que mais representam o nosso labor profissional, a pintura *The doctor* (1887, The Tate Britain, Londres) do pintor britânico Samuel Luke Fildes (1843-1927), que é frequentemente utilizada em quase todos os contextos da nossa cultura contemporânea quando se consideram as qualidades ou deficiências da profissão médica.

A célebre obra retrata um médico em visita domiciliar. Ele demonstra assistir a um filho de um trabalhador empobrecido, a cama é improvisada por duas cadeiras juntas que servem como leito para a criança, o interior da casa é humilde e condizente com o *status* de um operário. A figura central é o imponente médico, olhando atentamente para o seu paciente, enquanto ao fundo o pai apoia a mão sobre os ombros de sua esposa que está em posição de súplica ou oração. O uso hábil da luz e da perspectiva por Fildes se concentra no olhar do médico para o seu paciente. Outro detalhe são alguns dos apetrechos utilizados pelo médico na sua vigília. Há um pilão, um copo e uma colher sugerindo que ele pode ter feito uma poção ou cataplasma para aplicar na criança doente, mas nenhuma evidência de equipamentos co-

mumente usados na época em que o quadro foi pintado, como um estetoscópio ou um termômetro. É provável que, nesta altura, um médico já tivesse adotado as práticas da biomedicina, que exigiam provas quantitativas e mensuráveis, em vez de se basearem na observação e no julgamento qualitativos<sup>3</sup>.

A pintura nos leva a refletir sobre o exercício atual da profissão médica. Na verdade, a essência é a representação da qualidade da “centralidade no paciente”, uma característica essencial da relação médico-paciente contemporânea e uma consideração importante para todos os médicos.

Muito tempo já se passou desde que o artista deu vida ao quadro, mas as fortes expressões que a obra transmite a respeito da relação médico-paciente são capazes de resgatar esse sentimento profundo que persiste entre os seres humanos na busca da cura de uma doença. A obra foi criada dentro de um contexto médico-social totalmente diverso de hoje, mas a conjunção do ideal de curar e da ânsia de ser curado é algo perene que vence o tempo e as mudanças externas. Assim sendo, essa obra também é perene em significados.



**The Doctor** (1887, The Tate Britain, Londres), de Samuel Luke Fildes (1843-1927)

Em seu livro “O Médico”, o escritor e pensador Rubem Alves (1933-2014) se inspirou na tela *The Doctor* para escrever essa pequena-grande obra na qual afirma: “Amei esse quadro a primeira vez que o vi, sem entender. Talvez ele seja a razão por que, quando jovem, por muitos anos, sonhei ser médico. Amei a beleza da imagem de um homem solitário, em luta contra a morte. Diante da morte todos somos solitários. Amamos o médico não pelo seu saber, não pelo seu poder, mas pela solidariedade humana que se revela na sua espera meditativa. E todos os seus fracassos (pois não estão, todos eles, condenados a perder a última batalha?) serão perdoados se, no nosso desamparo, percebermos que ele, silenciosamente, permanece e medita, junto conosco”<sup>4</sup>.

Nos dias atuais, a classe médica, sempre sob pressão e com a necessidade de trabalhar à exaustão a fim de obter remuneração condigna, pode estar se esquecendo da importância da beleza do olhar representado por Filds e da necessidade de, como aduz Rubem Alves, permanecer, na melhor concepção da palavra, junto ao paciente em seu desamparo.

## Referências

1. Moore J. What Sir Luke Fildes' 1887 painting *The Doctor* can teach us about the practice of medicine today. *British Journal of General Practice*. 2008 Mar 1;58(548):210-3.
2. Marzano AV, Maronese CA, Genovese G, Ferrucci S, Moltrasio C, Asero R, et al. Urticarial vasculitis: Clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Apr;149(4):1137-49.
3. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2019 Feb 1;143(2):458-66.
4. Alves R. *O médico*. Campinas: Papyrus Editora; 2012.

---

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

**Bruno Emanuel Carvalho Oliveira**

Instituto de Alergia de Natal - Natal, RN, Brasil.

## Imunoterapia com alérgenos fúngicos. Podemos considerá-la como medicina de precisão?

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):283-4.  
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20240045>

Prezado Editor,

Atualmente, as ciências da saúde buscam o caminho da medicina de precisão, que se caracteriza por individualizar o tratamento para cada paciente, respeitando suas peculiaridades genóticas, fisiopatológicas e ambientais. A imunoterapia com alérgenos é uma das terapias atuais onde a efetivação da medicina de precisão se torna mais exequível.

Com a melhoria dos extratos alergênicos, conseguimos hoje realizar o diagnóstico e a imunoterapia com maior efetividade. Sabemos que a imunoterapia com alérgenos depende de um diagnóstico preciso da hipersensibilidade mediada por IgE para assegurar a especificidade do tratamento, assim como de um extrato que contenha precisamente os alérgenos aos quais o paciente é sensível.

Portanto, depende da relevância do alérgeno utilizado na imunoterapia. Por exemplo, de que adianta realizarmos um diagnóstico preciso da hipersensibilidade a antígenos de pelos de cão e iniciarmos uma imunoterapia com extrato contendo alérgenos precisos e específicos, se o paciente não tem exposição a esses animais? A relevância é um fator fundamental para a boa prática da imunoterapia.

Assim sendo, indagamos: será que podemos falar em medicina de precisão quando indicamos imunoterapia com alérgenos de fungos?

Desta forma, discorramos sobre o extrato, a hipersensibilidade e a relevância desta terapêutica. Quando trabalhamos com culturas para o crescimento de fungos, sabemos que o tipo de proteína expressa pelo fungo está diretamente relacionado ao meio de cultura utilizado para o crescimento e ao tempo de extração do fungo<sup>1</sup>. Por exemplo, um mesmo *Aspergillus spp.* cultivado em meio de Fava-Neto e extraído após 30 dias de cultivo expressará proteínas diferentes das expressas pelo mesmo fungo cultivado em outro meio de cultura e extraído após 40 dias de cultivo. Como os alérgenos do fungo são de constituição proteica ou peptídica, o meio de cultura e o período de cultivo influenciarão diretamente no tipo de alérgenos presentes no extrato<sup>1</sup>. Isso se torna significativo

quando utilizamos extratos não tão precisos, como extratos do gênero do fungo, por exemplo, *Aspergillus spp.*, em vez de seus alérgenos isolados e purificados. Além disso, não apenas os esporos podem ser alergênicos, mas também fragmentos de hifas que expõem diferentes proteínas. Assim sendo, se utilizarmos extratos fúngicos para o diagnóstico, produzidos em meios de cultura ou tempos de cultivo diferentes daqueles utilizados na imunoterapia, poderemos ter uma discordância entre a hipersensibilidade diagnosticada e o extrato utilizado na imunoterapia.

Outro problema relacionado aos extratos fúngicos é a concentração endógena de enzimas proteolíticas, que diminuem a vida útil dos alérgenos. Devido a isso, os extratos fúngicos têm uma meia-vida significativamente menor do que outros extratos, como os de pólen e ácaros.

O número de diferentes espécies de fungos no planeta é estimado entre 1 e 1,5 milhões, e apenas aproximadamente 80.000 foram descritas. O número de fungos que são considerados fontes de alérgenos é de 112 espécies. Aproximadamente 80 espécies de fungos foram relacionadas à alergia respiratória. Considera-se que os gêneros *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* e *Aspergillus* sejam os fungos hipersensibilizantes mais prevalentes<sup>2</sup>. Até 2017, o subcomitê da *International Union of Immunological Societies (IUIS)*, que relaciona os alérgenos internacionalmente a um banco de dados, catalogou um total de 28 gêneros de fungos como fonte para 107 alérgenos<sup>2</sup>.

A padronização de extratos fúngicos é fundamental para a efetividade e eficiência da imunoterapia e do diagnóstico em alergia. A padronização de extratos para fungos é um fator limitante; o único extrato padronizado disponível é o de *Alternaria alternata*. Seu uso na imunoterapia com alérgenos para pacientes asmáticos ou com rinite hipersensível a esse fungo é o que tem mais estudos publicados, confirmando sua eficácia e segurança. Outros extratos de fungos, como *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum* e *Penicillium notatum*, não têm as mesmas evidências devido à baixa padronização e à escassez de estudos<sup>3</sup>.

A imunoterapia com extratos fúngicos não é recomendada para crianças pela Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) devido à falta de evidências sobre sua eficácia e segurança<sup>4</sup>. Por outro lado, a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) sugere que a imunoterapia com extratos fúngicos pode ser eficaz. Consensos internacionais sobre imunoterapia consideram a possibilidade de realizar imunoterapia para fungos, mas apenas com extratos padronizados<sup>5</sup>.

Sabemos que os fungos e suas micotoxinas podem estimular a formação de imunocomplexos (como em casos de pneumonites) e não podemos descartar a possibilidade de que a imunoterapia com extratos fúngicos possa desencadeá-los<sup>6</sup>.

Quando falamos de relevância, o risco de indicar uma imunoterapia que não aborde adequadamente o problema do paciente torna-se considerável. Mesmo que o diagnóstico de hipersensibilidade do tipo I seja preciso e o extrato padronizado, se a exposição ao fungo for irrelevante, a imunoterapia não deve ser indicada. Isso é muito provável de ocorrer, pois, se não tivermos certeza de qual fungo o paciente está exposto de forma relevante, a imunoterapia com extratos fúngicos torna-se imprecisa e inapropriada. O paciente pode ser exposto a diferentes fungos em ambientes externos e internos, além daqueles eventualmente positivados no teste de puntura. Dependendo da região, podemos ter exposição a fungos de gêneros e espécies diferentes daqueles utilizados nos testes de puntura, levando a uma dissociação entre o diagnóstico de hipersensibilidade e a relevância da exposição.

A imunoterapia com alérgenos fúngicos apresenta muitas variáveis significativas, relacionadas ao tipo de alérgeno expresso no extrato, que impactam tanto no diagnóstico quanto na terapêutica; à relevância da real exposição do paciente em seu ambiente; e, principalmente, à sua segurança. Acreditamos que ainda exista muita imprecisão quando se trata de imunoterapia com alérgenos fúngicos.

## Referências

1. Qin Wang, Chao Zhong, Han Xiao. Genetic Engineering of Filamentous Fungi for Efficient Protein Expression and Secretion. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:8:293.
2. Pineda F. The future of immunotherapy with individual allergens: Immunotherapy with fungi. *Allergol Immunopathol.* 2017;45(Suppl 1):36-8.
3. Nelson HS. Allergy immunotherapy for allergic fungal respiratory diseases. *Review Allergy Asthma Proc.* 2023 Nov 1;44(6):395-401.
4. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Sep;136(3):556-68.
5. Calderon MA, Demoly P, Casale T, Akdis CA, Bachert C, Bewick M, et al. Allergy immunotherapy across the life cycle to promote active and healthy ageing: from research to policies: An AIRWAYS Integrated Care Pathways (ICPs) programme item (Action Plan B3 of the European Innovation Partnership on active and healthy ageing) and the Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD), a World Health Organization GARD research demonstration project. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:41.
6. Greenhaw B, deShazo RD, Arnold J, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 Nov;107(5):432-6.

---

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

### **Maurício Domingues Ferreira**

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, Ambulatório das Manifestações Dermatológicas das Imunodeficiências Primárias do Departamento de Dermatologia - São Paulo, SP, Brasil.

### **Paulo Eduardo Silva Belluco**

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

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

Como sócio, você terá inúmeros benefícios. Veja alguns:



O nome e endereço na área "Procure seu Especialista"

---



Descontos no Congresso Brasileiro e nos eventos promovidos pela ASBAI

---



Afiliação à World Allergy Organization (WAO)

---



Acesso à Universidade ASBAI (Educação Médica Continuada Online)

---



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

---

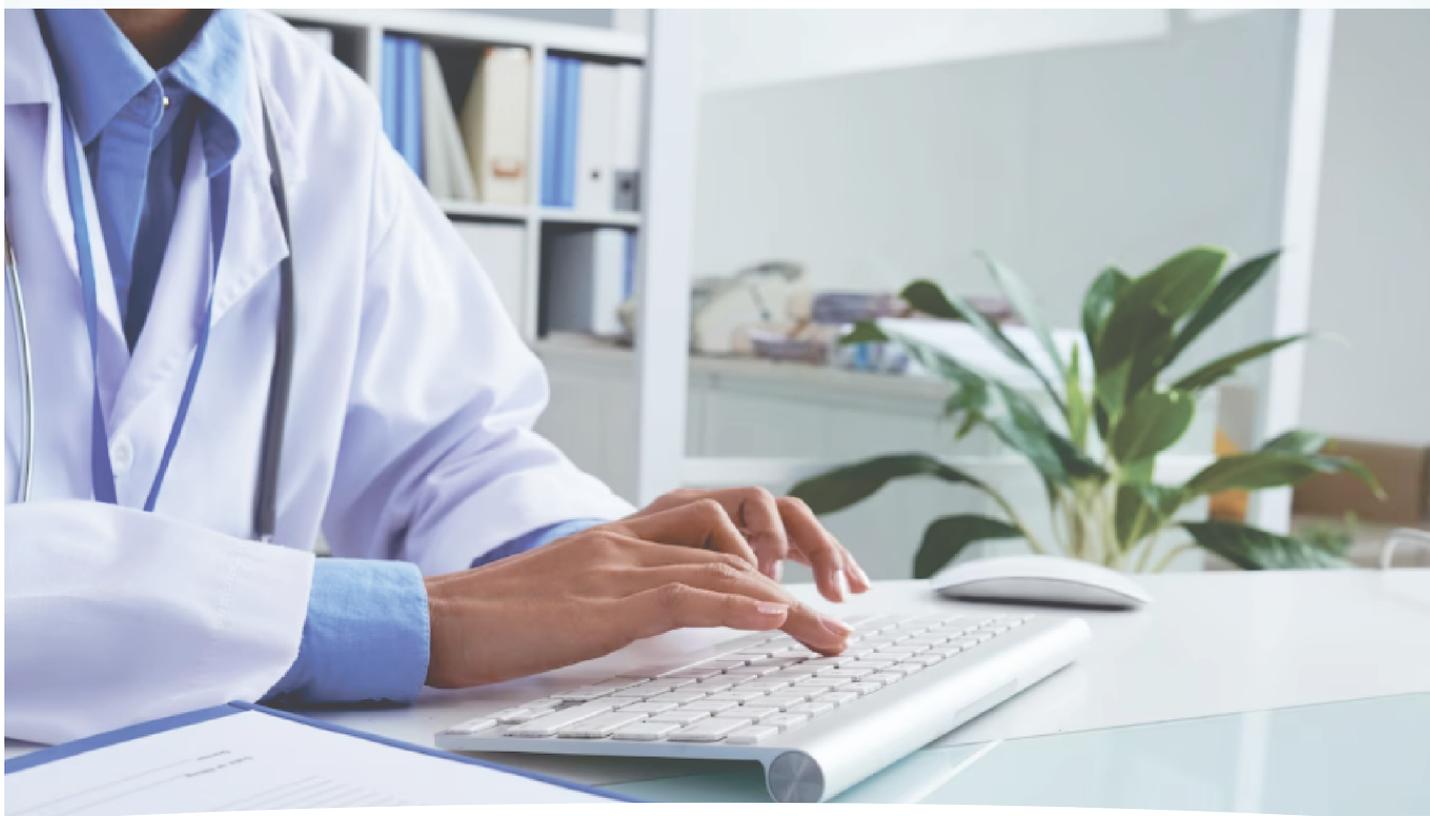


Receber boletins informativos impressos e eletrônicos

---

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

# Informação, serviços e atualização para o profissional da área de **ALERGIA e IMUNOLOGIA**



Acesse

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





**ASBAI**

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

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