

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

ASBAI – Associação Brasileira
de Alergia e Imunologia

SLaai – Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología

Volume 9 • Número 2 • Abril-Junho 2025

9/2

■ EDITORIAL

O pediatra e a hesitação vacinal

■ ARTIGOS ESPECIAIS

Reações de hipersensibilidade a vacinas e imunização de pacientes com asma: recomendações conjuntas da ASBAI e da SBIIm

Vacinação em pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de imunossuppressores ou imunobiológicos: recomendações conjuntas da ASBAI e da SBIIm

■ ARTIGOS DE REVISÃO

Avanços no tratamento da BOS pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas

Tosse crônica e síndrome de hipersensibilidade à tosse

Imunobiológicos em doenças alérgicas – desafios e novos rumos

Queda da cobertura vacinal no Brasil: causas, consequências e estratégias de enfrentamento

Spray nasal de adrenalina no tratamento de reações alérgicas de tipo I graves

■ ARTIGO ORIGINAL

Análise da cobertura vacinal contra poliomielite no contexto do movimento antivacina e do início da pandemia de COVID-19, no município de Piracicaba em comparação com o Brasil

■ COMUNICAÇÕES CLÍNICAS E EXPERIMENTAIS

Rinossinusite fúngica alérgica

Recurrent septicemia in secondary immunodeficiency induced by nasal steroid abuse

Why should physicians value sexual issues in patients with atopic dermatitis?

■ CARTA AO EITOR

Células T de memória residentes nos tecidos: papel e impacto na dermatite de contato alérgica



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Associe-se à ASBAI

E usufrua das seguintes vantagens:



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

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



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



Afiliação à World Allergy Organization (WAO).



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



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



Receber boletins informativos.



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

Defesa coletiva dos interesses e direitos da especialidade.

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

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



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Abril-Junho 2025

Volume 9, Número 2

Editorial / Editorial

- O pediatra e a hesitação vacinal 119
The pediatrician and vaccine hesitancy
ISABELLA BALLALAI

Artigos Especiais / Special Articles

- Reações de hipersensibilidade a vacinas e imunização de pacientes com asma:
recomendações conjuntas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
e da Sociedade Brasileira de Imunizações 122
*Hypersensitivity reactions to vaccines and immunization in patients with asthma: joint recommendations
of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Immunization Society*
ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO, CLAUDIA FRANÇA CAVALCANTE VALENTE,
EKATERINI SIMÕES GOUDORIS, ANETE SEVCIOVIC GRUMACH, FÁTIMA RODRIGUES FERNANDES,
CLAUDIA LEIKO YONEKURA ANAGUSKO, CLARISSA MORAIS BUSSATO GERHARDT, GISELE FEITOSA ZUVANOV CASADO,
ANGELICA VARELA RONDON, MONICA ARAUJO ÁLVARES SILVA, RONNEY CORRÊA MENDES,
ANTONIO PAULO COSTA PENIDO, LORENA DE CASTRO DINIZ, BIANCA NOLETO AYRES GUIMARÃES,
ANA PAULA NEVES BURIAN, RENATO DE ÁVILA KFOURI, MÔNICA LEVI, FABIO CHIGRES KUSCHNIR
- Vacinação em pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de imunossuppressores ou
imunobiológicos: recomendações conjuntas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
e da Sociedade Brasileira de Imunizações 147
*Vaccination in patients with inborn errors of immunity or receiving immunosuppressive
or biologic therapy: joint recommendations of the Brazilian Association of Allergy and Immunology
and the Brazilian Immunization Society*
CLAUDIA FRANÇA CAVALCANTE VALENTE, ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO,
EKATERINI SIMÕES GOUDORIS, ANETE SEVCIOVIC GRUMACH, FÁTIMA RODRIGUES FERNANDES,
CLAUDIA LEIKO YONEKURA ANAGUSKO, CLARISSA MORAIS BUSSATO GERHARDT,
GISELE FEITOSA ZUVANOV CASADO, ANGELICA VARELA RONDON, MONICA ARAUJO ÁLVARES SILVA,
RONNEY CORRÊA MENDES, ANTONIO PAULO COSTA PENIDO, LORENA DE CASTRO DINIZ,
BIANCA NOLETO AYRES GUIMARÃES, ANA PAULA NEVES BURIAN, RENATO DE ÁVILA KFOURI,
FABIO CHIGRES KUSCHNIR, MÔNICA LEVI

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

Artigos de Revisão / Review Articles

Avanços no tratamento da Síndrome da Bronquiolite Obliterante pós-transplante de células-tronco hematopoéticas - uma revisão de escopo 169	169
<i>Advances in the treatment of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a scoping review</i>	
GABRIELA SPESSATTO, ISABELA GRAZIA DE CAMPOS, GUILHERME DA SILVA MARTINS, BRUNO HERNANDES DAVID JOÃO, JULIANA GONÇALVES PRIMON, THALITA GONÇALVES PICCIANI, HERBERTO JOSÉ CHONG-NETO, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO-FILHO, DÉBORA CARLA CHONG-SILVA	
Tosse crônica e síndrome de hipersensibilidade à tosse 187	187
<i>Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome</i>	
ROSANA CÂMARA AGONDI	
Imunobiológicos em doenças alérgicas – desafios e novos rumos 196	196
<i>Biologics in allergic diseases – challenges and new directions</i>	
SERGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR, NORMA DE PAULA M. RUBINI, FILIPE WANICK SARINHO, ALDO JOSÉ FERNANDES COSTA, EDUARDO COSTA SILVA, FABRÍCIO PRADO MONTEIRO, MARTA DE FÁTIMA RODRIGUES DA CUNHA GUIDACCI, MARTTI ANTON ANTILA, EKATERINI SIMÕES GOUDORIS, FABIO CHIGRES KUSCHNIR, JOÃO NEGREIROS TEBYRIÇA, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO-FILHO	
Queda da cobertura vacinal no Brasil: causas, consequências e estratégias de enfrentamento 216	216
<i>Decreasing vaccination coverage in Brazil: causes, impacts, and intervention strategies</i>	
DENISE SALOTTI AUGUSTO PIZANI, MÁRCIO ANTÔNIO FRANCISCO DEARO, ALINE FERREIRA DE OLIVEIRA PEREIRA	
Spray nasal de adrenalina no tratamento de reações alérgicas de tipo I graves 227	227
<i>Epinephrine nasal spray in the treatment of severe type I hypersensitivity reactions</i>	
FABIANA ANDRADE NUNES OLIVEIRA, FAUSTO YOSHIO MATSUMOTO, MARILYN URRUTIA-PEREIRA, DIRCEU SOLÉ	

Artigo Original /Original Article

Análise da cobertura vacinal contra poliomielite no contexto do movimento antivacina e do início da pandemia de COVID-19, no município de Piracicaba em comparação com o Brasil 235	235
<i>Analysis of polio vaccination coverage in the context of the anti-vaccine movement and the onset of the COVID-19 pandemic in the municipality of Piracicaba compared to Brazil</i>	
BEATRIZ CAROLINE CÂMARA, TALITA BONATO DE ALMEIDA	

Comunicação Clínica e Experimental / Clinical and Experimental Communication

Rinossinusite fúngica alérgica – série de casos e revisão da literatura 242	242
<i>Allergic fungal rhinosinusitis – case series and literature review</i>	
DANIELA DE ABREU E SILVA MARTINEZ, PRISCILA NOVAES FERRAILOLO, FABIANA CHAGAS DA-CRUZ, LUCAS ABREU ARANTES, MARIA LUIZA OLIVA ALONSO, SOLANGE OLIVEIRA RODRIGUES VALLE, SERGIO DUARTE DORTAS-JUNIOR	

Comunicações Clínicas e Experimentais / *Clinical and Experimental Communications*

Recurrent septicemia in secondary immunodeficiency induced by nasal steroid abuse	247
<i>Sepse recorrente induzida por abuso de corticoide nasal em paciente com imunodeficiência secundária</i>	
BRUNA GIAVINA-BIANCHI, ADRIANA PITCHON, ANDRÉ LUIZ OLIVEIRA FEODRIPPE, PEDRO GIAVINA-BIANCHI	
Why should physicians value sexual issues in patients with atopic dermatitis?	252
<i>Por que os médicos devem valorizar as questões sexuais em pacientes com dermatite atópica?</i>	
ALINE LOPES BRESSA, NATALIA TORRES TRONCOSO, PRISCILLA FILIPPO A. M. SANTOS, SUELI CARNEIRO	
Células T de memória residentes nos tecidos: papel e impacto na dermatite de contato alérgica	256
<i>The role and impact of tissue-resident memory T cells in allergic contact dermatitis</i>	
BRUNO EMANUEL CARVALHO OLIVEIRA	



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Diretoria da ASBAI

Biênio 2025/2026

Presidente

Fátima Rodrigues Fernandes (SP)

1ª Vice-Presidente

Eduardo Magalhães de Souza Lima (MG)

2º Vice-Presidente

Herberto José Chong Neto (PR)

Diretor Secretário

Marcelo Vívoló Aun (SP)

Diretora Secretária Adjunta

Marisa Rosimeire Ribeiro (SP)

Diretora Financeira

Lucila Camargo Lopes de Oliveira (SP)

Diretora Financeira Adjunta

Adriana Teixeira Rodrigues (SP)

Diretor Científico

Gustavo Falbo Wandalsen (SP)

Diretora Científica Adjunta

Maria Elisa Bertocco Andrade (SP)

Diretor de Pesquisa

Dirceu Solé (SP)

Diretora de Pesquisa Adjunta

Mara Morelo Rocha Felix (RJ)

Diretor de Comunicação e Divulgação

Eli Mansur (SP)

Diretora de Educação Médica a Distância

Solange Oliveira Rodrigues Valle (RJ)

Diretora de Educação Médica a Distância Adjunta

Valéria Soraya de Farias Sales (RN)

Diretor de Integração Nacional

Pedro Giavina-Bianchi Júnior (SP)

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Antonio Carlos Bilo (MS)

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)

Editores dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia - AAAI

Pedro Giavina-Bianchi Júnior (SP)

Ekaterini Simões Goudouris (RJ)

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 Dorts 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)



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Editores da Revista

Pedro Giavina-Bianchi

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

Ekaterini Simões Goudouris

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

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 Kuschner

Univ. 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

Immunoallergy Department, CUF Descobertas Hospital, Lisboa, Portugal

Mario Sanches Borges

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Miguel Blanca

Allergy Service, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Espanha

Riccardo Asero

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

Ruby Pawankar

Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japão

Victória Cardona

ARADyAL Research Network, Espanha



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Conselho Editorial

Alexandra Santos

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

Alfeu Tavares França

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

Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil

Anete Sevciovic Grumach

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

Antonio Abilio Motta

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

Antônio Carlos Pastorino

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

Ataualpa Pereira dos Reis

Belo Horizonte, MG, Brasil

Carlos Nunes

Algarve Immunoallergy Center, Portimão, Portugal

Edécio Cunha Neto

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

Eduardo Costa de Freitas Silva

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

Eli Mansour

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

Eliana Cristina Toledo

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

Emília Faria

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

Faradiba Sarquis Serpa

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

Fátima Rodrigues Fernandes

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

Flávio Sano

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

Hector Badellino

Regional Eastern Clinic, San Francisco, Córdoba, Argentina

Inês Cristina Camelo-Nunes

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

Javier 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

Luís Delgado

Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Luís Felipe Chiaverini Ensina

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

Marcelo Vivolo Aun

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

Márcia Carvalho Mallozi

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

Maria Gabriela Canto Diez

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

Maria Letícia Freitas Silva Chavarria

Goânia, GO, Brasil

Mário Geller

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

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

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

Nelson Augusto Rosário Filho

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

Neusa Falbo Wandalsen

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

Paulo Ferreira Lima

Florianópolis, SC, Brasil

Renata Rodrigues Cocco

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

Ricardo Cardona

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

Ricardo Sorensen

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

Rosana Câmara Agondi

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

Sandra N. Gonzalez

Hospital Juárez de México, México

Solange Oliveira Rodrigues Valle

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

Todor Miroslavov Popov

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

Valeria Soraya de Farias Sales

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

Veridiana Aun Rufino Pereira

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

Wilma Carvalho Neves Forte

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



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2025-2026

Departamentos Científicos

* Coordenadores(as), § Vice-coordenadores(as)

Alergia a Drogas

Maria Inês Perelló Lopes Ferreira *
Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha §
André Luiz Oliveira Feodrippe
Beni Morgenstern
Diogo Costa Lacerda
Fernanda Casares Marcelino
Laila Sabino Garro
Mara Morelo Rocha Felix
Maria Fernanda Malaman
Nathalia Mota Gomes de Almeida
Tânia Maria Tavares Gonçalves

Alergia Alimentar

Jackeline Motta Franco *
Germana Pimentel Stefani §
Ana Paula Beltran Moschione Castro
Ariana Campos Yang
Fabiane Pomieciniski Frota
Ingrid Pimentel Cunha Magalhães Souza Lima
José Carlison Santos de Oliveira
José Luiz de Magalhães Rios
Lucila Camargo Lopes de Oliveira
Natalia Rocha do Amaral Estanislau
Renata Rodrigues Cocco
Valéria Botan Gonçalves

Alergia na Infância e Adolescência

Bruno Acatauassu Paes Barreto *
Antonio Carlos Pastorino §
Braian Lucas Aguiar Sousa
Cristine Secco Rosário
Décio Medeiros Peixoto
Érica Azevedo de Oliveira Costa Jordão
José Roberto Mendes Pegler
Joseane Chiabai
Maria Eduarda Pontes Cunha de Castro
Neusa Falbo Wandalsen

Alergia Ocular

Leda das Neves Almeida Sandrin *
Mariana Senff de Andrade §
Debora Nakatani Lopes
Elizabeth Maria Mercer Mourão
Fátima Pontes Botelho
Kimble Teixeira Fonseca Matos
Maria Claudia Pozzebon Tacco Schulz
Rosa Cristina Oliveira Gaia Duarte

Anafilaxia

Marisa Rosimeire Ribeiro *
Fabiana Andrade Nunes §
Albertina Varandas Capelo
Alex Eustáquio de Lacerda
Alexandra Sayuri Watanabe
Ana Carolina D' Onofrio e Silva
Chayanne Andrade de Araújo
Elaine Gagete Miranda da Silva
Luana Cézar Melquiades de Medeiros
Mario Geller
Nathalia Coelho Portilho Kelmann
Renata Neiva Parrode Bittar

Angioedema Hereditário

Anete Sevciovic Grumach *
Eli Mansur §
Caroline Rosa Emergente Coutinho
Clarissa Lúcia Tenório Soares Vieira Tavares
Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos
Fernanda Leonel Nunes
Iramirton Figueredo Moreira
Jane da Silva
José Eduardo Seneda Lemos
Mariana Paes Leme Ferriani
Nyla Thyara Melo Lobão Fragnan

Asma

Herberto José Chong Neto *
Adelmir de Souza Machado §
Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho
Eduardo Costa de Freitas Silva
Faradiba Sarquis Serpa
Grazielly de Fátima Pereira Campos
Gustavo Falbo Wandalsen
José Ângelo Rizzo
José Elabras Filho
Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr.

Dermatite Atópica

Márcia Carvalho Mallozi *
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro §
Cláudia Soído Falcão do Amaral
Danielle Kiertzman Harari
Dayanne Mota Veloso Bruscky
Eliane Miranda da Silva
Evandro Alves do Prado
Mario Cezar Pires
Paula Bley Strachman
Roberto de Souza Lima

Dermatite de Contato

Eliana Cristina Toledo *
Kleiser Aparecida Pereira Mendes §
Adriana Teixeira Rodrigues
Anne Rose Leopoldina Wiederkehr Bau
Claudia dos Santos Dutra Bernhardt
Cristina Worm Weber
Melissa Thiesen Tumelero
Octavio Grecco
Paulo Eduardo Silva Belluco
Vanessa Ambrósio

Erros Inatos Da Imunidade

Ekaterini Simões Goudouris *
Carolina Sanchez Aranda §
Adriana Azoubel Antunes
Alex Isidoro Ferreira Prado
Ana Carla Augusto Moura Falcão
Carolina Cardoso de Mello Prando
Cristina Maria Kokron
Fabiola Scancetti Tavares
Fernanda Pinto Mariz
Gesmar Rodrigues Silva Segundo
Helena Fleck Velasco
Irma Cecília Douglas Paes Barreto
Luciana Araújo Oliveira Cunha
Maria Luiza Oliva Alonso
Mariana de Gouveia Pereira Pimentel
Mayra de Barros Dorna
Regina Sumiko Watanabe Di Gesu

Imunizações

Cláudia França Cavalcante Valente *
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho §
Angélica Varela Rondon
Antônio Paulo Costa Penido
Bianca Noleto Ayres Guimarães
Claudia Leiko Yonekura Anagusko
Clarissa Moraes Busatto Gerhardt
Gisele Feitosa Zuvanov Casado
Lorena de Castro Diniz
Mônica de Araújo Álvares Da Silva
Ronney Correa Mendes

Imunobiológicos

Marcelo Vivolo Aun *
Sergio Duarte DORTAS Junior §
Aldo José Fernandes da Costa
Fabricio Prado Monteiro
Filipe Wanick Sarinho
João Negreiros Tebyriçá
Marta de Fatima Rodrigues da Cunha
Guidacci
Martti Anton Antila
Nelson Augusto Rosário Filho
Norma de Paula Motta Rubini

Imunossenescência

José Laerte Boechat Morandi *
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros §
Bruna Gehlen
Dewton de Moraes Vasconcelos
Giordana Portela Lima
Irina Ewers
Magna Adaci de Quadros Coelho
Maria Elisa Bertocco Andrade
Roberto Magalhães de Souza Lima
Valéria Soraya de Farias Sales

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

Biênio 2025-2026

Departamentos Científicos

* Coordenadores(as), § Vice-coordenadores(as)

Imunoterapia

Veridiana Aun Rufino Pereira *
Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira §
Fernando Monteiro Aarestrup
Clóvis Eduardo Santos Galvão
Ernesto Akio Taketomi
Gil Bardini Alves
Izabella Cordeiro Freire Saad Rached
Marcos Reis Gonçalves
Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara

Rinite

Fausto Yoshio Matsumoto *
Maria Cândida Faria Varanda Rizzo §
Danilo Gois Gonçalves
Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Isabella Diniz Braga Pimentel
João Ferreira Mello Jr.
João Vianney Brito de Oliveira
Maria Letícia Freitas Silva Chavarria
Simone Valladão Curi

Urticária

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

Comissões Estatutárias

* Coordenadores(as), § Vice-coordenadores(as)

**Comissão de Ensino e
Credenciamento de Serviços**

Herberto Jose Chong Neto *
Carolina Sanchez Aranda §
Albertina Varandas Capelo
Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca
Maria do Socorro Viana Silva de Sá
Mariana Paes Leme Ferriani
Monica Soares de Souza
Olga Akiko Takano
Roberto Magalhães de Souza Lima
Rosana Câmara Agondi
Valéria Botan Gonçalves

**Comissão de Estatuto,
Regulamentos e Normas**

Eduardo Magalhães de Souza Lima *
Norma de Paula Mota Rubini §
Adriana Aragão Craveiro Leite
Antônio Carlos Bilo
Dirceu Solé
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Fátima Rodrigues Fernandes
Herberto José Chong Neto
José Carlos Perini

**Comissão de Honorários e
Exercício Profissional**

Paula Wanderley Martin *
Magna Patrícia Saiter Coutinho §
Cláudia Rosa e Silva
Maria das Graças Martins Macias
Nádia de Melo Betti
Sandra Lopes de Santana Silva
Waldemir da Cunha Antunes Neto

Ligas Acadêmicas

Sergio Duarte Dortas Junior *
Carolina Tavares de Alcântara
Fabrício Prado Monteiro
Gil Bardini Alves
Guilherme Gomes Azizi
Melissa Thiessen Tumelero
Natasha Rebouças Ferraroni
Rossy Moreira Bastos Júnior

**Comissão de Ética, Defesa
Profissional e Conformidade**

Antonio Carlos Bilo *
Marisa Lages Ribeiro §
Fátima Rodrigues Fernandes
Eduardo Magalhães de Souza Lima
Herberto José Chong Neto
Gustavo Falbo Wandalsen
Dirceu Solé
Waldemir da Cunha Antunes Neto
Celso Taques Saldanha
Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu

Comissão de Título de Especialista

Márcia Carvalho Mallozi *
Antonio Carlos Pastorino §
Adriana Azoubel Antunes
Albertina Varandas Capelo
Ekaterini Simões Goudouris
Maria Elisa Bertocco Andrade
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros
Régis de Albuquerque Campos
Sergio Duarte Dortas Junior



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Departamentos Científicos e Comissões

Biênio 2025-2026

Comissões Especiais

* Coordenadores(as), § Vice-coordenadores(as)

Alérgenos e Provas Diagnósticas

Clóvis Eduardo Santos Galvão *
Pérsio Roxo Júnior §
Bárbara Gonçalves da Silva
Cinthya Covessi Thom de Souza
Ernesto Akio Taketomi
Keity Souza Santos
Laura Maria Lacerda de Araújo
Luisa Karla de Paula Arruda
Priscila Megumi Takejima
Stella Arruda Miranda

Jovem Especialista

Filipe Wanick Sarinho *
Renato Leão Praxedes Araújo §
Alanna Batalha Pereira Araújo Costa
Beatriz Costa Todt
Larissa Pincerato Mastelaro Vigeta
Liane Leão de Santana
Maria Gabriela Viana de Sá
Mariana Lima Fernandes Area Leão
Paula Natassya Barbosa Argolo de Freitas
Vinicius Pereira Barbosa Almeida

Tecnologia, Inovação e IA

Chayanne Andrade de Araújo *
Anna Clara Pereira Rabha §
Alex Eustáquio de Lacerda
Braian Lucas Aguiar Sousa
Ekaterini Simões Goudouris
Eli Mansur
Joice Machado
Marina França de Paula Santos
Marina Mayumi Vendrame Takao
Renata Caetano Kuschnir
Willian Cabral de Miranda

Assuntos Comunitários

Maria de Fátima Epaminondas Emerson *
Andrea Pescadinha Emery Carvalho §
Fernanda Lugão Campinhos
Germana Pimentel Stefani
Ingrid Pimentel Cunha Magalhães Souza Lima
Marly Marques da Rocha
Manuela Rodrigues Coimbra
Nelson Guilherme Bastos Cordeiro
Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos
Regina Sumiko Watanabe Di Gesu
Rosa Maria Maranhão Casado
Rossy Moreira Bastos Junior
Wilma Carvalho Neves Forte

Políticas de Saúde

Faradiba Sarquis Serpa *
Joseane Chiabai §
Eduardo Costa de Freitas Silva
José Carlison Santos de Oliveira
Marilyn Nilda Esther Urrutia Pereira
Marta de Fátima Rodrigues da C. Guidacci
Norma de Paula Motta Rubini
Yara Arruda Marques Figueredo Mello

Biodiversidade, Poluição, Clima

Marilyn Nilda Esther Urrutia Pereira *
Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara §
Celso Taques Saldanha
Edna Cláudia Mendes Barbosa
Luciana Varanda Rizzo
Marcelo de Paula Corrêa
Nádia de Melo Betti
Raphael Coelho Figueredo

Saúde e Espiritualidade

Valéria Soraya de Farias Sales *
Maria Elisa Bertocco Andrade §
Dirceu Solé
José Laerte Júnior Boechat Morandi
Marcelo Jeferson Zella
Rosana Câmara Agondi
Simone Leite Diniz



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

Agradecimento aos Revisores dos AAI – volume 8 (2024)

Os Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia agradecem aos profissionais que atuaram como revisores em 2024, contribuindo com seu tempo, esforço e a análise dos manuscritos enviados para garantir a qualidade dos trabalhos publicados no periódico científico oficial da ASBAI e SLaaI:

Braian Lucas Aguiar Sousa

Dirceu Solé

Ekaterini Simões Goudouris

Eli Mansour

Fernando Aarestrup

Gustavo Falbo Wandalsen

Herberto José Chong Neto

Lucila Camargo Lopes de Oliveira

Mara Giavina-Bianchi

Mara Morelo Rocha Felix

Marcelo Vivolo Aun

Marisa R. Ribeiro

Nelson Augusto Rosario Filho

Pedro Giavina-Bianchi

Renata Rodrigues Cocco

Rosana Câmara Câmara Agondi

Normas de Publicação

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

INFORMAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

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

TIPOS DE ARTIGO

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

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

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

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

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

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

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

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

FORMATO E CONTEÚDO

FORMATO

Orientações gerais

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

Extensão e apresentação

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

Título e autores

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

Resumo e palavras-chave (descritores)

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

Contribuição dos autores

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

Agradecimentos

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

CONTEÚDO

Orientações sobre conteúdo de seções específicas

Resumos

Resumo em artigo original

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

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

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

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

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

Resumo em artigos de revisão

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

Resumo em relatos de casos

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

Resumo em artigos especiais

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

Texto

Texto de artigos originais

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

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

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

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

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

Texto de artigos de revisão

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

Texto de relato de caso

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

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

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

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

Texto de carta ao editor

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

Referências bibliográficas

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

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

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

Artigos em periódicos

a. De autores individuais

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

b. De autor corporativo

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

c. Volume com suplemento

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

d. Número com suplemento

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

e. Volume com parte

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

f. Número com parte

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

Livros ou outras monografias

a. Capítulo em livro

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

b. De autoria pessoal

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

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

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

d. Organização como autora e publicadora

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

f. Anais de conferência

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

Quando publicado em português:

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

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

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

h. Dissertações de tese

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

Material eletrônico

a. Artigo de revista eletrônica

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

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

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

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

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

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

d. Material da Internet

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

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

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

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

Tabelas

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

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

Legendas das figuras

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

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

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

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Consultar a Secretaria dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

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

O pediatra e a hesitação vacinal

The pediatrician and vaccine hesitancy

Isabella Ballalai¹

A evolução das coberturas vacinais no Brasil pode ser compreendida em três fases históricas distintas, fundamentais para enfrentar a hesitação vacinal¹. Essa análise deve considerar o papel das heurísticas e dos vieses cognitivos no processo de decisão, mecanismos que, ao longo da evolução humana, permitiram respostas rápidas a ameaças. No contexto da vacinação, tais mecanismos, mediados por emoções, podem tanto favorecer a adesão quanto alimentar a resistência².

A análise histórica das coberturas vacinais no Brasil revela padrões distintos de comportamento da população frente à imunização, que podem ser agrupados em três etapas principais.

Fase 1 – Alta confiança e engajamento (até meados da década de 1990): marcada por elevada percepção de risco das doenças imunopreveníveis e memória coletiva de epidemias, a vacinação era vista como dever cívico e ato de proteção coletiva. A adesão era espontânea, massiva e impulsionada por campanhas amplas, com forte credibilidade institucional.

Fase 2 – Manutenção com sinais de saturação (meados de 1990 a meados de 2013): a redução da incidência de várias doenças diminuiu a percep-

ção de risco, embora as coberturas se mantivessem elevadas. A motivação vacinal passou a depender de mobilização ativa e busca de faltosos, com a vacinação deixando de ser prioridade automática para alguns grupos.

Fase 3 – Declínio e emergência da hesitação (meados de 2015 em diante): caracterizada por queda sustentada nas coberturas, impulsionada por múltiplos fatores, incluindo baixa percepção de risco, erosão da confiança institucional, desinformação e barreiras de acesso. O comportamento vacinal tornou-se mais seletivo e vulnerável à influência de informações equivocadas. Portanto, a hesitação vacinal não se resume à desinformação (*fake news*), trata-se de um comportamento complexo.

Como está hoje a confiança da população brasileira nas vacinas?

No Brasil, o levantamento realizado no Estudo Quantitativo sobre Conscientização Vacinal, publicado em junho de 2024, mostra que a confiança da população brasileira nas vacinas ainda é majoritária, mas não unânime. Sete em cada dez entrevistados (72%) afirmam confiar nas vacinas, sendo que 33% confiam muito. Em contrapartida, 26% dizem confiar

1. Pediatra, presidente do Instituto Ciesa, diretora da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), membro do Comitê Consultivo Brasileiro de Imunizações (DPNI- MHO), membro do Comitê Consultivo Brasileiro de Emergências em Saúde Pública (DEMSP-MHO), presidente do Departamento Científico de Imunização da Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro (SOPERJ).

pouco, e 8% não confiam, revelando a persistência de uma parcela cética. Quanto à percepção de importância, o consenso é ainda mais forte: 90% consideram as vacinas importantes para a saúde pessoal, familiar e comunitária (57% “muito importantes”, e 33% “importantes”). Apenas 8% julgam as vacinas pouco ou nada importantes. O estudo também investigou sentimentos de insegurança. Mais de um quarto dos entrevistados (27%) já sentiu medo de se vacinar ou de levar uma criança/adolescente para vacinar, índice que reforça a necessidade de estratégias de acolhimento e comunicação empática. A confiança na segurança e eficácia das vacinas permanece alta. Oitenta por cento (80%) considera as vacinas seguras – 51% “muito seguras” e 29% “moderadamente seguras” –, enquanto apenas 19% têm opinião contrária. Já em relação à eficácia, 86% acredita que as vacinas funcionam na prevenção de doenças (58% “muito eficazes” e 28% “moderadamente eficazes”). Apenas 11% têm percepção negativa, classificando-as como pouco ou nada eficazes³.

Em síntese, os dados reforçam que a maioria da população valoriza a vacinação como instrumento essencial de saúde pública. No entanto, a presença de dúvidas, medos e resistência entre uma parte significativa dos brasileiros evidencia o desafio contínuo de fortalecer a confiança por meio de informação clara, acesso facilitado e comunicação baseada em empatia.

Somos “irracionais” por natureza e dependemos fortemente de influências afetivas na tomada de decisões em tempo real. A percepção de risco refere-se às crenças, atitudes, julgamentos e sentimentos das pessoas em relação ao risco. As pessoas avaliam subjetivamente a probabilidade e a gravidade de perigos potenciais em uma determinada situação⁴.

E como age o médico antivacinista? Ele costuma basear suas falas na ética da convicção, e não na da responsabilidade; utiliza sua autoridade profissional para validar informações distorcidas ou sem fundamento, o que transmite ao paciente uma falsa sensação de segurança; sua estratégia é frequentemente pautada na disseminação de dúvidas, mostrando-se aparentemente preocupado; para reforçar seu discurso, recorre a estudos já retratados ou de baixa qualidade, apresentados como “verdades escondidas” que ninguém teria coragem de revelar^{4,5}. No entanto, esse médico ignora princípios fundamentais de saúde pública, como a precaução

e a solidariedade, minimizando doenças graves ao afirmar que “a doença é leve” ou que “todos já tiveram e sobreviveram”. Sua comunicação é envolta em empatia percebida — ele escuta longamente, valida dúvidas e evita o confronto direto, o que o torna visto como humano, independente e corajoso. Além disso, utiliza uma linguagem emocional, acessível a leigos, contando histórias de relatos pessoais, crenças e experiências do paciente. Por fim, reforça a “autonomia individual” acima da saúde coletiva, confirmando e até fortalecendo as dúvidas trazidas pela família: “você está certo em questionar”⁴.

Diante desse cenário, cabe ao pediatra adotar uma postura estratégica com famílias hesitantes. Ao invés de desqualificar o discurso antivacinista de forma direta, o profissional deve escutar ativamente, demonstrar empatia genuína e, a partir disso, oferecer informações claras, baseadas em evidências científicas, em linguagem acessível e, principalmente, contando histórias reais de proteção e exemplos de vidas salvas que possam transformar os dados técnicos em uma experiência entendida pela família⁵.

É preciso entender o comportamento humano (nosso também). Processamos os riscos de forma instintiva, quase automática, como se fosse um “instinto” natural, respondendo a eles por meio de sentimentos e emoções. Essa reação acontece em tempo integral, e a forma como nos sentimos em relação ao risco costuma ter mais peso do que o que pensamos racionalmente sobre ele. Além disso, buscamos sempre a facilidade: quando um benefício antecipado se sobrepõe aos custos percebidos, tendemos a escolher os riscos para alcançar conforto, comodidade e conveniência.

Outro fator determinante é o imediatismo, já que damos mais valor a benefícios certos e imediatos do que a custos distantes ou incertos. Nossas experiências passadas também moldam fortemente a maneira como percebemos os riscos, influenciando nossa confiança ou receio em situações futuras. Por fim, grande parte de nossas decisões ocorre no “piloto automático” — somos seres de hábitos e, muitas vezes, agimos guiados pela intuição e por emoções impulsivas, que orientam nossa tomada de decisão diante de diferentes circunstâncias⁵. Portanto, a comunicação deve equilibrar acolhimento com informação de qualidade; escuta ativa e empatia são fundamentais. Para isso, nada como uma boa história. Contar sua experiência é uma das estraté-

gias mais emotivas e assertivas que pode ser usada para personalizar informações médicas e motivar os pacientes. Comparadas às informações científicas, as histórias relatam lições de vida e valores. Elas são eficazes porque são memoráveis e relacionáveis⁶.

Em resumo, diante de uma dúvida ou recusa vacinal:

- acolha a família e diga que entende a preocupação dela;
- não ataque as *fake news*; para quem as segue, são médicos como você;
- não insista em apresentar dados epidemiológicos, a maioria das pessoas não se vê nesses números;
- conte uma história.

Referências

1. Homma A, Maia MLS, Azevedo ICA, Figueiredo IL, Gomes LB, Pereira CVC, et al. Pela reconquista das altas coberturas vacinais. *Cad Saude Publica*. 2023;39(3):e00240022. doi: 10.1590/0102-311XPT240022.
2. Simone L, Vagni M, Maiorano T, Giostra V, Pajardi D. How Implicit Attitudes toward Vaccination Affect Vaccine Hesitancy and Behaviour: Developing and Validating the V-IRAP. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 1;19(7):4205. doi: 10.3390/ijerph19074205.
3. Conselho Nacional do Ministério Público, Universidade Santo Amaro (Unisa). Estudo Quantitativo sobre Conscientização Vacinal [Internet]. Disponível em: https://www.cnmp.mp.br/portal/images/noticias/2024/Junho/Relat%C3%B3rio_Estudo_Quantitativo_sobre_Consci%C3%Aancia_Vacinal_no_Brasil_-_2024_junho.pdf. Acessado em: 16/08/2025.
4. da Silva Dantas JM, Pacífico FA. O erro de Descartes: emoção, razão e o cérebro humano. *An Fac Med Olinda*. 2022;7(1):53-4. doi:10.56102/afmo.2022.186.
5. Goldenberg MJ. Vaccine Hesitancy: Public Trust, Expertise, and the War on Science. University of Pittsburgh Press, 2021. doi: 10.2307/j.ctv1ghv4s4.
6. Cunningham RM, Boom JA. Telling stories of vaccine-preventable diseases: why it works. *S D Med*. 2013;Spec no:21-6. PMID: 23444587.

Reações de hipersensibilidade a vacinas e imunização de pacientes com asma: recomendações conjuntas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Imunizações

Hypersensitivity reactions to vaccines and immunization in patients with asthma: joint recommendations of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Immunization Society

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho^{1,2,3}, Claudia França Cavalcante Valente^{1,3,4}, Ekaterini Simões Goudoris^{5,6}, Anete Sevciovic Grumach^{6,7}, Fátima Rodrigues Fernandes^{1,8}, Claudia Leiko Yonekura Anagusko^{1,2}, Clarissa Moraes Bussato Gerhardt^{1,2}, Gisele Feitosa Zuvanov Casado^{1,9}, Angelica Varela Rondon^{1,10}, Monica Araujo Álvares Silva^{1,4}, Ronney Corrêa Mendes^{1,11}, Antonio Paulo Costa Penido^{1,12}, Lorena de Castro Diniz^{1,13}, Bianca Noletto Ayres Guimarães^{1,14}, Ana Paula Neves Burian^{3,15}, Renato de Ávila Kfour^{3,16}, Mônica Levi^{3,17}, Fabio Chigres Kuschner^{18,19}

RESUMO

Este artigo oferece informações e recomendações sobre reações de hipersensibilidade a vacinas e imunização de pacientes com asma. Apresenta-se uma análise das reações de hipersensibilidade imediata e tardia às vacinas, enfatizando a importância da avaliação cuidadosa dos antecedentes alérgicos do paciente e do uso de testes diagnósticos específicos para identificar sensibilizações. Discute-se ainda a aplicação de estratégias como a vacinação em doses fracionadas, visando minimizar o risco de reações alérgicas graves. O artigo também explora a segurança e a eficácia de vacinas recentes, como as para dengue, COVID-19, vírus sincicial respiratório recombinante e doenças pneumocócicas no contexto dos pacientes alérgicos, incluindo aqueles com asma. A imunização segura desse grupo de pacientes é essencial não apenas para a proteção individual, mas também para a saúde coletiva, prevenindo surtos de doenças infecciosas e aumentando a confiança nas campanhas de vacinação. As recomendações apresentadas nesta publicação foram adaptadas ao contexto brasileiro e ajustadas por consenso entre especialistas membros da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm).

Descritores: Alergia, asma, hipersensibilidade, imunidade, vacinas.

ABSTRACT

This article provides information and recommendations on hypersensitivity reactions to vaccines and the immunization of patients with asthma. We present an analysis of both immediate and delayed reactions, emphasizing the importance of a thorough assessment of the patient's allergy history and the use of specific diagnostic tests to identify sensitizations. We also discuss strategies such as fractional dose vaccination, with the goal of minimizing the risk of severe allergic reactions. Finally, we explore the safety and effectiveness of new vaccines, including those for dengue infection, COVID-19, respiratory syncytial virus, and pneumococcal diseases, in the setting of hypersensitivity reactions and/or immunization of patients with asthma. Ensuring safe immunization for this group of patients is essential not only for individual protection but also for public health, by preventing outbreaks of infectious diseases and increasing confidence in vaccination programs. The recommendations presented here were adapted to the Brazilian context and developed by consensus among allergy and immunology experts from the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) and the Brazilian Immunization Society (SBIIm).

Keywords: Allergy, asthma, hypersensitivity, immunity, vaccines.

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Departamento Científico de Imunizações - São Paulo, SP, Brasil.

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

3. Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) - São Paulo, SP, Brasil.
4. Hospital da Criança de Brasília, Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
5. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ, Serviço de Alergia e Imunologia do IPPMG - UFRJ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. ASBAI, Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade - São Paulo, SP, Brasil.
7. Centro Universitário Saúde ABC (CEUFMABC), Faculdade de Medicina, Serviço de Referência em Doenças Raras, Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.
8. Hospital Infantil Sabará, Fundação José Luiz Egydio Setúbal, Instituto PENSI - São Paulo, SP, Brasil.
9. Membro permanente titular do Comitê Estadual de Farmacovigilância de Vacinas e Outros Imunobiológicos (CEFAVI) - Maceió, AL, Brasil.
10. Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
11. Alervac Clínica de Vacinação - São Luiz, MA, Brasil.
12. Hospital Felício Rocho, Coordenador do Centro de Alergia e Imunologia e do Centro de Imunizações - Belo Horizonte, MG, Brasil.
13. Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Goiânia, GO, Brasil.
14. Secretaria Municipal de Saúde, Hospital Municipal Rocha Maia, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
15. Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Vitória, ES, Brasil.
16. Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) - São Paulo, SP, Brasil.
17. Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) - São Paulo, SP, Brasil.
18. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
19. Presidente da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

Desde a década de 1960, quando os programas nacionais de imunização começaram a ser estabelecidos, as vacinas transformaram a saúde pública mundial. Estima-se que os esforços globais de imunização em massa salvaram aproximadamente 154 milhões de vidas ao longo dos últimos 50 anos, sendo a maioria – 101 milhões – de crianças menores de 1 ano¹. Esses números colocam a vacinação como o principal contribuinte para a queda das taxas globais de mortalidade infantil¹.

A vacinação elimina ou reduz drasticamente o risco de adoecimento ou de manifestações graves de mais de 20 doenças. Em pacientes alérgicos, a vacinação pode requerer considerações especiais e análise individual, visto que esta população pode apresentar reações adversas, incluindo reações de hipersensibilidade, que embora raras, podem ser graves. Este artigo apresenta recomendações para a vacinação de pacientes alérgicos e sugere condutas para a investigação, prevenção e manejo de reações alérgicas a vacinas, bem como revisa as indicações de imunização para pacientes com asma. A proposta é oferecer orientações claras e práticas para garantir a imunização segura e eficaz desses pacientes.

Metodologia

As evidências e recomendações apresentadas neste trabalho foram baseadas em dados publicados disponíveis até o momento e adaptadas ao contexto brasileiro. Uma revisão não sistemática da literatura foi conduzida entre junho e julho de 2024, utilizando

a base de dados MEDLINE para identificar artigos que abordassem diferentes aspectos relacionados à imunização em pacientes alérgicos.

Inicialmente, foram buscados estudos que explorassem as reações de hipersensibilidade a vacinas, tanto imediatas quanto tardias, incluindo a vacinação em condições específicas como asma. Também foram analisados estudos sobre novas vacinas no contexto do paciente alérgico ou com asma, com foco na imunização contra dengue, vírus sincicial respiratório (VSR), COVID-19 e doença pneumocócica invasiva (DPI).

As evidências coletadas foram discutidas durante o I Fórum de Imunização do Paciente Alérgico e Imunodeprimido (realizado em 09 de agosto e 2024, na cidade de São Paulo) e as recomendações foram adotadas ou ajustadas por consenso entre os especialistas participantes, todos membros do Departamento Científico da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e/ou da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm).

Reações de hipersensibilidade às vacinas

Com o aumento global da prevalência de doenças alérgicas², tem crescido também a preocupação com as possíveis reações alérgicas associadas às vacinas e seus componentes.

A Organização Mundial de Alergia recomenda a categorização das reações imunológicas a vacinas com base no tempo de aparecimento dos sintomas. Essa abordagem define dois tipos gerais de reações:

imediatas (minutos a horas após a vacinação) e tardias (horas a dias após a vacinação). Essa classificação permite distinguir principalmente as reações mediadas por imunoglobulina E (IgE), conhecidas como reações imunológicas do tipo I, das demais reações (Tabela 1)³. Reações imediatas, que geralmente envolvem a mediação por IgE, são particularmente preocupantes devido ao risco de anafilaxia caso o paciente seja reexposto ao alérgeno⁴.

As reações de hipersensibilidade às vacinas podem ser desencadeadas por vários componentes,

incluindo os antígenos vacinais, meios residuais usados para o cultivo dos organismos, estabilizantes, conservantes ou outros excipientes, conforme detalhado na Tabela 2.

Reações de hipersensibilidade imediata

As reações alérgicas imediatas, mediadas ou não por IgE, podem envolver vários sintomas. Os mais comuns estão listados a seguir.

- Sintomas cutâneos, incluindo rubor, prurido, urticária e angioedema.

Tabela 1

Classificação e características das reações de hipersensibilidade

Tipo de reação	Resposta imune	Fisiopatologia	Tempo de início da reação	Exemplo de reação
Tipo I	IgE	Hipersensibilidade imediata mediada por IgE	Poucos minutos a 6 horas	Anafilaxia, urticária, broncospasmo, angioedema, hipotensão
Tipo II	IgG e complemento	Antígeno ou hapteno associado à célula se liga ao anticorpo, levando à lesão celular ou tecidual	5 a 15 dias	Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia
Tipo III	IgM ou IgG, complemento, receptores Fc	Imunocomplexos levam à ativação do complemento e/ou recrutamento de neutrófilos por interação com receptores Fc do IgG	4 a 12 horas	Reação de Arthus
			7 a 21 dias	Doença do soro, vasculite
Tipo IVa	Th1 (IFN γ , TNF α)	Inflamação monocítica	1 a 2 dias	Eczema
Tipo IVb	Th2 (IL-4, IL-5)	Inflamação eosinofílica	1 a vários dias 2 a 6 semanas	Exantema maculopapular DRESS ou SHID
Tipo IVc	T citolítica (perforina, granzima, FAS ligante)	Morte de queratinócitos mediada por CD4 e CD8, através de citotoxicidade	1 a 2 dias	Exantema maculopapular
			4 a 28 dias	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica
Tipo IVd	Células T IL-8, CXCL 8 GM-CSF	Inflamação neutrofílica	1 a 2 dias	Pustulose exantemática aguda

DRESS = *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, SHID = Síndrome de hipersensibilidade induzida por droga.

Adaptada de Demoly P et al.⁵.

- Sintomas respiratórios, incluindo coriza, congestão nasal, alteração na qualidade da voz, sensação de fechamento da garganta ou sufocamento, estridor, tosse, chiado e dispneia.
- Sintomas cardiovasculares, incluindo sensação de desmaio, síncope, alteração do estado mental, palpitações e hipotensão.
- Sintomas gastrointestinais como dor abdominal, vômitos e diarreia.

A forma mais grave de uma reação alérgica imediata é a anafilaxia, definida como uma reação alérgica sistêmica de início rápido, que pode ser fatal⁷. Casos de reações anafiláticas às vacinas são raros, variando de 0,3 a 2,9 casos por milhão de doses aplicadas⁸⁻¹¹. Embora a anafilaxia seja uma reação potencialmente grave, na maioria das vezes ela pode ser tratada com um desfecho sem sequelas ou fatalidades. Uma revisão dos relatórios submeti-

dos ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Vacinas dos Estados Unidos descreve apenas oito mortes possivelmente causadas por reações anafiláticas à vacinação ao longo de 26 anos (1990 a 2016)¹⁰.

Quando a anafilaxia ocorre após a vacinação, os sintomas geralmente surgem dentro de 30 minutos após a administração do imunobiológico, embora, em casos raros, possam aparecer após várias horas¹⁰. Reações mais tardias tendem a ser menos graves e podem ser causadas pela absorção retardada do alérgeno ou pela exposição a outro alérgeno após a vacinação¹². Nesse contexto, é essencial entender que a ocorrência de anafilaxia ou outro evento adverso não implica necessariamente que a vacina foi a causa do evento. Muitas vezes, esses eventos têm associação temporal ou resultam de outras condições de saúde do paciente.

Tabela 2

Principais causas de hipersensibilidade a vacinas

Causa de hipersensibilidade	Descrição
Antígenos vacinais	Partes dos organismos ou toxoides presentes na vacina. Exemplo: proteínas virais ou bacterianas, como a da vacina contra a influenza ou o toxoide tetânico
Meios residuais de cultura	Substâncias utilizadas para cultivar os organismos durante a produção da vacina. Exemplo: proteínas de ovo (vacina contra a influenza) ou proteínas de levedura (vacina contra hepatite B)
Estabilizantes	Substâncias adicionadas às vacinas para manter a estabilidade e a eficácia. Exemplo: gelatina
Conservantes	Compostos usados para prevenir a contaminação das vacinas. Exemplo: timerosal ^a , um conservante à base de etilmercúrio
Adjuvantes	Substâncias que melhoram a resposta imunológica à vacina. Exemplo: sais de alumínio
Antibióticos	Utilizados em pequenas quantidades para prevenir a contaminação bacteriana durante a produção. Exemplo: neomicina
Látex	Material encontrado em tampas de borracha de frascos de vacinas

^a O uso de timerosal em vacinas diminuiu drasticamente devido a preocupações sobre a exposição cumulativa ao mercúrio em crianças. Hoje sabe-se que o etilmercúrio (o tipo de mercúrio presente em algumas vacinas) tem muito menos probabilidade do que o metilmercúrio (o tipo de mercúrio presente no ambiente) de se acumular no corpo e causar danos⁶.

Além disso, é crucial diferenciar a anafilaxia de outras reações, como as reações vasovagais pós-vacinação e os sintomas relacionados à ansiedade¹³. As reações vasovagais são caracterizadas por hipotensão, palidez e desmaio, em contraste com a anafilaxia, que frequentemente começa com rubor, prurido e taquicardia¹³. Sintomas de ansiedade pós vacinação incluem espasmo das cordas vocais, que pode causar estridor e dispneia, e ataques de pânico, que podem provocar sensação de nó ou aperto na garganta, hipertensão, taquicardia, dispneia e outros sintomas¹⁴.

Pessoas com alergia ao ovo

Algumas vacinas usam ovos embionados em sua produção. Nesse processo, o vírus é inoculado em ovos embrionados, onde se replica. Após a replicação, o vírus é extraído, e inativado ou atenuado, para a produção vacinal¹⁵. Dessa forma, algumas vacinas podem conter traços de proteína do ovo, como a ovalbumina¹⁶. No entanto, os avanços nos métodos de produção têm reduzido significativamente a quantidade residual dessa proteína, tornando as vacinas mais seguras para pacientes com alergia ao ovo.

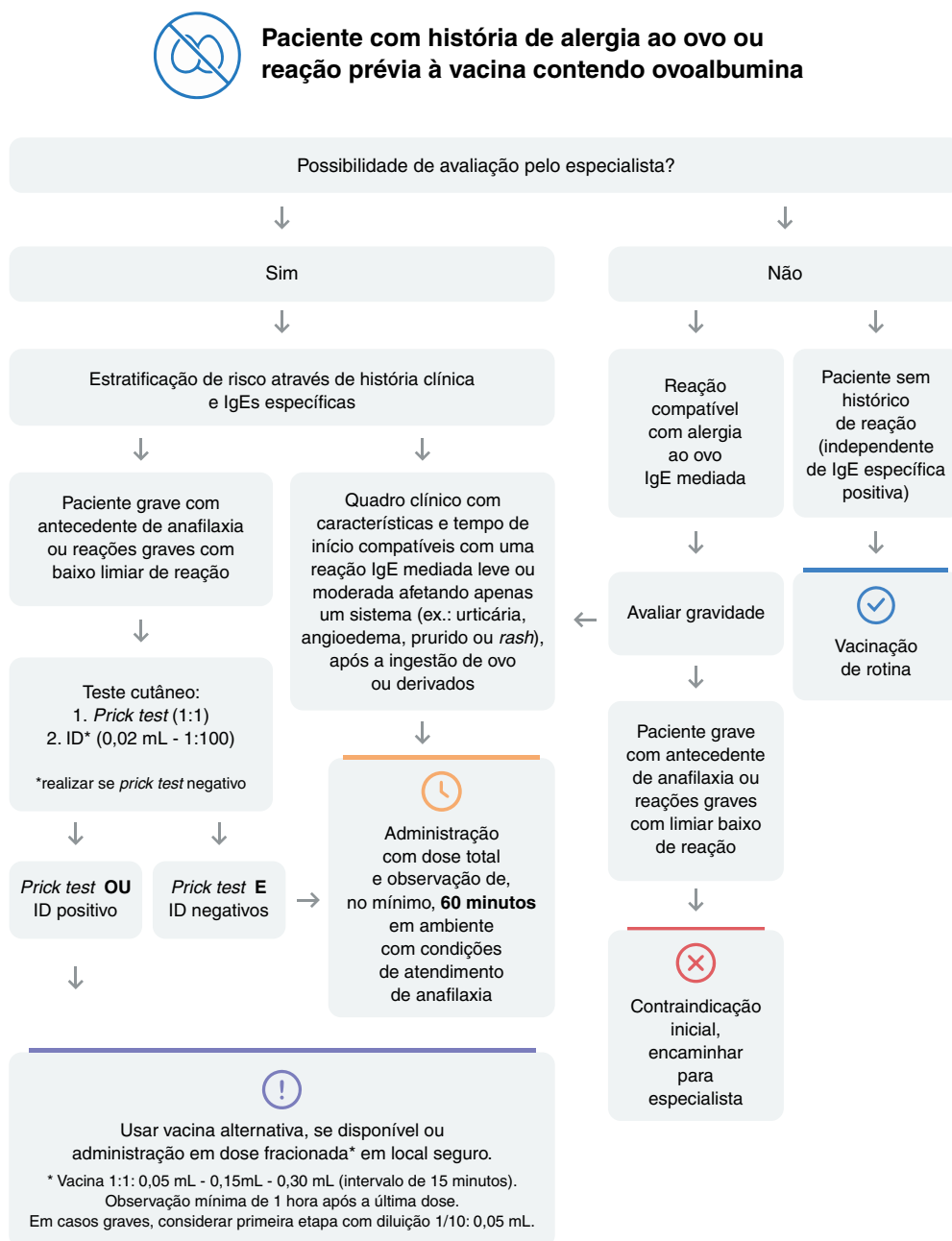
As vacinas tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) e tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) contêm quantidades mínimas de ovoalbumina^{17,18}. Estas vacinas são consideradas seguras para pacientes alérgicos ao ovo e não há contraindicação ao seu uso ou recomendação de teste cutâneo prévio¹⁷⁻¹⁹. Portanto, recomenda-se a vacinação de rotina. Para pacientes graves, com baixo limiar para reações ao contato com o alimento, considerar administração em ambiente com condições de atendimento de anafilaxia.

A vacina influenza, embora contenha traços de ovoalbumina, também é segura para pacientes alérgicos ao ovo²⁰. Uma revisão de 28 estudos que envolveu 4.315 pacientes alérgicos ao ovo, dos quais 656 tinham histórico de anafilaxia ao ovo, mostrou que não houve reações graves relacionadas à vacina²¹. Portanto, a vacinação contra influenza é recomendada para pacientes alérgicos ao ovo, sem ressalvas. Para pacientes graves, com baixo limiar para reações ao contato com o alimento, considerar administração em ambiente com condições de atendimento de anafilaxia.

A vacina febre amarela contém maior quantidade de proteínas residuais do ovo em comparação às vacinas tríplice viral, tetra viral e influenza. A vacina

é altamente imunogênica e tem um papel crucial no controle da doença em nosso país²², porém deve-se realizar estratificação de risco em pacientes com alergia grave ao ovo para que essa vacina possa ser realizada de forma segura. Essa estratificação deve levar em consideração a história clínica do paciente e testes específicos, como o IgE para ovo e seus componentes, conforme descrito na Figura 1. Além disso, poderá ser necessário realizar testes cutâneos com a vacina da febre amarela (*prick test* e teste intradérmico) para auxiliar na definição da melhor abordagem para a vacinação. Em casos leves a moderados, é recomendada a administração da vacina em ambiente com suporte para tratamento de anafilaxia. Em casos graves, os testes cutâneos de leitura imediata podem ser úteis. Caso *prick test* e o teste intradérmico sejam negativos, é recomendada a administração da dose total em ambiente com condições para tratamento de anafilaxia e observação de 60 minutos. Caso o *prick test* ou teste intradérmico sejam positivos, é recomendada a administração em doses fracionadas ou em esquema de dessensibilização²³.

Gerhardt e cols.²⁴ avaliaram a vacinação em pacientes com alergia ao ovo em um hospital quaternário, estratificando risco com base nos testes cutâneos. Dos 43 pacientes avaliados, 37 apresentaram *prick test* e intradérmico negativos, sendo administrada a dose plena da vacina, sem reações. Apenas 6 pacientes apresentaram teste intradérmico positivo, sendo realizada dessensibilização para a vacina. Metade desses pacientes (3/6) apresentou reações de hipersensibilidade leves e foi tratada com anti-histamínico e/ou corticoide oral. Em outro estudo, conduzido por Cançado e cols.²⁵, 132 pacientes com alergia ao ovo foram vacinados para febre amarela sem efeitos adversos, sendo que 92 (70%) receberam a dose plena e em 40 (30%, 17 com *prick test* positivo e 23 com intradérmico positivo) a vacina foi realizada em processo de dessensibilização. Outra coorte brasileira analisada em um centro de referência para imunobiológicos especiais (CRIE)²⁶ avaliou 829 crianças vacinadas com história de alergia ao ovo. Foi observado apenas 11 (1,3%) casos de eventos adversos pós vacinação imediatos após a aplicação da vacina contra a febre amarela. Nesse mesmo estudo, 25 pacientes com história de anafilaxia ao ovo foram submetidos a testes cutâneos. Quinze pacientes apresentaram teste cutâneo positivo (*prick test* positivo em 6 pacientes e intradérmico positivo em 9 pacientes) e foram submetidos à dessensibi-



Observação: não é recomendado consumo de ovo antes da vacinação e não deve ser coletada IgE específica antes de vacinação contra a febre amarela. Caso paciente nunca tenha ingerido ovo e tenha sido colhida IgE específica para ovo e com resultado positivo, o paciente deverá, preferencialmente, ser encaminhado ao médico alergista. Essa situação pode gerar atraso na vacinação.

Figura 1

Algoritmo de investigação e manejo de pacientes com história de alergia ao ovo ou reação prévia à vacina contendo ovoalbumina

IgE = imunoglobulina E, ID = teste intradérmico.

lização, e apenas 1 paciente apresentou urticária. Todas as crianças com testes cutâneos negativos (*prick test*/intradérmico) não apresentaram reações.

Pessoas com alergia ao leite de vaca

Algumas vacinas podem conter proteínas derivadas do leite, como a lactoalbumina e a caseína, que são usadas durante o processo de produção. Entre as vacinas que podem conter esses componentes estão a tríplice viral fabricada pelo laboratório Serum Institute of India, e as vacinas DTPa (difteria-tétano-coqueluche, para crianças com menos de 7 anos) e dTpa (tétano-difteria-coqueluche, para adolescentes e adultos) de alguns fabricantes.

Para pacientes com alergia ao leite de vaca, é recomendado utilizar a vacina tríplice que não contenha proteína do leite, como a produzida pela Fiocruz–Bio-Manguinhos. Caso isso não seja possível, é aconselhável adiar a vacinação até que uma alternativa segura esteja disponível.

As vacinas DTPa e dTpa também podem conter proteínas do leite, usadas como meio de crescimento dos antígenos. Embora a quantidade seja muito pequena, não sendo suficiente para desencadear reações na maioria dos pacientes, há relatos de reações anafiláticas graves em crianças com alergia severa ao leite, possivelmente devido a presença de derivados da caseína²⁷. Para pacientes graves, com baixo limiar para reações ao contato com o alimento, considerar administração dessas vacinas em ambiente com condições de atendimento de anafilaxia. Nos demais casos, recomenda-se a vacinação de rotina.

Quanto à vacina rotavírus, esta não contém proteína do leite de vaca em sua composição, e não há evidências científicas de que a administração dessa vacina cause alergia ao leite de vaca²⁸. Portanto, a vacinação de rotina contra o rotavírus é segura para pessoas com alergia ao leite de vaca.

Pessoas com alergia à gelatina

A gelatina é frequentemente adicionada às vacinas como estabilizante, especialmente em vacinas que utilizam vírus atenuado (a depender do fabricante), como as vacinas tríplice viral, varicela, e febre amarela. Estudos têm demonstrado que a gelatina é a principal responsável por desencadear reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, em algumas dessas vacinas^{17,29,30}.

Antes de administrar vacinas que contenham gelatina, é fundamental avaliar a história clínica do paciente em relação a reações prévias à gelatina, seja através da ingestão ou em resposta a vacinas anteriores. Pacientes com alergia a galactose-alfa-1-,3-galactose (alfa-gal), uma condição associada a reações alérgicas tardias a carnes vermelhas e produtos derivados, também devem ser avaliados com cautela antes de receber vacinas contendo gelatina¹⁶.

Em casos em que há histórico de alergia à gelatina ou reações prévias a vacinas que contenham esse componente, a investigação pode incluir a dosagem de IgE específica para gelatina, realização de *prick test* com a vacina pura, e, em caso de resultado negativo no *prick test*, teste intradérmico com a vacina diluída a 1:100¹⁷. Se os testes cutâneos forem negativos, a vacina pode ser administrada na forma usual, com uma dose única, mantendo-se o paciente sob observação por, no mínimo, 30 minutos para monitorar possíveis reações¹⁷. Em situações em que um dos testes cutâneos são positivos, recomenda-se a administração da vacina em doses fracionadas em um ambiente preparado para o manejo de anafilaxia¹⁷, conforme ilustrado na Figura 2. Para pacientes com histórico de reação de hipersensibilidade grave após vacina contendo gelatina (anafilaxia grave com insuficiência respiratória com necessidade de O₂ ou refratário a uso broncodilatador ou adrenalina ou necessidade de ventilação mecânica ou choque), está contraindicada a administração de vacinas que contenham esse componente.

Pessoas com alergia ao látex

As vacinas atualmente licenciadas no Brasil são comercializadas em frascos e seringas que podem conter látex. No entanto, casos de reações alérgicas causadas por esse tipo de exposição são extremamente raros e, na maioria dos casos, não foram realizados estudos específicos para determinar se o látex foi a causa da reação³¹.

Para minimizar os riscos em pacientes com alergia ao látex, recomenda-se que a administração de vacinas seja feita em ambiente látex-free. Além disso, para vacinas que são apresentadas em frascos multidoses, recomenda-se a administração da primeira dose retirada do frasco ao paciente alérgico ao látex. A sugestão de administrar a primeira dose ao paciente alérgico ao látex se baseia na ideia de que essa dose inicial tem menos chance de ter sido contaminada com partículas de látex.

Pessoas com alergia à fungos

No processo de fabricação de algumas vacinas, como as de hepatite B, papilomavírus humano (HPV) e alguns tipos de vacina meningocócica conjugada (como a MenB-4C e a ACWY), os antígenos são proteínas recombinantes expressas em *Saccharomyces cerevisiae* ou outras levedura¹⁶. Embora existam

preocupações sobre possíveis reações alérgicas a essas vacinas em indivíduos com alergia a fungos, tais reações são extremamente raras.

Dada a raridade das reações alérgicas associadas às leveduras, a recomendação é que, em pacientes com histórico de alergia a *S. cerevisiae*, seja considerada a realização de testes cutâneos específicos.



Figura 2

Algoritmo de investigação e manejo de pacientes com história de alergia ou alergia à alfa-gal

Alfa gal = galactose-alfa-1,3-galactose; ID = teste intradérmico.

Se o resultado for positivo, pode-se considerar a administração supervisionada da vacina em questão, preferencialmente com doses fracionadas, para minimizar o risco de uma reação adversa.

Pessoas com alergia ao polietilenoglicol (PEG) ou polissorbato 80 (PS80)

O PEG (ou macrogol) é um polímero de éter com peso molecular que varia de 200 a 35.000 g/mol. Ele é utilizado tanto na forma pura, como em preparações para colonoscopia e laxantes, quanto como excipiente em cosméticos, medicamentos e algumas vacinas³². O PS80 (ou Tween 80) é um detergente não iônico com cadeias laterais de poli(óxido de etileno) que são semelhantes à estrutura do PEG³². A alergia ao PEG ou ao PS80 é considerada extremamente rara, embora a prevalência exata permaneça desconhecida³³.

Para pacientes com história sugestiva de alergia ao PEG ou PS80, recomenda-se uma investigação cuidadosa por meio de história clínica e testes cutâneos, conforme detalhado na Figura 3. O algoritmo descrito na Figura 3 também se aplica a pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a uma vacina, o qual é discutido na seção “Algoritmo para investigação de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a uma vacina”.

Resumo das recomendações para a vacinação de pacientes com histórico de hipersensibilidade imediata

A Tabela 3 resume as recomendações para a vacinação de pacientes com histórico de hipersensibilidade imediata.

Reações de hipersensibilidade não imediatas

Reações locais, como calor prolongado, vermelhidão, endurecimento e inchaço no local da vacina, são as reações imunológicas não imediatas mais comuns após a vacinação. Essas reações podem ocorrer de horas a semanas depois a vacinação, o que dificulta a determinação de causalidade³⁴. Essas reações locais geralmente não evoluem com gravidade e não contraindicam futuras vacinações³⁵.

Reações mais graves, como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou a necrólise epidérmica tóxica (NET) contraindicam doses futuras da vacina associada à reação. Destaca-se, entretanto, que

tais reações são extremamente raras³⁶⁻³⁸. O eritema multiforme maior está associado a infecções virais (como a *herpes simplex*) e bacterianas (como a infecção por *Mycoplasma pneumoniae*), e raramente a vacinas^{39,40}.

Outras reações cutâneas raras associadas a vacinas incluem pustulose exantemática aguda generalizada, eritema nodoso, granuloma anular, penfigoide bolhoso, síndrome de Sweet, síndrome de Gianotti-Crosti, erupções liquenoides, lúpus cutâneo, lúpus vulgar e reações semelhantes à doença do soro⁴¹. Muitas vezes, há relatos de infecção ativa anterior à vacinação e ao desenvolvimento dessas condições⁴¹. A maioria dos casos não apresenta recorrência após doses de reforço da vacina⁴¹.

Reações de hipersensibilidade tardia contra excipientes de vacinas (antimicrobianos, preservativos e adjuvantes) também foram descritas e podem se manifestar como uma reação generalizada ou uma reação de contato no local da vacina⁴¹. Em geral, essas reações são de menor gravidade e localizadas. Se um excipiente de vacina for uma causa suspeita de hipersensibilidade tardia, podem ser realizados testes de contato com a vacina ou componente da vacina separadamente⁴², conforme descrito na Figura 4. Não há contraindicação para doses subsequentes da mesma vacina, desde que haja acompanhamento clínico adequado.

Reação de Arthus

A reação de Arthus é uma reação de hipersensibilidade do tipo III, caracterizada pela deposição de imunocomplexos de antígeno, anticorpos IgG e complemento nos vasos sanguíneos locais⁴³. Este tipo de reação geralmente se manifesta com dor, edema e endurecimento no local da aplicação da vacina, podendo, em casos mais graves, evoluir para úlceras ou necrose local⁴³.

A reação de Arthus tende a iniciar entre 2 e 12 horas após a administração da vacina e é mais comum em pacientes que possuem anticorpos IgG preexistentes contra o antígeno presente na vacina⁴⁴. Vacinas associadas a relatos de reação de Arthus incluem as vacinas contendo componente tetânico, hepatite B, raiva e pneumocócica 23-valente⁴³.

O manejo da reação de Arthus é, em sua maioria, sintomático, incluindo o uso de anti-histamínicos, aplicação de compressas frias no local afetado e analgésicos para aliviar a dor. É importante informar

ao paciente que esta é uma reação autolimitada e com curto tempo de evolução (cerca de uma semana). Apesar da reação, não há contraindicação para doses posteriores da vacina.

Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Complicações neurológicas, como a SGB, são eventos adversos raramente associados à vacinação⁴¹. A SGB geralmente se manifesta com fraqueza



Pacientes com histórico de reação alérgica a uma vacina

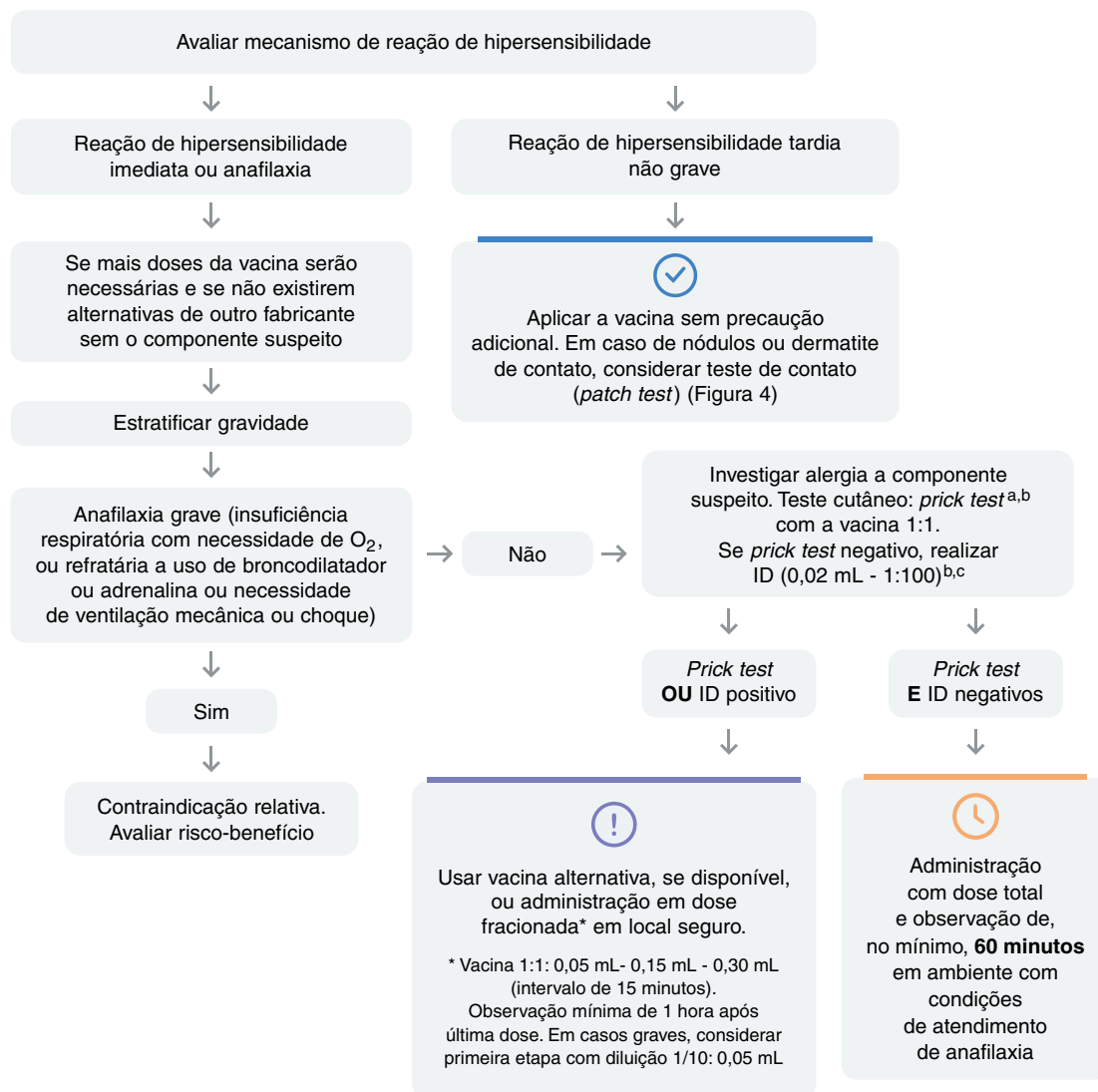


Figura 3

Algoritmo de investigação e manejo de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a uma vacina

^a Em pacientes com histórico de anafilaxia grave é apropriado diluir a vacina 1:10 ou mesmo 1:100, que são consideradas concentrações não irritantes.

^b Sempre que possível, fazer o teste com a mesma vacina do mesmo fabricante do momento da reação.

^c O teste intradérmico não diluído é desencorajado devido à alta taxa de irritabilidade. Sempre que possível, fazer o teste com a mesma vacina do mesmo fabricante do momento da reação.

ID = teste intradérmico.

Tabela 3

Principais tipos de alergia e recomendações para a imunização em pacientes com histórico de hipersensibilidade imediata

Alérgeno	Vacina	Recomendação
Ovo	Tríplice viral, tetra viral e influenza	Vacinação de rotina, de preferência em ambiente com condições de atendimento de anafilaxia, a depender da avaliação médica, considerando a gravidade das reações prévias e limiar de reação
	Febre amarela	Estratificar risco, considerar testes cutâneos e administrar em ambiente com suporte para anafilaxia, se necessário (Figura 1)
Leite de vaca	Tríplice viral	Não utilizar a vacina fabricada pelo Serum Institute of India; usar alternativa sem leite (ex.: Fiocruz - Bio-Manguinhos)
	DTPa/dTpa	Sem contraindicação. Avaliação individualizada em pacientes com alergia ao leite de vaca na forma grave e com baixo limiar. Nessa situação, considerar a vacinação com observação mínima de 30 minutos, em ambiente que ofereça condições de atendimento de anafilaxia
Gelatina	Tríplice viral	Avaliar histórico de alergia à gelatina e realizar testes cutâneos, se necessário. Em casos de teste positivo, administrar doses fracionadas em ambiente preparado para o atendimento de anafilaxia (Figura 2)
	Tetra viral	
	Influenza	
	Febre amarela	
	Varicela	
	Raiva	
Látex	Qualquer vacina em frascos ou seringas que contenham látex	Usar luvas sem látex. Para vacinas em frascos multidoses, administrar a primeira dose ao paciente alérgico
Fungos (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Hepatite B	Considerar a realização de testes cutâneos e, se positivo, considerar a administração supervisionada com doses fracionadas da vacina que possa conter a levedura
	HPV	
	Vacina meningocócica conjugada (MenB-4C e ACWY)	
PEG e PS80	HPV	Considerar a realização de testes cutâneos com a vacina.
		Se os testes forem positivos, considerar o uso de vacinas alternativas ou administrar doses fracionadas
	DTPa/dTpa	em ambiente preparado para o atendimento de anafilaxia.
	Influenza (algumas formulações)	Caso os testes sejam negativos, a vacina pode ser administrada
	Hepatite B (algumas formulações)	em um ambiente preparado para o tratamento
	COVID-19 (algumas formulações)	de anafilaxia (Figura 3)
	VSR	
	Pneumocócicas conjugadas	
	Meningocócica conjugada	

DTPa = Difteria-tétano-coqueluche, para crianças com menos de 7 anos; dTpa = Tétano-difteria-coqueluche, para adolescentes e adultos; Fiocruz = Fundação Oswaldo Cruz; HPV = papilomavírus humano; PS80 = polissorbato 80; PEG = polietilenoglicol; VSR = Vírus sincicial respiratório; COVID-19 = *Coronavirus Disease 2019*.

muscular progressiva, começando nas extremidades e se espalhando para o centro, podendo levar à insuficiência respiratória ou fraqueza dos nervos cranianos⁴⁵. O início dos sintomas é considerado possivelmente relacionado à vacinação se ocorrer dentro de 6 semanas após a administração de vacinas que contenham componente tetânico, vírus da poliomielite, raiva ou influenza⁴¹. A fisiopatologia envolve uma reação imunomediada tardia com participação de linfócitos T CD4+ e CD8+ que cruzam reatividade com antígenos do sistema nervoso⁴⁵.

Devido ao início tardio dos sintomas, é crucial uma compreensão mais aprofundada dos eventos da SGB para o diagnóstico e avaliação de possível causalidade. Outros fatores, como infecções anterio-

res por *Campylobacter jejuni*, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, influenza A, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*, também podem desencadear a síndrome⁴¹.

Não há contraindicação para vacinar pacientes com histórico de SGB, desde que o episódio anterior não tenha sido relacionado à vacina que se deseja aplicar. Se o paciente desenvolveu a SGB há menos de 3 meses, é prudente adiar a vacinação⁴⁵. Se houver suspeita de que um caso de SGB foi associado a uma vacinação anterior, as doses subsequentes da mesma vacina estarão contraindicadas. Nesse caso é importante que a análise do caso seja em consenso com a investigação e resposta da notificação do evento supostamente atribuível à vacinação.



Pacientes com reação não imediata a uma vacina

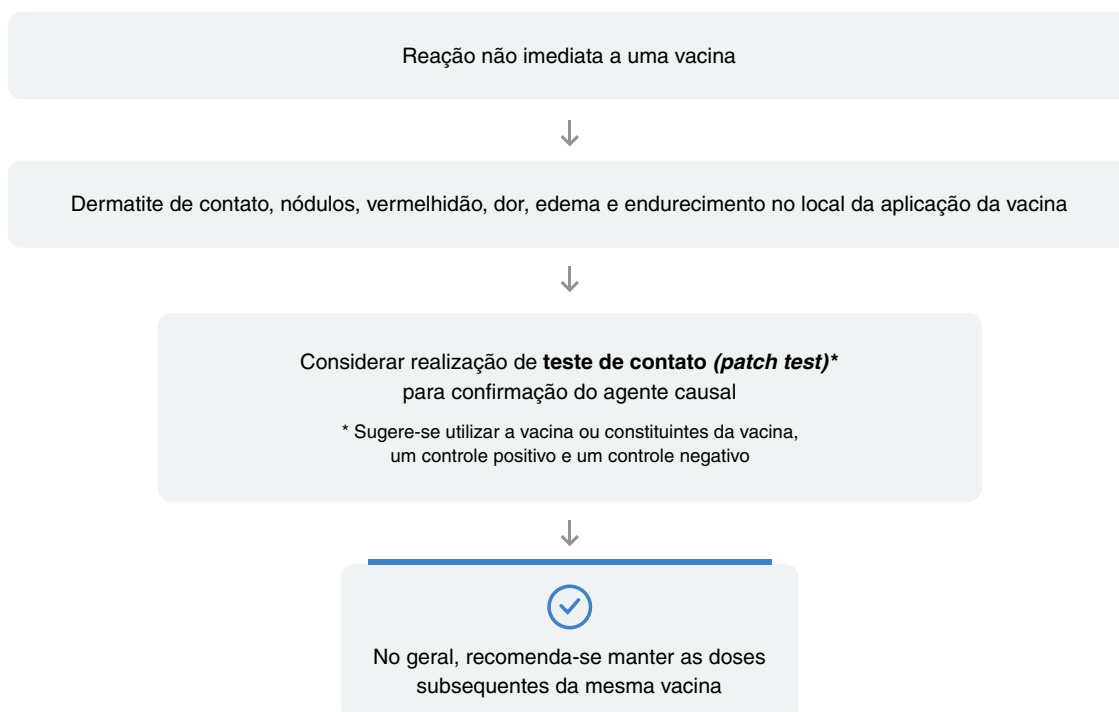


Figura 4

Algoritmo de investigação e manejo de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica não imediata a uma vacina

Resumo das recomendações para a vacinação de pacientes com histórico de hipersensibilidade não imediata

A Figura 4 resume as recomendações para a vacinação de pacientes com histórico de hipersensibilidade não imediata pós-vacinação.

Pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de atopia não possuem contraindicações para imunização, devendo ser vacinados conforme as orientações rotineiras de saúde. Para aqueles com histórico de alergia a algum componente específico da vacina, é recomendada avaliação prévia, realizada preferencialmente por um especialista em Alergia e Imunologia. Em casos de reações locais como dermatite de contato, nódulos, vermelhidão, dor, edema e endurecimento no local da aplicação da vacina, pode-se considerar a realização de um teste de contato (*patch test*) para confirmação do agente causal, utilizando a própria vacina ou seus constituintes juntamente com um controle negativo. Tais reações, em geral, não contraindicam futuras doses dessas vacinas, e o paciente pode continuar o calendário de imunização normalmente.

Se houver suspeita de que um episódio de SGB foi associado a uma vacinação anterior, recomenda-se suspender as doses subsequentes da vacina associada. No entanto, se o episódio ocorreu há mais de 3 meses e não foi relacionado a uma vacinação prévia, a vacinação de rotina pode ser retomada com segurança.

Considerações especiais para pacientes com reações de hipersensibilidade

Vacina dengue (Qdenga®)

Em 2023, o Brasil registrou mais de 1,6 milhões de casos de dengue, sendo que 1.179 indivíduos evoluíram para óbito⁴⁶. Até 12 de outubro de 2024 (semana epidemiológica 41), foram notificados mais de 6,5 milhões de casos suspeitos, com 6.613 óbitos por dengue confirmados e 1.499 mortes ainda sob investigação⁴⁶. Esses números sugerem uma piora substancial do cenário epidemiológico da dengue no Brasil, com um aumento tanto no número de casos quanto na mortalidade associada à doença.

Sem tratamento específico disponível, o manejo da dengue foca na identificação de sinais de alerta e gravidade, o que requer uma estrutura organizada dos sistemas de saúde e a capacitação adequada dos profissionais de atendimento. A prevenção da

transmissão é dificultada pela resistência do mosquito transmissor, o *Aedes aegypti*, aos inseticidas⁴⁷. Além disso, a urbanização e as condições climáticas, como o aumento de temperatura por período prolongado, contribuem para o aumento da incidência de dengue, mesmo em áreas com taxas de incidência historicamente baixas⁴⁸.

Embora a vacina tetravalente contra dengue (CYD-TDV; Dengvaxia, Sanofi-Pasteur) esteja licenciada no Brasil, ela é recomendada apenas para indivíduos com infecção anterior por dengue confirmada laboratorialmente. A aprovação da vacina Qdenga® (Takeda) pela Anvisa em 2022 ofereceu uma nova opção para a prevenção da doença. Trata-se de uma vacina atenuada que previne a infecção causada pelos quatro sorotipos do vírus: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4.

Considerando tanto pessoas soronegativas como soropositivas antes da vacinação, a eficácia da Qdenga® até 54 meses após a segunda dose é de cerca de 61% para doença sintomática confirmada virologicamente de qualquer gravidade e 84% para internação⁴⁹. Durante o programa de desenvolvimento clínico da vacina, os dados de segurança foram avaliados em cerca de 27.000 participantes de estudos de fase 2 e 3 em regiões endêmicas e não endêmicas para dengue⁴⁵. Uma análise integrada de segurança não identificou riscos significativos. A vacina foi bem tolerada, independentemente da idade, gênero ou *status* sorológico inicial para dengue, em indivíduos com idades entre 4 e 60 anos⁵⁰. As reações adversas mais comuns após a primeira dose da vacina foram dor no local da injeção (43% para Qdenga® e 26% para placebo) e dor de cabeça (34% e 30%, respectivamente). Os eventos adversos no local da injeção foram, em sua maioria, leves e resolvidos em 1 a 3 dias⁵⁰.

A vacina contra dengue foi incorporada ao Programa Nacional de Imunizações em dezembro de 2023 e em março de 2024 iniciou-se a vacinação de adolescentes de 10 a 14 anos em 521 municípios selecionados com base em dados epidemiológicos.

Dados de segurança pós-comercialização coletados entre março de 2023 e março de 2024 registraram 70 reações de hipersensibilidade associadas à Qdenga® no Brasil, com uma incidência geral de 19,15 por 100.000 doses aplicadas⁵¹. Destas, 16 foram classificadas como anafilaxia, resultando em uma incidência de anafilaxia de 4,38 por 100.000 doses aplicadas. A maioria dos casos de anafilaxia apresentou manifestações clínicas envolvendo pele e muco-

sas, com um número significativo de envolvimento do sistema respiratório, circulatório e gastrointestinal. Nenhum dos casos evoluiu para óbito⁵¹.

A farmacovigilância registrou a ocorrência de 85 casos de reações de hipersensibilidade imediata após a vacinação com a Qdenga®, sendo 24 (63,1 casos por milhão) anafilaxias, incluindo três casos de choque anafilático, em 380.358 mil doses aplicadas entre 01/03/2023 e 11/03/2024⁵². Em 10 desses casos (41,7%), as reações começaram dentro de 15 minutos após a vacinação. Não houve óbitos, sequelas ou complicações relacionados à anafilaxia. Essas informações ressaltam a necessidade de uma avaliação cuidadosa dos pacientes alérgicos antes e depois da administração da vacina⁸⁻¹¹. Por isso, antes da administração da vacina, é essencial identificar qualquer histórico de alergias graves a componentes da vacina ou a vacinação anterior.

Pacientes que, após a primeira dose, apresentaram sintomas imediatos isolados ou subjetivos, como tosse, náuseas, vômitos, tontura e sensação de sufocamento sem evidência de alteração das vias aéreas (exemplos: edema, rouquidão, eritema ou prurido) e que melhoraram rapidamente sem intervenção médica, devem ser vacinados com a segunda dose e observados por pelo menos 30 minutos. Ainda, é importante considerar outros diagnósticos diferenciais para assegurar que os sintomas não estejam relacionados a outras condições médicas.

Para pacientes que apresentaram urticária e/ou angioedema (local ou generalizado) ou outros sintomas isolados que não são típicos de uma reação anafilática, a recomendação também é proceder com a segunda dose da vacina e observar o paciente por um período mínimo de 30 minutos para monitorar possíveis reações. Além disso, deve-se considerar a avaliação de um alergista para investigar outras causas que possam ter desencadeado a reação inicial. Para pacientes que apresentaram urticária ou reação de Arthus após a primeira dose da vacina, pode-se considerar o uso de anti-histamínicos 30 minutos antes da vacinação com a segunda dose. O tempo de uso do anti-histamínico pode variar conforme a gravidade e a recorrência das reações alérgicas. Cabe ressaltar que o uso de anti-histamínicos antes da aplicação de vacinas em pacientes que tiveram reações prévias não reduz o risco de novos eventos ou sua intensidade, incluindo anafilaxia.

No caso de uma anafilaxia em que dois ou mais sistemas são acometidos (como pele, sistema respiratório, sistema gastrointestinal, entre outros), os

pacientes devem, preferencialmente, ser avaliados por um alergista. Essa avaliação deve considerar o risco epidemiológico, e em alguns casos, pode ser necessário realizar um teste de punção (*prick test*) ou teste intradérmico para identificar o componente que causou a reação alérgica. Em situações nas quais a administração da segunda dose da vacina é considerada necessária, recomenda-se seguir o algoritmo de investigação descrito na Figura 3.

Destaca-se ainda a importância da preparação e da capacidade de resposta para minimizar os riscos e tratar eficazmente qualquer reação alérgica após a vacinação contra a dengue ou outras vacinas em pacientes alérgicos dentro ou fora de ambientes de saúde (vacinação extramuros)⁵³.

Vacina COVID-19

Os potenciais alérgenos contidos nas vacinas contra a COVID-19 atualmente disponíveis no Brasil estão listados na Tabela 4.

Ambas as vacinas de RNAm (Comirnaty e Spikevax) têm uma estrutura semelhante: não contêm proteína ou adjuvante, apenas o RNAm envolvido em estabilizadores dentro de uma nanopartícula lipídica coberta com PEG para aumentar a solubilidade em água. Embora o PEG tenha sido o primeiro suspeito em casos de reações alérgicas às vacinas de RNAm⁵⁴, estudos posteriores sugeriram que a presença de PEG na formulação não afeta a eficácia ou a segurança de vacinas COVID-19 baseadas em nanopartículas lipídicas⁵⁵.

Além do PEG, a vacina de RNAm-1273 da Moderna (Spikevax) também contém trometamina (ou trometamol), um agente tampão amplamente utilizado. Foram publicados alguns casos de anafilaxia a medicamentos injetáveis associados à presença de trometamina^{56,57}. Na segunda versão da vacina Comirnaty® (Pfizer - frascos prontos para uso), a trometamina também foi adicionada à composição da vacina. Embora os relatos iniciais tenham destacado um alto risco de anafilaxia com as vacinas COVID-19, dados de farmacovigilância mais recentes mostram que a incidência de anafilaxia para as vacinas de RNAm (8,96 casos por milhão de doses administradas) é comparável às taxas observadas com outras vacinas (entre 1 e 10 casos por milhão de doses aplicadas)^{58,59}. A incidência de choque anafilático foi de 1,46 por milhão de doses e as reações fatais foram extremamente raras, com taxas de 0,04 por milhão de doses para reações anafiláticas e 0,02 por milhão

de doses para choques anafiláticos⁵⁹. Estes dados reforçam a segurança desses imunizantes.

Alguns estudos descrevem casos de reações locais tardias após a administração das vacinas de RNAm contra COVID-19. Estas reações, caracterizadas por eritema, enduração e sensibilidade no local da injeção, geralmente surgem cerca de 6 a 8 dias após a vacinação e podem durar até duas semanas⁶⁰⁻⁶³. Embora essas reações possam ser desconfortáveis, não são consideradas contraindicações para doses subsequentes das vacinas. Na maioria dos casos documentados, os pacientes que experimentaram reações após a primeira dose receberam a segunda dose sem recorrência ou com reações de menor intensidade⁶⁰⁻⁶³. No estudo de fase 3 da vacina RNAm-1273 (Moderna), reações locais tardias ocorreram em 0,8% dos pacientes após a administração da primeira dose, e em 0,2% após a segunda dose⁶⁴.

Em caso de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a vacina COVID-19, recomenda-se seguir o algoritmo de investigação descrito na Figura 3.

Imunização do paciente com asma

A asma é uma doença crônica que afeta cerca de 300 milhões de pessoas ao redor do mundo⁶⁵. No Brasil, estima-se que 23,2% da população viva com asma⁶⁶, sendo essa uma das principais causas de hospitalização entre crianças e adolescentes e um motivo frequente de visitas aos serviços de urgência⁶⁷.

Vacina Influenza

Em pacientes asmáticos, acredita-se que a inflamação crônica das vias aéreas e as respostas imunes do tipo 2 prejudiquem a imunidade antiviral no trato respiratório⁶⁸, resultando em maior susceptibilidade a doenças graves causadas pela influenza e infecções bacterianas associadas. Os mecanismos que aumentam a susceptibilidade à influenza em pacientes com asma incluem respostas imunológicas inatas mais fracas, respostas reduzidas de células T auxiliares do tipo 1, e uma resposta deficiente de interferon α das células dendríticas plasmocitoides à influenza⁶⁹. Além disso, infecções por influenza podem levar à exacerbação da asma, muitas vezes exigindo hos-

Tabela 4

Tipos de vacinas COVID-19, substâncias ativas e potenciais alérgenos

Tipo de vacina	Nome da vacina	Substância ativa	Potenciais alérgenos
Vacina de RNAm para a glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2	BNT162B2 Pfizer/BioNTech Comirnaty Herpes-zóster	RNAm	Polietilenoglicol 2000, trometamina e trometamina hidroclorada (apenas em frascos prontos para uso)
Vacina de RNAm para a glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2	RNAm-1,273 Moderna Spikevax	RNAm	Polietilenoglicol 2000, trometamina e trometamina hidroclorada
Proteína <i>spike</i> recombinante adjuvada do SARS-CoV-2	NVX-CoV2373 Novavax Nuvaxovid/Covovax	Proteína <i>spike</i> recombinante adjuvada (Matrix M) produzida em células de inseto <i>Sf9 Spodoptera frugiperda</i>	Polissorbato 80

DTPa = Difteria-tétano-coqueluche, para crianças com menos de 7 anos; dTpa = Tétano-difteria-coqueluche, para adolescentes e adultos; Fiocruz = Fundação Oswaldo Cruz; HPV = papilomavírus humano; PS80 = polissorbato 80; PEG = polietilenoglicol; VSR = Vírus sincicial respiratório; COVID-19 = *Coronavirus Disease 2019*.

pitalização⁷⁰. Durante a pandemia de influenza em 2009, pacientes com asma apresentaram um risco significativamente maior de hospitalização, com a maioria dos pacientes procurando atendimento devido à exacerbação dos sintomas respiratórios, e não somente pela infecção por influenza em si⁷¹.

Além de segura, a vacina influenza é eficaz em pacientes com asma. Um estudo de caso-controle realizado na Escócia avaliou a eficácia da vacina contra a influenza em pessoas com asma ao longo de seis temporadas (2010/2011 a 2015/2016) utilizando 5.910 amostras virológicas. A vacinação foi associada a uma redução de 55% nas infecções confirmadas laboratorialmente ao longo das seis temporadas⁷².

Recomenda-se que os pacientes com asma sigam o calendário regular de vacinação no Brasil, recebendo doses anuais da vacina influenza trivalente ou tetravalente a partir dos 6 meses de idade.

Em 2023, a vacina influenza tetravalente com alta concentração de antígenos (*high dose*) também foi disponibilizada no Brasil para indivíduos com 60 anos ou mais. O imunizante, fabricado pela Sanofi Pasteur com o nome comercial Efluelda®, contém quatro vezes mais antígenos em comparação às vacinas influenza quadrivalentes de dose padrão. A vacina Efluelda® demonstrou 24,2% de eficácia incremental quando comparada à vacina de dose padrão. Uma metanálise que avaliou dados colhidos ao longo de 10 temporadas de gripe demonstrou que a vacina de alta dose oferece benefícios de proteção além da gripe, como redução de 27% na hospitalização por pneumonia e de 18% nas internações por eventos cardiorrespiratórios⁷³⁻⁷⁵. A vacina pode ser encontrada nos serviços privados de vacinação e permite maior proteção para a população a partir de 60 anos de idade, cuja resposta vacinal é pior devido à imunossenescência e presença frequente de comorbidades.

Estratégias para aumentar a adesão à vacinação contra gripe em pacientes com asma são essenciais, pois podem reduzir significativamente o risco de exacerbações provocadas pela influenza.

Vacinação contra o vírus sincicial respiratório (VSR)

O VSR é a principal causa de bronquiolite e pneumonia em crianças menores de 5 anos⁷⁶. Anualmente, o VSR é responsável por cerca de 33 milhões de infecções, mais de 3 milhões de hospitalizações e mais de 100.000 mortes em crianças de 0 a 5 anos

em todo o mundo, com maior impacto nas regiões desfavorecidas economicamente⁷⁶. Além das crianças, as hospitalizações associadas ao VSR também são elevadas em adultos com idade mais avançada, especialmente aqueles com mais de 65 anos e em portadores de doenças crônicas^{77,78}, destacando a necessidade de incluir essas populações nas estratégias de vacinação contra o VSR.

A associação entre doença grave por VSR em lactentes e o desenvolvimento de asma é bem estabelecida^{79,80}. Embora um vínculo causal entre a infecção por VSR e a asma ainda não tenha sido comprovado, evidências imunológicas sugerem uma tendência para uma resposta do tipo Th2 e uma redução da imunidade antiviral de interferon- γ durante a infecção por VSR, o que sustenta a hiper-reatividade das vias aéreas em um subconjunto de crianças suscetíveis⁷⁹. A bronquiolite por VSR também tem sido associada a uma asma mais grave, evidenciada por uma taxa três vezes maior de internações por asma e uso de medicação em comparação com controles da mesma idade sem internação prévia por infecção do trato respiratório inferior por VSR⁸¹.

Em um estudo que incluiu aproximadamente 25.000 adultos com 60 anos ou mais, a vacina contra o VSR com adjuvante (RSVPreF3 OA, Arexvy, GlaxoSmith Kline) foi bem tolerada e reduziu o risco de doenças do trato respiratório inferior relacionadas ao VSR em 82,6% e de doenças respiratórias agudas relacionadas ao VSR (incluindo doenças leves) em 72%⁸². Quando a avaliação focou em participantes com uma ou mais doenças crônicas, como asma, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca crônica e diabetes, a eficácia da vacina foi ainda maior⁸³. Para aqueles com pelo menos uma doença crônica, a vacina reduziu o risco de doenças respiratórias do trato inferior relacionadas ao VSR em 95% e de doenças respiratórias agudas relacionadas ao VSR em 81%⁸³. Em participantes com duas ou mais doenças crônicas, a redução de risco para doenças do trato respiratório inferior foi de 92%, e para doenças respiratórias agudas, 88%⁸³. Esses resultados indicam que a vacina pode ser uma ferramenta importante para prevenir doenças graves relacionadas ao VSR em adultos acima de 60 anos com condições crônicas, incluindo asma.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou recentemente o registro de duas vacinas contra o VSR:

- a vacina Arexvy (com adjuvante), da empresa GlaxoSmith Kline foi a primeira vacina registrada

contra o VSR (2023). Aprovada para uso em adultos com 60 anos de idade ou mais, e adultos entre 50 e 59 anos de idade com risco aumentado para infecção pelo VSR, a vacina é aplicada por via intramuscular, em dose única, a qualquer momento, independente de sazonalidade do vírus. Dados atuais demonstram proteção sustentada por três sazonalidades de circulação do vírus (quase três anos)⁸⁴. Desta forma, no momento, não há recomendação de doses de reforço;

- a vacina Abrysvo, da farmacêutica Pfizer, foi licenciada pela Anvisa para uso em gestantes entre 24 e 36 semanas de idade gestacional para proteção do recém-nascido. A administração é intramuscular e em dose única. A vacina tem dados de proteção até a segunda temporada. A vacina também foi autorizada para aplicação em pessoas com 60 anos ou mais, e pessoas de 18 a 59 anos de idade com risco aumentado para infecção pelo VSR, com dados de segurança e eficácia semelhantes à vacina Arexvy.

O uso dessas vacinas em pacientes com asma acima de 60 anos é recomendado pela SBIm e pela ASBAI.

Além das vacinas, o palivizumabe e o nirsevimabe são anticorpos monoclonais indicados para a prevenção de infecções pelo VSR em lactentes, especialmente para aqueles em grupos de alto risco. O palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à proteína de fusão do VSR, inibindo a entrada do vírus nas células hospedeiras⁸⁵. Estudos clínicos demonstraram que o palivizumabe reduz significativamente as hospitalizações relacionadas ao VSR em lactentes prematuros extremos (menores de 28 semanas) e aqueles com displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa^{85,86}. A profilaxia com palivizumabe é administrada mensalmente durante a temporada de VSR, até o máximo de cinco doses.

O nirsevimabe é um anticorpo monoclonal de longa duração que também se liga à proteína de fusão do VSR, mas com uma meia-vida estendida, permitindo uma única dose para cobrir toda a temporada de circulação do vírus⁸⁷. Estudos clínicos mostraram que o nirsevimabe é eficaz na redução de infecções graves e hospitalizações por VSR em lactentes saudáveis, prematuros e aqueles com comorbidades⁸⁷⁻⁸⁹. A eficácia do nirsevimabe foi comparável ou superior à do palivizumabe, com a vantagem adicional de ser aplicado em um regime de dose única⁸⁸.

Em resumo, palivizumabe e nirsevimabe são eficazes na prevenção de infecções por VSR em lactentes, com nirsevimabe oferecendo a vantagem de uma única dose por temporada.

Vacinação contra doença pneumocócica invasiva (DPI)

Doença pneumocócica é o nome dado a qualquer infecção causada pelo *Streptococcus pneumoniae*, ou pneumococo⁹⁰. Este é o principal agente etiológico bacteriano de uma gama de infecções, incluindo infecções não invasivas, como sinusite, otite média e pneumonia adquirida na comunidade, e infecções invasivas, quando o pneumococo invade sítios previamente estéreis, como a corrente sanguínea (bacteremia) e os tecidos e fluidos que rodeiam o cérebro e medula espinhal (meningite)^{90,91}. Estas condições são graves, muitas vezes requerem hospitalização e podem levar à morte⁹⁰.

Já foram isolados cerca de 100 sorotipos de pneumococos tendo como base as diferenças antigênicas de suas cápsulas polissacarídicas. A cápsula é o principal fator de virulência desta bactéria e é responsável por induzir no hospedeiro a imunidade sorotipo específica⁹². Consequentemente, esses antígenos capsulares são a base das formulações vacinais atualmente utilizadas para prevenir a doença pneumocócica.

A asma tem sido associada a um risco aumentado de pneumonia e DPI, especialmente entre crianças^{93,94}. Além disso, a asma pode afetar negativamente o desfecho da pneumonia e aumentar a taxa de mortalidade associada⁹⁵. Por essa razão, agências de saúde, incluindo os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos⁹⁶, consideram a asma uma indicação para a vacinação pneumocócica. A iniciativa GINA argumenta que ainda há dados limitados que demonstrem inequivocamente a eficácia da vacina pneumocócica na população com asma para recomendar seu uso universal, embora reconheça que esses pacientes, especialmente crianças e idosos, estejam em maior risco de contrair infecções pneumocócicas⁶⁵.

A vacinação pneumocócica faz parte do programa de imunização infantil em cerca de metade dos estados membros da Organização Mundial da Saúde, incluindo o Brasil. A vacinação reduz as hospitalizações por pneumonia em crianças e adultos e diminui o risco de doença invasiva^{97,98}. Estão disponíveis dois tipos de vacinas: a vacina pneumocócica polis-

sacarídica (VPP) e as vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC). A vacina VPP proporciona imunidade específica para os sorotipos incluídos na formulação, conforme detalhado na Figura 5. Ela induz uma resposta imunológica de curto prazo ao estimular um subconjunto de células B que produzem anticorpos da subclasse IgG2. As vacinas conjugadas (VPC), que combinam um polissacarídeo com uma proteína, estimulam uma resposta imunológica específica do sorotipo dependente de células T e ativam células B de memória. A vacina VPP 23-valente está disponível no Brasil desde 1989, e a VPC 7-valente (VPC7) foi licenciada em 2000, sendo a primeira vacina conjugada disponível no mundo. Foi substituída por vacinas conjugadas contendo maior número de so-

rotipos, sendo hoje disponíveis no Brasil as vacinas 10-valente (VPC10), 13-valente (VPC13), 15-valente (VPC15) e 20-valente (VPC20).

A imunização rotineira contra o *Streptococcus pneumoniae* é segura em pacientes com asma e pode ajudar a mitigar a diminuição gradual da função respiratória causada por exacerbações infecciosas repetidas⁹⁹. As recomendações de esquemas de vacinação para as vacinas pneumocócicas disponíveis atualmente no Brasil (VPC10, VPC13, VPC15, VPC20 e VPP23), incluindo a vacinação de pacientes com asma, estão descritas na Tabela 5. Em resumo, recomenda-se que o paciente com asma receba as vacinas VPC13, VPC15 ou VPC20. Para aqueles que receberam VPC7 ou VPC10 anteriormente, é impor-

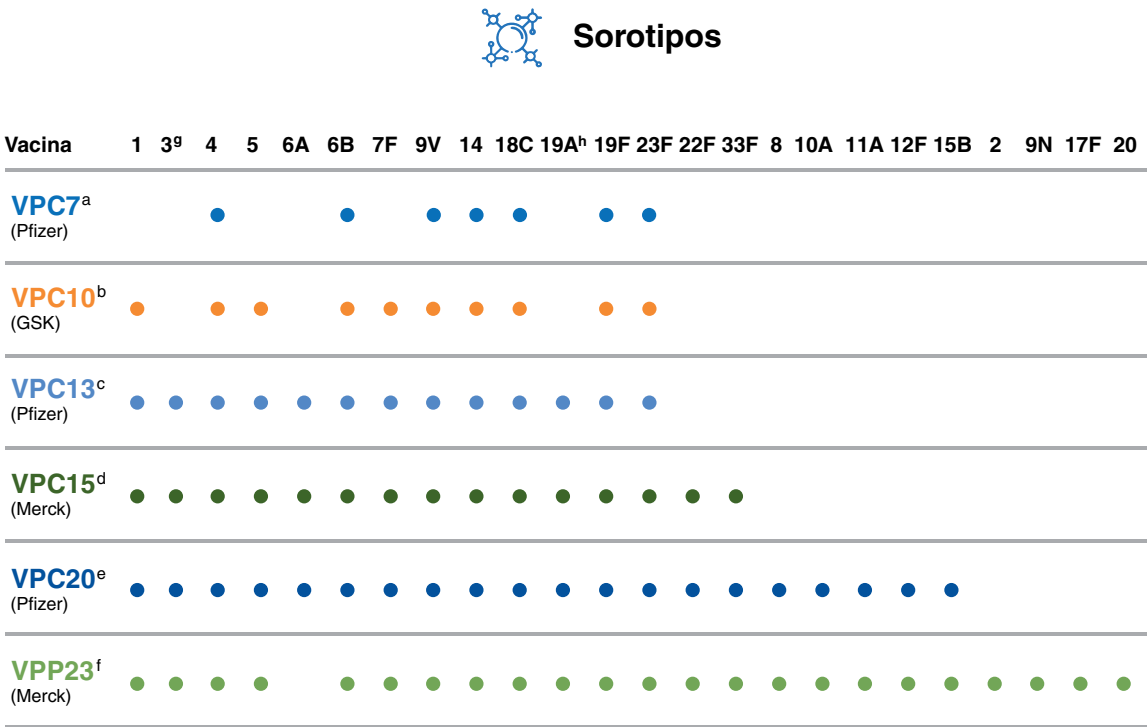


Figura 5
Vacinas pneumocócicas licenciadas no Brasil

^a Não é mais utilizada no Brasil.
^b Disponível nas unidades básicas de saúde.
^c Disponível em clínicas privadas e nos Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais (CRIE) para alguns grupos de pacientes.
^d Disponível em clínicas privadas.
^e Registrada para uso em maiores de 18 anos; utilização em crianças ainda está em processo de aprovação.
^f Registrada para uso em maiores de 2 anos.
^{g,h} Responsáveis, atualmente, pela maior parte das doenças pneumocócicas graves no Brasil.

Tabela 5

Recomendações de esquemas de vacinação para as vacinas pneumocócicas (VPC10, VPC13, VPC15, VPC20 e VPP23)

Crianças até 5 anos não vacinadas			
Idade	Vacina	Esquema de vacinação	Observação
2-6 meses	VPC10, VPC13, VPC15 ou VPC20	Três doses no primeiro ano de vida, com intervalo de dois meses entre as doses, e reforço entre 12 e 15 meses de idade	VPC10 é a vacina fornecida nas unidades básicas de saúde e faz parte do calendário de vacinação infantil do Ministério da Saúde
7-11 meses	VPC10, VPC13, VPC15 ou VPC20	Duas doses no primeiro ano de vida, com intervalo de dois meses entre as doses, e reforço entre 12 e 15 meses de idade	VPC15 e VPC20 são recomendadas para uso preferencial quando disponíveis. Na impossibilidade, utilizar a VPC13
12-24 meses	VPC10, VPC13, VPC15 ou VPC20	Duas doses com intervalo de dois meses	Para crianças entre 2 e 5 anos com doenças crônicas que aumentam a vulnerabilidade a infecções pneumocócicas (incluindo a asma), pode ser necessário complementar a vacinação com a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente naqueles que receberam VPC10, VPC13 ou VPC15
2-5 anos	VPC10, VPC13, VPC15 ou VPC20	Uma dose	

Crianças a partir de 6 anos, adolescentes e adultos com doenças crônicas que aumentam o risco para DPI (incluindo a asma) ainda não vacinados

Dose única de VPC13, VPC15 ou VPC20, complementando a vacinação com a VPP23 para quem recebeu VPC13 ou VPC15

Adultos

- A vacinação entre 50-59 anos com VPC 20, VPC15 ou VPC13 fica a critério médico.
- As vacinas pneumocócicas são recomendadas para adultos de qualquer idade com pneumopatias crônicas, como a asma. Nessas situações, é indicada a VPC20 em dose única ou o esquema sequencial iniciando com VPC15 ou, na sua impossibilidade, com a VPC13, seguida de uma dose de VPP23 dois meses depois, e uma segunda dose de VPP23 cinco anos após a primeira.

Pessoas com 60 anos ou mais

Situação	Recomendação
Principal	VPC 20 em dose única ou esquema sequencial iniciando com VPC15 ou, na sua impossibilidade, com a VPC13, seguida de uma dose de VPP23 dois meses depois, e uma segunda dose de VPP23 cinco anos após a primeira. Se a opção for com a vacina VPC20, não há indicação de esquema sequencial com VPP23
Pessoas que já receberam uma dose de VPP23	Intervalo de um ano para a aplicação de VPC20, VPC15 ou VPC13. Para os que optaram pela VPC20, não há recomendação para uma segunda dose da VPP23. Para os que optaram pelo esquema sequencial iniciado com VPC15 ou VPC13, uma segunda dose de VPP23 deve ser feita cinco anos após a primeira, mantendo intervalo de seis a 12 meses da VPC15 ou VPC13
Pessoas que receberam duas doses de VPP23 e nenhuma VPC	Uma dose de VPC20 ou de VPC15; na impossibilidade, utilizar a VPC13. Qualquer delas com intervalo mínimo de um ano após a última dose de VPP23
Para aqueles com esquema incompleto com VPC15 ou VPC13 e/ou VPP23	É possível finalizar a vacinação com dose única de VPC20, respeitando intervalo de dois meses da última dose da VPC15 ou VPC13 ou um ano da VPP23
Para aqueles com esquema sequencial completo com VPC15 ou VPC13 e VPP23	Uma dose de VPC20 pode ser recomendada, a critério médico, respeitando intervalo de um ano da dose de VPP23 e de 2 meses da VPC15 ou VPC13

VPC10=Vacina Pneumocócica Conjugada 10-valente, VPC13=Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente, VPC15=Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente, VPC20 = Vacina Pneumocócica Conjugada 20-valente, VPP23 = Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23-valente, DPI = Doença Pneumocócica Invasiva.

Tabela 5 (continuação)

Recomendações de esquemas de vacinação para as vacinas pneumocócicas (VPC10, VPC13, VPC15, VPC20 e VPP23)

Intercambialidade de vacinas	
Vacinas	Recomendação
VPC13-VPC15-VPC20	As vacinas VPC20, VPC15 e VPC13 são intercambiáveis, podendo-se migrar para qualquer uma delas em qualquer momento do esquema vacinal. Crianças saudáveis com esquema completo com a VPC13 não necessitam revacinar com a VPC20 ou VPC15, exceto se forem de maior risco para DPI (incluindo pacientes com asma). Nessas situações, está indicada a complementação com a VPC20 ou o esquema sequencial com a VPP23
VPC10 para VPC13, VPC15 ou VPC20	Para proteção adequada contra os principais sorotipos responsáveis por doença grave (19A e 3), deve ser adotado o esquema completo recomendado para a idade em que a primeira dose de VPC13, VPC15 ou VPC20 for aplicada

VPC10 = Vacina Pneumocócica Conjugada 10-valente, VPC13 = Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente, VPC15 = Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente, VPC20 = Vacina Pneumocócica Conjugada 20-valente, VPP23 = Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23-valente, DPI = Doença Pneumocócica Invasiva.

tante ampliar a proteção com vacinas que contenham o sorotipo 19A. A vacina VPP23 é recomendada a partir dos 2 anos de idade para aqueles que receberam VPC13 ou VPC15. Para os vacinados com VPC20 não se recomenda a aplicação de VPP23. O número de doses dependerá da idade e situação imune do paciente.

Destaca-se que o teste sorológico não é recomendado antes ou depois de receber a vacina pneumocócica.

Vacinação contra a COVID-19

Pessoas com asma leve a moderada que contraem COVID-19 não apresentam maior risco de desenvolver formas graves^{65,100}. No entanto, aqueles com asma não controlada têm um risco maior de hospitalização devido a doença grave se contraírem COVID-19¹⁰¹⁻¹⁰³.

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações acrescentou a vacinação contra a COVID-19 no calendário de rotina para crianças entre 6 meses de vida e menores de 5 anos, incluindo aqueles com asma. Nesta população, são aplicadas duas ou três doses da vacina mais atualizada com um intervalo de 4 semanas entre a primeira e a segunda doses, e oito semanas entre a segunda e terceira doses (esquema primário)¹⁰⁴.

Em 2024, foi adotada a aplicação de doses de reforço para pessoas com mais de 60 anos e gru-

pos prioritários. Pacientes acima de 5 anos com asma grave (definidos como aqueles que fazem uso recorrente de corticosteroides sistêmicos e/ou tiveram internação por crise asmática no último ano) são considerados grupo prioritário para a vacinação contra a COVID-19 e devem receber doses de reforço anuais. Imunocomprometidos e pessoas com 60 anos ou mais, nas condições mencionadas, devem receber doses de reforços semestrais com a versão da vacina mais atualizada disponível. De acordo com a Estratégia de Vacinação brasileira contra a COVID-19 de 2024, os esquemas primários de vacinação não são mais recomendados rotineiramente para pessoas com 5 anos de idade ou mais que não fazem parte dos grupos prioritários. Para aqueles que nunca se vacinaram, uma dose da vacina COVID-19 poderá ser realizada¹⁰⁴.

Resumo das recomendações para a vacinação de pacientes com asma

A Tabela 6 resume as recomendações para a vacinação de pacientes com asma.

Algoritmo para investigação de pacientes com histórico de suspeita de reação alérgica a uma vacina

Pacientes com histórico de hipersensibilidade a vacinas devem ser investigados sempre que possível. A investigação começa pela coleta da história clínica

Tabela 6

Resumo das recomendações de vacinação para pacientes com asma

Vacina	Recomendação
Influenza ^a	Vacinação anual com vacina influenza trivalente ou tetravalente a partir dos 6 meses de idade, com possibilidade de vacinação com vacina <i>high-dose</i> para indivíduos com 60 anos ou mais
VSR	Vacina Arexvy (adjuvantada) para adultos com 60 anos ou mais e entre 50 a 59 anos com risco aumentado de infecção pelo VSR. Dados de proteção até a terceira temporada. Vacina Abrysvo é licenciada (Anvisa) para gestantes a partir de 24 semanas de gestação e adultos com 60 anos ou mais e entre 18 e 59 anos com risco aumentado para infecção pelo VSR. Dados de proteção até a segunda temporada.
Vacinas pneumocócicas	Vacinas VPC13, VPC15 ou VPC20. As vacinas VPC 13 e VPC15 devem ser complementadas com VPP23 em maiores de 2 anos. Seguir esquema de doses conforme idade e situação imune (Tabela 5)
COVID-19 ^b	Esquema primário de duas ou três doses (a depender do fabricante) para crianças entre 6 meses e menores de 5 anos. Para pacientes com asma grave acima de 5 anos de idade, doses de reforço anuais são recomendadas
Demais vacinas	Seguir o calendário regular de vacinação

^{a,b} As vacinas contra Influenza e COVID-19 podem ser aplicadas no mesmo dia.VSR = Vírus sincial respiratório, VPC = Vacina pneumocócica conjugada, VPP = Vacina pneumocócica polissacarídica, COVID-19 = *Coronavirus Disease 2019*.

detalhada, incluindo a manifestação clínica, a extensão da reação (local ou sistêmica), o tempo de início e duração (imediate ou tardia) e o tratamento necessário. Para a análise etiológica, é essencial registrar o fabricante e o lote da vacina administrada, além de revisar a bula para identificar possíveis componentes alergênicos, incluindo alumínio, formaldeído, timorol, 2-fenoxietanol, lactose, gelatina, antibióticos, látex, ovoalbumina e fungos.

Se a história clínica sugerir uma reação de hipersensibilidade à vacina, procede-se com a investigação diagnóstica baseada no mecanismo de hipersensibilidade envolvido, conforme o algoritmo ilustrado na Figura 3. Nas reações de hipersensibilidade imediata ou anafilaxia, deve-se considerar o uso de testes cutâneos (como o *prick test* e o teste intradérmico de leitura imediata) com a vacina e seus constituintes. Se ambos os testes forem negativos, a vacinação pode ser realizada sob supervisão, com observação de no mínimo 60 minutos em local equipado para tratar reações anafiláticas.

Nos casos em que os testes cutâneos indicarem sensibilização, o especialista pode optar por utilizar

uma vacina alternativa que não contenha o componente suspeito. Se isso não for possível, a vacina pode ser administrada de forma fracionada ou em esquema de dessensibilização, em ambiente seguro e preparado para manejar possíveis reações adversas^{105,106}.

Reações locais não alérgicas, como vermelhidão, dor e edema, bem como febre, não contraindicam doses subsequentes da vacina¹². Em todos os casos, é fundamental que a imunização não seja retardada para evitar um aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas, especialmente considerando o cenário atual de queda nas taxas de cobertura vacinal no Brasil.

Embora reações graves de hipersensibilidade a vacinas sejam raras é essencial que os ambientes de vacinação estejam preparados para atender esses casos. Eles devem ser adequadamente equipados (dispor de adrenalina, anti-histamínicos, corticoides, beta 2-agonistas e fonte de oxigênio), ter uma equipe treinada e devem seguir protocolos claros de emergência para garantir uma resposta rápida e eficaz em caso de anafilaxia. Ressalta-se que histórico de reação de hipersensibilidade à vacina não contraindi-

ca todas as demais, já que a reação é decorrente de um componente específico da vacina e não de todas as vacinas. O médico alergista pode contribuir nessa avaliação e permitir que a vacinação subsequente possa ser realizada com mais segurança.

Notificação de eventos adversos pós-vacinação

Eventos supostamente atribuídos à vacinação ou imunização devem ser notificados e investigados conforme a 4ª edição do Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação¹⁰⁷. A notificação adequada e oportuna desses eventos é essencial para garantir a segurança das vacinas, possibilitar respostas rápidas para minimizar riscos, e ajustar estratégias de vacinação quando necessário. A notificação pode ser realizada pela instituição que aplicou a vacina ou pelo médico assistente.

Conclusão

A identificação precoce de reações alérgicas, aliada a uma estratificação de risco adequada baseada na história clínica e em testes diagnósticos, é essencial para orientar a escolha da vacina e o manejo apropriado da imunização em pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade a vacinas. Além disso, estratégias como a administração de vacinas em doses fracionadas e em ambientes controlados são eficazes na redução do risco de reações de hipersensibilidade, permitindo a vacinação segura destes pacientes.

O manejo adequado dos pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade requer, sempre que possível, uma colaboração entre os especialistas em alergia e imunologia e outros profissionais de saúde. A vigilância contínua dos eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização (ESAVI), juntamente com uma comunicação transparente com os pacientes sobre os riscos e benefícios, é fundamental para fortalecer a confiança na vacinação. Além disso, promover a imunização em pacientes alérgicos, especialmente aqueles com asma, protege esses indivíduos contra infecções preveníveis, melhora o controle da doença de base e reduz o risco de exacerbações.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Morgana Moretti pela assistência na redação deste manuscrito.

Referências

1. Shattock AJ, Johnson HC, Sim SY, Carter A, Lambach P, Hutubessy RCW, et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2307-16. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00850-X.
2. Lötval J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al.; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); World Allergy Organization (WAO). We call for iCAALL: International Collaboration for Asthma, Allergy and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Apr;108(4):215-6. doi: 10.1016/j.anai.2012.02.025.
3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
4. Mahler V, Junker AC. Anaphylaxis to additives in vaccines. *Allergo J Int*. 2022;31(5):123-36. doi:10.1007/s40629-022-00215-8.
5. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37. doi: 10.1111/all.12350.
6. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1731-7. doi:10.1056/NEJMr022471.
7. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
8. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al.; Vaccine Safety Datalink Team. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):815-20. doi: 10.1542/peds.112.4.815.
9. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3):868-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048.
10. Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano MV. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1465-73. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1003.
11. Choe YJ, Lee H, Kim JH, Choi WS, Shin JY. Anaphylaxis following vaccination among children in Asia: A large-linked database study. *Allergy*. 2021;76(4):1246-9. doi:10.1111/all.14562.
12. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jul;130(1):25-43. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.003.
13. Taylor S, Asmundson GJG. Immunization stress-related responses: implications for vaccination hesitancy and vaccination processes during the COVID-19 pandemic. *J Anxiety Disord*. 2021;84:102489. doi:10.1016/j.janxdis.2021.102489.
14. Gold MS, MacDonald NE, McMurtry CM, Balakrishnan MR, Heininger U, Menning L, et al. Immunization stress-related response - Redefining immunization anxiety-related reaction as an adverse event following immunization. *Vaccine*. 2020 Mar 23;38(14):3015-3020. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.046.
15. Pérez Rubio A, Eiros JM. Cell culture-derived flu vaccine: Present and future. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(8):1874-82. doi: 10.1080/21645515.2018.1460297.
16. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):463-72. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.971.

17. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummel DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016 Sep 16;9(1):32. doi: 10.1186/s40413-016-0120-5.
18. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med*. 1995;332(19):1262-6. doi:10.1056/NEJM199505113321904.
19. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine*. 1996;14(2):131-4. doi:10.1016/0264-410x(95)00154-s.
20. Kelso JM. Influenza vaccine and egg allergy: nearing the end of an evidence-based journey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):140-1. doi:10.1016/j.jaip.2014.08.011.
21. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(8):1049-57. doi:10.1586/14760584.2014.933079.
22. Takey PRG. Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela: revisão sistemática e metanálise [tese]. Rio de Janeiro, RJ: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) - Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas; 2020. Disponível em: https://sucupira-legado.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=10263752.
23. Gerhardt CMB, Feitosa GSJ, Aquilante BP, Dorna MB, Santos CJN, Pastorino AC, et al. Segurança da vacina de febre amarela em pacientes comprovadamente alérgicos à proteína do ovo. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(2):143-50. doi: 10.5935/2526-5393.20190025.
24. Gerhardt CMB, Castro APBM, Pastorino AC, Dorna MB, Nunes-Santos CJ, Aquilante BP, et al. Safety of yellow fever vaccine administration in confirmed egg-allergic patients. *Vaccine*. 2020 Sep 29;38(42):6539-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.020.
25. Cancado B, Aranda C, Mallozi M, Weckx L, Sole D. Yellow fever vaccine and egg allergy. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):812. doi:10.1016/S1473-3099(19)30355-X.
26. Guimarães BNA, Petraglia TCMB, Marinho AKBB, Barbosa ADM. Eventos adversos imediatos à vacina febre amarela em crianças alérgicas ao ovo. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(4):519-26. doi: 10.5935/2526-5393.20220060.
27. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Wegrzyn A, Gimenez G, Sampson HA, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):215-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.046.
28. SBIm, ASBAI, SBP. Nota técnica conjunta SBIm/ASBAI/SBP – 08/02/2017. Vacina rotavírus [Internet]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-sbim-asbai-sbp-rotavirus08022017-v2.pdf>. Acessado em: 01/11/2024.
29. Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jul;100(1):130-4. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70204-5.
30. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al.; VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002 Dec;110(6):e71. doi: 10.1542/peds.110.6.e71.
31. Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2004;23(5):664-7. doi:10.1016/j.vaccine.2004.06.042.
32. Nicaise-Roland P, Granger V, Soria A, Barbaud A, Pallardy M, Chollet-Martin S, et al. Immediate hypersensitivity to COVID-19 vaccines: Focus on biological diagnosis. *Front Allergy*. 2022 Sep 30;3:1007602. doi: 10.3389/falgy.2022.1007602.
33. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jul;46(7):907-22. doi: 10.1111/cea.12760.
34. Loughlin AM, Marchant CD, Adams W, Barnett E, Baxter R, Black S, et al. Causality assessment of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2012 Nov 26;30(50):7253-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.074.
35. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011;60(2):1-64.
36. Ma L, Du X, Dong Y, Peng L, Han X, Lyu J, et al. First case of Stevens-Johnson syndrome after rabies vaccination. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Apr;84(4):803-5. doi: 10.1111/bcp.13512.
37. Christou EM, Wargon O. Stevens-Johnson syndrome after varicella vaccination. *Med J Aust*. 2012;196(4):240-1. doi:10.5694/mja11.11484.
38. Chahal D, Aleshin M, Turegano M, Chiu M, Worswick S. Vaccine-induced toxic epidermal necrolysis: a case and systematic review. *Dermatol Online J*. 2018;24(1). doi:10.5070/D3241037941.
39. Keller N, Gilad O, Marom D, Marcus N, Garty BZ. Nonbullous Erythema Multiforme in Hospitalized Children: A 10-Year Survey. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(5):701-3. doi:10.1111/pde.12659.
40. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):239-45. doi:10.1016/j.jaad.2014.06.026.
41. Stone Jr CA, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2694-706. doi:10.1111/bcp.14112.
42. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):66-73. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.030.
43. Peng B, Wei M, Zhu FC, Li JX. The vaccines-associated Arthus reaction. *Hum Vaccines Immunother*. 2019;15(11):2769-77. doi:10.1080/21645515.2019.1602435.
44. Pool V, Mege L, Abou-Ali A. Arthus Reaction as an Adverse Event Following Tdap Vaccination. *Vaccines*. 2020;8(3):385. doi:10.3390/vaccines8030385.
45. Willison HJ, Jacobs BC, Doorn PA van. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2016;388(10045):717-27. doi:10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
46. Brasil, Ministério da Saúde. Painel de Monitoramento das Arboviroses [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses/painel>. Acessado em: 28/08/2024.
47. Yang F, Schildhauer S, Billeter SA, Hardstone Yoshimizu M, Payne R, Pakingan MJ, et al. Insecticide Resistance Status of Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) in California by Biochemical Assays. *J Med Entomol*. 2020 Jul 4;57(4):1176-83. doi: 10.1093/jme/tjaa031.
48. Barcellos C, Matos V, Lana RM, Lowe R. Climate change, thermal anomalies, and the recent progression of dengue in Brazil. *Sci Rep*. 2024;14(1):5948. doi:10.1038/s41598-024-56044-y
49. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024 Feb;12(2):e257-e270. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00522-3.
50. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical safety experience of TAK-003 for dengue fever: a new tetravalent live attenuated vaccine candidate. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1350-e1359. doi:10.1093/cid/ciac418.

51. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Segurança da vacina Qdenga [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/seguranca-da-vacina-qdenga> . Acessado em: 29/08/2024.
52. Percio J, Kobayashi CD, Silva RMA, Marinho AKBB, Capovilla L, Andrade PHS, et al. Safety signal detected: Anaphylaxis after attenuated dengue vaccine (TAK-003) - Brazil, march 1, 2023-march 11, 2024. *Vaccine*. 2024 Dec 2;42(26):126407. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126407.
53. Brasil, Ministério da Saúde. Nota Técnica N° 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contenido/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-7-2024-cgfam-dpni-svsa-ms/view> . Acessado em: 29/08/2024.
54. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA. COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not? *Allergy*. 2021;76(6):1934-7. doi:10.1111/all.14722.
55. Guerrini G, Gioria S, Sauer AV, Lucchesi S, Montagnani F, Pastore G, et al. Monitoring Anti-PEG Antibodies Level upon Repeated Lipid Nanoparticle-Based COVID-19 Vaccine Administration. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 9;23(16):8838. doi: 10.3390/ijms23168838.
56. Lukawska J, Mandaliya D, Chan AWE, Foggitt A, Bidder T, Harvey J, et al. Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Mar;7(3):1086-7. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.035.
57. Guler S, Ertok I, Sahin NY, Ramadan H, Katirci Y. Anaphylaxis after intravenous infusion of dexketoprofen trometamol. *Turk J Emerg Med*. 2016;16(3):132-3. doi:10.1016/j.tjem.2016.09.003.
58. Maltezou HC, Anastassopoulou C, Hatziantoniou S, Poland GA, Tsakris A. Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines. *Vaccine*. 2022;40(2):183-6. doi:10.1016/j.vaccine.2021.11.066.
59. Boufidou F, Hatziantoniou S, Theodoridou K, Maltezou HC, Vasileiou K, Anastassopoulou C, et al. Anaphylactic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Updated Assessment Based on Pharmacovigilance Data. *Vaccines (Basel)*. 2023 Mar 8;11(3):613. doi: 10.3390/vaccines11030613.
60. Baeck M, Marot L, Belkhir L. Delayed large local reactions to mRNA vaccines. *N Engl J Med*. 2021;384(24):e98. doi:10.1056/NEJMc2104751.
61. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1273-7. doi: 10.1056/NEJMc2102131.
62. Samarakoon U, Alvarez-Arango S, Blumenthal KG. Delayed Large Local Reactions to mRNA Covid-19 Vaccines in Blacks, Indigenous Persons, and People of Color. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):662-4. doi: 10.1056/NEJMc2108620.
63. Higashino T, Yamazaki Y, Senda S, Satou Y, Yonekura Y, Imai K, et al. Assessment of Delayed Large Local Reactions After the First Dose of the SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Japan. *JAMA Dermatol*. 2022 Aug 1;158(8):923-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.2088.
64. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al.; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
65. Global Initiative for Asthma. 2024 Global Initiative for Asthma (GINA) report: global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf. Acessado em: 29/08/2024.
66. Brasil, Ministério da Saúde. Em 2021, SUS registrou 1,3 milhão de atendimentos a pacientes com asma na Atenção Primária à Saúde [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/em-2021-sus-registrou-1-3-milhao-de-atendimentos-a-pacientes-com-asma-na-atencao-primaria-a-saude-1> . Acessado em: 26/08/2024.
67. Marques CPC, Bloise RF, Lopes LBM, Godói LF, Souza PRP, Santa Rosa IM, et al. Epidemiologia da asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. *Res Soc Dev*. 2022;11(8):e5211828825-e5211828825. doi:10.33448/rsd-v11i8.28825.
68. Ritchie AI, Jackson DJ, Edwards MR, Johnston SL. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection. A focus on asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 1:S55-63. doi:10.1513/AnnalsATS.201507-421MG.
69. Gill MA, Bajwa G, George TA, Dong CC, Dougherty II, Jiang N, et al. Counterregulation between the FcεpsilonRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2010 Jun 1;184(11):5999-6006. doi: 10.4049/jimmunol.0901194.
70. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011 Apr;66(4):458-68. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.
71. Wark PAB. Why are people with asthma more susceptible to influenza? *Eur Respir J*. 2019;54(4). doi:10.1183/13993003.01748-2019.
72. Vasileiou E, Sheikh A, Butler CC, Robertson C, Kavanagh K, Englishby T, et al. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness in People With Asthma: A National Test-Negative Design Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 23;71(7):e94-e104. doi: 10.1093/cid/ciz1086.
73. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):635-45. doi: 10.1056/NEJMoa1315727.
74. Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK, QHD00013 Study Group. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2019;37(39):5825-34. doi:10.1016/j.vaccine.2019.08.016.
75. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2020. Package Insert – Fluzone High-Dose Quadrivalent. Sanofi Pasteur [Internet]. Disponível em: www.fda.gov/media/132238/download. Acessado em: 26/08/2024.
76. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al.; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; Nair H; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2047-64. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
77. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H; RESCEU Investigators. Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(Suppl 1):S17-S21. doi: 10.1093/infdis/jiab040.
78. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(10):1427-36. doi: 10.1093/cid/cis211.
79. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(10):1741-6. doi:10.1111/jpc.16197.
80. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadiq T, Chappell JD, Peebles RS Jr, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1669-80. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00811-5.
81. Coutts J, Fullarton J, Morris C, Grubb E, Buchan S, Rodgers-Gray B, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2020 May;55(5):1104-10. doi: 10.1002/ppul.24676.

82. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604.
83. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, Lee DG, Papi A, Ison MG, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions. *Clin Infect Dis*. 2024 Jan 25;78(1):202-9. doi: 10.1093/cid/ciad471.
84. Ison MG, Papi A, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. 1936. Efficacy of One Dose of the Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Adults > 60 Years of Age Persists for 2 RSV Seasons. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Nov 27;10(Suppl 2):ofad500.2467. doi: 10.1093/ofid/ofad500.2467.
85. National Library of Medicine. DailyMed. SYNAGIS- palivizumab injection, solution [Internet]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=3a0096c7-8139-44cd-bba4-520ab05c2cb2>. Acessado em: 16/10/2024.
86. Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and Safety of Palivizumab for the Prevention of Serious Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *Am J Perinatol*. 2024 May;41(S 01):e1107-e1115. doi: 10.1055/a-1990-2633.
87. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowski JB, Madhi SA, Manzoni P, et al.; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):415-25. doi: 10.1056/NEJMoa1913556.
88. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e230023. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0023.
89. Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al.; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):837-46. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.
90. Scelfo C, Menzella F, Fontana M, Ghidoni G, Galeone C, Facciolo NC. Pneumonia and invasive pneumococcal diseases: the role of pneumococcal conjugate vaccine in the era of multi-drug resistance. *Vaccines*. 2021;9(5):420. doi:10.3390/vaccines9050420.
91. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al.; Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009 Sep 12;374(9693):893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
92. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci*. 2013;28(1):4-15. doi:10.3346/jkms.2013.28.1.4.
93. Li L, Cheng Y, Tu X, Yang J, Wang C, Zhang M, et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 Nov 10;16(1):94. doi: 10.1186/s13223-020-00492-4.
94. Castro-Rodriguez JA, Abarca K, Forno E. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20191200. doi:10.1542/peds.2019-1200.
95. Czaicki N, Bigaj J, Zielonka TM. Pneumococcal vaccine in adult asthma patients. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1289:55-62. doi:10.1007/5584_2020_562.
96. CDC. Pneumococcal disease. Summary of risk-based pneumococcal vaccination recommendations [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html>. Acessado em: 27/08/2024.
97. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD000422. doi:10.1002/14651858.CD000422.pub3.
98. Gladstone RA, Jefferies JM, Tocheva AS, Beard KR, Garley D, Chong WW, et al. Five winters of pneumococcal serotype replacement in UK carriage following PCV introduction. *Vaccine*. 2015 Apr 21;33(17):2015-21. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.012.
99. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
100. Costa VC, Barreto MP, Andrade MCC, Lopes SMS, Nascimento MML, Carvalho FP, et al. Asma como fator de risco para infecção por COVID-19 em crianças: uma revisão integrativa. *Enferm Bras*. 2023;22(4):492-506. doi: 10.33233/eb.v22i4.5284.
101. Shi T, Pan J, Katikireddi SV, McCowan C, Kerr S, Agrawal U, et al.; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5-17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022 Feb;10(2):191-8. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00491-4.
102. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
103. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, Lipworth BJ, Johnston SL, Nguyen-Van-Tam JS, et al.; ISARIC investigators. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol UK. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):699-711. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00013-8.
104. Brasil, Ministério da Saúde. Esquema vacinal Covid-19 [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/esquemas-vacinais/esquema-vacinal-covid-19/view>. Acessado em: 27/08/2024.
105. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(4):394-403. doi:10.1111/pai.12132.
106. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al.; Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):e771-7. doi: 10.1542/peds.2008-1002.
107. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf/view. Acessado em: 16/10/2024.

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

Correspondência:

Claudia França Cavalcante Valente

E-mail: claudiafcvalente@gmail.com

Vacinação em pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de imunossuppressores ou imunobiológicos: recomendações conjuntas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Imunizações

Vaccination in patients with inborn errors of immunity or receiving immunosuppressive or biologic therapy: joint recommendations of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Immunization Society

Claudia França Cavalcante Valente^{1,2,3}, Ana Karolina Barreto Berselli Marinho^{1,4}, Ekaterini Simões Goudoris^{5,6}, Anete Sevciovic Grumach^{6,7}, Fátima Rodrigues Fernandes^{1,8}, Claudia Leiko Yonekura Anagusko^{1,4}, Clarissa Moraes Bussato Gerhardt^{1,4}, Gisele Feitosa Zuvanov Casado^{1,9}, Angelica Varela Rondon^{1,10}, Monica Araujo Álvares Silva^{1,2}, Ronney Corrêa Mendes^{1,11}, Antonio Paulo Costa Penido^{1,12}, Lorena de Castro Diniz^{1,13}, Bianca Noletto Ayres Guimarães^{1,14}, Ana Paula Neves Burian^{3,15}, Renato de Ávila Kfour^{3,16}, Fabio Chigres Kuschner^{17,18}, Mônica Levi^{3,19}

RESUMO

Pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de imunossuppressores ou imunobiológicos estão sob maior risco de infecções graves, incluindo aquelas preveníveis por vacinas. A imunização adequada é uma estratégia essencial para mitigar esse risco, e deve ser adaptada conforme a doença subjacente e o grau de imunossupressão de cada paciente. Este artigo revisa as evidências científicas disponíveis e melhores práticas relacionadas à vacinação de pacientes imunocomprometidos, oferecendo orientações para otimizar a imunização nessa população, com foco em recomendações adaptadas ao contexto brasileiro. As recomendações são organizadas com base nos tipos de erros inatos da imunidade e tratamentos imunossuppressores ou imunobiológicos utilizados. A implementação dessas orientações pode melhorar significativamente a qualidade do cuidado a esses pacientes, reduzindo a carga de doenças infecciosas preveníveis.

Descritores: Imunossupressão, imunodeficiência, imunidade, imunocomprometimento, vacinação, vacinas.

ABSTRACT

Patients with inborn errors of immunity or receiving immunosuppressive or biologic therapy are at high risk of developing severe infections, including those preventable by vaccines. Adequate immunization is an essential strategy to mitigate this risk and must be adapted according to the underlying condition and the degree of immunosuppression in each patient. This article reviews the available scientific evidence and best practices regarding vaccination in immunocompromised patients, providing guidance to optimize immunization in this population, with a focus on recommendations adapted to the Brazilian context. The recommendations are organized according to the types of inborn errors of immunity and the immunosuppressive or biologic therapy used. Implementing these guidelines can significantly improve the quality of care for these patients and reduce the burden of preventable infectious diseases.

Keywords: Immunosuppression, immunodeficiency, immunity, immunocompromised host, vaccination, vaccines.

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Departamento Científico Imunizações - São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital da Criança de Brasília, Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.

3. Membro da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) - São Paulo, SP, Brasil.

4. Universidade de São Paulo - Hospital das Clínicas, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
5. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do IPPMG - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. ASBAI, Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade - São Paulo, SP, Brasil.
7. Centro Universitário Saúde ABC, Faculdade de Medicina, Serviço de Referência de Doenças Raras, Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.
8. Hospital Infantil Sabará, Fundação José Luiz Egydio Setúbal, Instituto PENSI - São Paulo, SP, Brasil.
9. Secretaria Estadual de Saúde, Membro permanente Titular do Comitê Estadual de Farmacovigilância de Vacinas e outros imunobiológicos (CEFAVI) - Maceió, AL, Brasil.
10. Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
11. Alervac, Clínica de Vacinação - São Luís, MA, Brasil.
12. Hospital Felício Rocho, Coordenador do Centro de Alergia e Imunologia e Centro de Imunizações - Belo Horizonte, MG, Brasil.
13. CRIE - Goiânia, GO, Brasil.
14. Secretaria Municipal de Saúde, Hospital Municipal Rocha Maia, CRIE - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
15. CRIE - Espírito Santo, ES, Brasil.
16. Vice-presidente da SBIm - São Paulo, SP, Brasil.
17. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
18. Presidente da ASBAI - São Paulo, SP, Brasil.
19. Presidente da SBIm - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

Pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de medicações imunossupressoras¹ estão sob maior risco de infecções, incluindo aquelas preveníveis por vacinas, demonstrando tanto uma maior taxa de ataque quanto um risco elevado de desenvolver complicações ou formas graves de diversas doenças^{2,3}.

A prevenção de infecções através da vacinação contra patógenos comuns é uma estratégia fundamental no manejo desse grupo de pacientes⁴. Desta forma, são necessárias estratégias de vacinação aprimoradas, que incluem não apenas o uso de vacinas adicionais¹, mas também, em alguns casos, a precaução com algumas vacinas, principalmente as de vírus vivos⁵⁻⁸.

Embora indivíduos imunocomprometidos necessitem de recomendação de vacinas baseadas em suas condições específicas, geralmente as coberturas vacinais nesse grupo são mais baixas do que na população em geral^{9,10}. Nesse contexto, este documento objetiva revisar as evidências disponíveis e oferecer recomendações que possam aumentar as coberturas vacinais e minimizar os riscos de infecções graves em pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de imunossuppressores ou imunobiológicos.

Metodologia

As evidências e recomendações apresentadas neste trabalho foram baseadas em dados publicados até o momento e adaptadas ao contexto brasileiro.

Uma revisão não sistemática da literatura foi conduzida entre junho e julho de 2024, utilizando a base de dados MEDLINE para identificar artigos que abordassem diferentes aspectos relacionados à imunização em pacientes imunocomprometidos. Tais aspectos incluem a imunização de pacientes com erros inatos da imunidade, incluindo aqueles com deficiências predominantemente de anticorpos, desregulação imune, doenças autoinflamatórias, imunodeficiências combinadas, além de doenças associadas a defeitos da imunidade inata. Adicionalmente, a revisão incluiu artigos sobre a imunização em pacientes em uso de imunobiológicos, imunossuppressores e pequenas moléculas.

As evidências coletadas foram discutidas durante o “I Fórum de Imunização do Paciente Alérgico e Imunodeprimido”, realizado em 09 de agosto de 2024, na cidade de São Paulo. As recomendações foram adotadas ou ajustadas por consenso entre os especialistas participantes, todos membros da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm).

Princípios gerais

Princípio geral n° 1: as vacinas utilizam diferentes plataformas

Existem seis plataformas principais de vacinas (Tabela 1): (1) vacinas inativadas; (2) vacinas de vírus ou bactérias vivas atenuadas; (3) vacinas baseadas em componentes do patógeno (como vacinas de subunidade, recombinantes, polissacarídicas, con-

Tabela 1

Plataformas tecnológicas das vacinas

Tipo de vacina	Exemplos
Inativadas	Hepatite A e poliomielite inativada
Vírus ou bactérias vivos atenuados	BCG, sarampo, caxumba, rubéola, rotavírus, varicela, febre amarela e dengue
Subunidade, recombinante, partículas semelhantes ao vírus, polissacarídica ou conjugada	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, hepatite B, papilomavírus humano (HPV), coqueluche, vírus sincicial respiratório, vacinas pneumocócicas conjugadas e polissacarídicas, vacinas meningocócicas, herpes-zóster recombinante e influenza
Toxoides	Difteria, tétano e pertussis (acelular)
Vetor viral	COVID-19
DNA ou RNA Mensageiro (mRNA)	COVID-19

jugadas ou de partícula semelhantes ao vírus); (4) vacinas de toxoides; (5) vacinas de vetor viral; e (6) vacinas formuladas com ácidos nucleicos (DNA ou RNA mensageiro).

Princípio geral n° 2: as vacinas inativadas podem ser administradas com segurança nos imunocomprometidos

Vacinas inativadas podem geralmente ser administradas a pessoas imunocomprometidas, se indicadas, pois os antígenos presentes na vacina não podem se replicar e não há aumento no risco de eventos adversos associados à vacina. No entanto, a magnitude e a duração da imunidade induzida pela vacina são frequentemente reduzidas¹¹. Em casos complexos, é recomendável encaminhar o paciente a um médico com *expertise* em imunização e/ou imunodeficiência.

Princípio geral n° 3: vacinas de vírus ou bactérias vivas são contraindicadas para a maioria dos pacientes com imunossupressão grave

Pessoas com imunossupressão grave (Tabela 2) ou com estado imunológico incerto, em geral, não devem receber vacinas de vírus ou bactérias vivos. Em

pessoas menos gravemente imunocomprometidas ou em indivíduos com comprometimento específico ou limitado do sistema imunológico, os benefícios da vacinação com vacinas vivas recomendadas rotineiramente podem superar os riscos, conforme detalhado nas seções que seguem.

A avaliação individualizada dos pacientes deve considerar o grau e o tipo de imunossupressão, assim como as comorbidades e fatores pessoais que podem influenciar a resposta vacinal. Além disso, deve-se considerar a situação epidemiológica local e a exposição ao risco. Por exemplo, se o paciente reside em uma área com alta incidência de uma doença prevenível por vacina, a imunização pode ser fortemente recomendada, mesmo com algumas limitações imunológicas, desde que os benefícios justifiquem a administração.

Princípio geral n° 4: a imunização passiva deve ser usada para reduzir o risco pós-infecção

A imunização passiva deverá ser utilizada, sempre que possível, para reduzir o risco de adoecimento e complicações por doenças infecciosas em pacientes imunocomprometidos que tenham tido exposição significativa à doença. Exemplos incluem a imunoglobulina hiperimune antitetânica, antirrábica, antivariola-zóster e anti-hepatite B.

Tabela 2Classificação da imunossupressão em relação à decisão de vacinação conforme percentual de linfócitos T CD4+ e idade^{12,13}

Grau de alteração imunológica	Número de Linfócitos T CD4 + (células/mm ³)			
	Idade < 12 meses	Idade 1 a 5 anos	Idade 6 a 12 anos	Idade ≥ 13 anos
Ausente	> 1500 (> 25%)	> 1000 (> 25%)	≥ 500 (≥ 25%)	≥ 350
Moderada	740–1499 (15%–24%)	500–999 (15%–24%)	200–499 (15%–24%)	Entre 200 e 350
Grave	< 750 (15%)	< 500 (15%)	< 200 (15%)	< 200

A seguir, discutem-se as estratégias de vacinação em grupos específicos de pacientes imunocomprometidos.

Erros inatos da imunidade

Os erros inatos da imunidade são classificados de acordo com o componente do sistema imunológico que está primariamente comprometido. Para este documento, os erros inatos da imunidade foram organizados em cinco grupos principais, que serão abordados com recomendações específicas de vacinação:

- Deficiências predominantemente de anticorpos;
- Doenças por desregulação imune;
- Doenças autoinflamatórias;
- Imunodeficiências combinadas (de células T e B);
- Defeitos da imunidade inata.

Além de ser fundamental para a proteção contra doenças infecciosas, a resposta vacinal dos pacientes pode ser utilizada como uma ferramenta diagnóstica para os erros inatos da imunidade. A resposta de anticorpos pós-vacinação, especialmente contra toxoides tetânico e diftérico, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*, é frequentemente

empregada para avaliar a funcionalidade do sistema imune^{14,15}. Adicionalmente, a detecção de anticorpos contra hepatite A, hepatite B, vírus influenza e iso-hemaglutininas pode auxiliar na identificação de disfunções das imunoglobulinas¹⁵. No entanto, é relevante ressaltar que o uso de vacinas para fins diagnósticos não é o foco principal da imunização em indivíduos imunocomprometidos. Portanto, neste documento, o uso de vacinas para fins diagnósticos não será abordado.

Defeitos predominantemente de anticorpos

Pacientes com deficiências predominantemente de anticorpos (células B) apresentam uma maior suscetibilidade a infecções bacterianas, que ocorrem principalmente nos primeiros anos ou após a terceira década de vida. A maioria das infecções é causada por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*¹⁶. Portanto, nesse grupo, são indicadas as vacinas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*. Em pacientes com defeitos predominantemente na produção de anticorpos, a imunização continua sendo a única possibilidade de transferir proteção contra a gripe sazonal. Portanto, a vacina

anual contra a influenza também é recomendada para esse grupo de pacientes, mesmo que estejam recebendo terapia com imunoglobulina¹⁷⁻¹⁹.

Deficiência predominantemente de anticorpos graves

Deficiências predominantemente de anticorpos graves incluem a imunodeficiência comum variável e a agamaglobulinemia. Essas condições estão associadas a respostas de anticorpos mais gravemente comprometidas, e esses pacientes quase sempre recebem terapia de reposição de imunoglobulina, a qual fornece passivamente anticorpos protetores para muitos patógenos²⁰. A vacina influenza inativada é uma exceção porque (1) as preparações de imunoglobulina podem não conter anticorpos contra as cepas circulantes e (2) a vacina pode induzir alguma imunidade celular benéfica^{17,18}.

Vacinas vivas, como a tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola) ou varicela, são contraindicadas em pacientes com deficiências graves de anticorpos, seja pelo maior risco de desenvolvimento de doença devido à resposta deficiente de anticorpos ou pela neutralização da vacina pela imunoglobulina terapêutica²¹. No entanto, em cenários de risco epidemiológico elevado, como surtos de sarampo ou varicela, pode-se considerar a administração dessas vacinas mesmo em pacientes com deficiências graves de anticorpos, desde que seja avaliada a resposta celular. Se a resposta celular estiver preservada, vacinas como a tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola) ou a tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) podem ser consideradas. A decisão deve ser tomada de forma individualizada, levando em conta o estado imunológico do paciente e o potencial de exposição a essas infecções.

Outras vacinas de vírus vivos, como as vacinas contra febre amarela e dengue, são contraindicadas em pacientes com deficiências predominantemente de anticorpos com fenótipos graves.

Deficiência predominantemente de anticorpos leves

As deficiências predominantemente de anticorpos com fenótipos leves incluem a deficiência seletiva de IgA, a deficiência específica de anticorpos com imunoglobulinas normais, e a deficiência de subclasses de IgG. Embora a resposta de anticorpos às vacinas possa ser reduzida nestes pacientes, eles frequen-

temente ainda possuem alguma resposta protetora e podem ser vacinados com segurança com agentes vivos e inativados, com poucas exceções.

Em pacientes com deficiências leves de anticorpos ou outros distúrbios, como ataxia-telangiectasia, a resposta à vacina pneumocócica de polissacarídeos puros é pobre, mas as vacinas conjugadas são imunogênicas e devem ser administradas²².

Doenças por desregulação imunológica

Pacientes com desregulação da imunidade adaptativa, como aqueles que apresentam linfocitose hemofagocítica familiar, síndrome linfoproliferativa autoimune e suas variantes, frequentemente manifestam complicações hematológicas, como citopenias e neutropenia. Já os pacientes com susceptibilidade ao vírus Epstein-Barr, doenças inflamatórias intestinais e endocrinopatias (como APECED, IPEX e suas variantes) podem desenvolver hipogamaglobulinemia²³.

Embora não existam evidências para todas as doenças desse grupo, é essencial que a vacinação desses pacientes seja avaliada de forma individualizada, considerando a diversidade e gravidade das manifestações clínicas. Em situações de neutropenia ou hipogamaglobulinemia, é fundamental seguir diretrizes específicas de imunização. Vacinas inativadas e recombinantes, como aquelas que protegem contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* e influenza, são geralmente seguras e fortemente recomendadas para prevenir infecções graves em pacientes com APECED e IPEX^{24,25}, situações que podem cursar com hipogamaglobulinemia.

Quanto às vacinas vivas atenuadas, os dados são insuficientes para uma recomendação clara. A decisão de utilizá-las deve ser feita caso a caso, considerando o uso de medicações imunossupressoras e o estado imunológico do paciente.

A vacinação de conviventes desses pacientes deve ser incentivada, pois fornece uma proteção indireta que pode ajudar a reduzir a exposição a infecções.

Doenças autoinflamatórias (monogênicas)

Pacientes com doenças autoinflamatórias monogênicas geralmente não apresentam deficiência imunológica significativa. Contudo, em alguns casos raros, como na mielodisplasia associada à deficiência de adenosina deaminase 2 e na síndrome de anemia sideroblástica com imunodeficiência de células B,

febre periódica e atraso no desenvolvimento (SIFD), pode haver comprometimento imunológico^{26,27}.

De forma geral, não há contraindicações específicas para vacinas nesses pacientes, exceto quando estão sob tratamento com imunossuppressores. Nesses casos, a administração de vacinas vivas atenuadas deve ser cuidadosamente avaliada, e a preferência deve ser dada às vacinas inativadas ou recombinantes, sempre que possível.

As vacinas especialmente recomendadas para esse grupo incluem aquelas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* e influenza. A vacinação de conviventes também é altamente recomendada para proteção indireta desses pacientes.

Imunodeficiências humoral e celular combinadas

Pacientes com imunodeficiências combinadas apresentam comprometimento da imunidade celular (células T) e humoral (células B)²⁸. As imunodeficiências combinadas T e B podem ser divididas em dois grupos: defeitos completos e defeitos parciais.

Imunodeficiências combinadas T e B - Defeitos completos

As imunodeficiências combinadas com defeitos completos incluem a imunodeficiência combinada grave (SCID) e a síndrome de DiGeorge completa. Todas as vacinas vivas atenuadas, virais ou bacterianas, podem causar complicações graves nestes pacientes, e por isso, todas as vacinas vivas são contraindicadas nesses distúrbios²⁹. A administração das vacinas contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b é altamente recomendada para pacientes com imunodeficiências combinadas completas, assim como a indicação de anticorpo monoclonal para vírus sincicial respiratório^{28,29}. As demais vacinas inativadas não apresentam risco de dano, porém provavelmente não são eficazes e, devido ao benefício incerto, por vezes não são administradas nesses pacientes²⁹.

Imunodeficiências combinadas T e B - Defeitos parciais

Imunodeficiências combinadas parciais incluem a síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia e a síndrome de DiGeorge parcial. As vacinas vivas atenuadas são geralmente contraindicadas nesses

distúrbios²⁹. A vacinação em casos menos graves (a maioria dos pacientes) deve ser considerada caso a caso. De acordo com a resposta imunológica, classificação da imunossupressão conforme percentual de linfócitos T CD4+ por idade (Tabela 2) e situação de risco epidemiológico, algumas vacinas vivas atenuadas podem ser consideradas quanto à decisão de vacinação (Tabela 3).

Nas imunodeficiências combinadas parciais, as vacinas inativadas podem ser eficazes em alguns casos e podem ser administradas. A administração das vacinas contra o *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, hepatite A e B, DTPa ou DTPw, poliomielite (inativada), influenza, HPV, herpes-zóster (recombinante) e COVID-19 é fortemente recomendada para este grupo de pacientes²⁹.

A Tabela 3 resume as recomendações de vacinação para pacientes com imunodeficiências combinadas.

Defeitos da imunidade inata

Os defeitos da imunidade inata incluem um grupo diverso de doenças genéticas que afetam o sistema imunológico e sua capacidade de responder adequadamente a infecções. Algumas das doenças mais comuns classificadas como defeitos da imunidade inata são os distúrbios fagocíticos, as deficiências de complemento, as deficiências de receptores do tipo toll e as deficiências de células *natural killers*.

Estes distúrbios apresentam variações na gravidade e no impacto sobre a capacidade do organismo em responder adequadamente a infecções. A avaliação diagnóstica precoce é crucial para a implementação de intervenções terapêuticas eficazes, que podem incluir profilaxia com antimicrobianos, antifúngicos ou, em casos mais graves, a realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas para reconstituição imunológica. De maneira geral, não há estudos clínicos específicos para avaliar a imunização de pacientes com defeitos da imunidade inata. As recomendações têm como base as complicações clínicas.

Distúrbios fagocíticos

Os distúrbios fagocíticos incluem neutropenias congênitas, deficiência de adesão leucocitária e defeitos do *burst* oxidativo (doença granulomatosa crônica e deficiência de G6PD).

Tabela 3

Recomendações de imunização para pacientes com imunodeficiências combinadas

Condição	Recomendado	Benefício e efetividade improvável. Sem risco de dano	Considerar de acordo com a resposta celular	Não recomendado
Combinados T e B: defeitos completos	Palivizumabe ou Nirsevimabe	Meningocócica conjugadas Meningocócica B Hepatite A e B DTPa ou DTPw Pólio inativada Influenza HPV Pneumocócica 23-valente Herpes-zóster (recombinante) COVID-19		BCG Rotavírus Febre amarela Tríplice viral Varicela Dengue
Combinados T e B: defeitos parciais	<i>Haemophilus influenzae</i> B Pneumocócicas conjugadas Meningocócicas conjugadas Meningocócica B Hepatite A e B DTPa ou DTPw Pólio inativada Influenza HPV Pneumocócica 23-valente Herpes-zóster (inativada) COVID-19 Palivizumabe ou Nirsevimabe		Tríplice Viral Varicela Dengue Febre Amarela	BCG Rotavírus

BCG = bacilo de Calmette-Guérin (vacina contra a tuberculose); DTPa = vacina combinada contra difteria, tétano e pertussis (acelular); DTPw = vacina combinada contra difteria, tétano e pertussis (células inteiras); HPV = papilomavírus humano.

A neutropenia é classificada como leve (contagem absoluta de neutrófilos entre 1000 de 1500/ μ L), moderada (entre 500 e 1000/ μ L) e grave (abaixo de 500/ μ L)³⁰. As neutropenias leve ou moderada não estão associadas a uma resposta comprometida aos antígenos vacinais ou a um risco aumentado de eventos adversos. A menos que existam outros fenótipos ou morbidades relevantes associados, a política de vacinação para esses casos não deve diferir da população geral³¹.

Todas as vacinas inativadas podem ser aplicadas com segurança em pacientes com neutropenia grave. O uso de algumas vacinas específicas também é altamente recomendado devido ao maior risco de infecções em crianças com essa patologia. Entre elas, destacam-se as vacinas contra o *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*. A vacina contra a gripe sazonal e hepatite B também são importantes, pois podem prevenir infecções adquiridas em ambiente hospitalar^{13,30,32,33}.

Vacinas bacterianas vivas, como a BCG, são contraindicadas em neutropenia grave devido ao risco de complicações³¹. No entanto, em muitos países, recém-nascidos são vacinados com BCG nos primeiros dias de vida, antes de qualquer suspeita de neutropenia grave. Embora haja poucos relatos de complicações da BCG em lactentes que mais tarde foram diagnosticados com esta doença, a contraindicação é extrapolada a partir de achados de pacientes com defeitos de células fagocíticas, considerando a eficácia limitada da vacina^{13,30,32,33}. A vacina BCG também é contraindicada para pacientes com doença granulomatosa crônica e defeitos no eixo interferon γ -interleucina 12, condições que afetam a funcionalidade das células fagocíticas, devido ao maior risco de complicações graves após a vacinação.

Vacinas de vírus vivos não são contraindicadas em pacientes com neutropenia grave, mas é fundamental avaliar a imunidade celular e/ou adaptativa antes da administração. Uma prática segura é excluir formalmente a presença de imunodeficiência celular e/ou de anticorpos significativa nesses pacientes antes da aplicação de vacinas com vírus vivos³¹.

Pacientes com defeitos de adesão leucocitária e defeitos de grânulos citotóxicos podem apresentar deficiência nas respostas virais^{32,34,35} e, portanto, não devem receber vacinas virais vivas.

Deficiências de complemento

Pacientes com deficiências de complemento têm imunidade celular e humoral intactas e podem receber todas as vacinas vivas e inativadas. É especialmente importante vacinar esses pacientes (incluindo aqueles com deficiência de complemento parcial) contra germes encapsulados como a *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b^{33,36,37}. Seguem abaixo os esquemas recomendados para as vacinas meningocócicas.

Vacina meningocócica ACWY

- *Menores de 1 ano de idade*: duas doses aos 3 e 5 meses de idade, reforço entre 12 e 15 meses de idade, aos 5 anos de idade, e reforços a cada 5 anos.
- *Maiores de 1 ano de idade, adolescentes e adultos*: duas doses com 2 meses de intervalo e reforços a cada 5 anos.

Vacina meningocócica B

- *Crianças até 23 meses de idade*: duas doses + reforço.
- *Crianças a partir de 24 meses de idade*: duas doses.
- *Adolescentes e adultos*: duas doses com intervalo de 1 a 6 meses (a depender da vacina utilizada).
- *Para todas as idades até 50 anos de idade* (para > 50 anos o uso é *off label*): reforço 1 ano após o esquema básico e depois a cada 2 a 3 anos.

No angioedema hereditário, uma doença genética rara que envolve a deficiência ou disfunção do inibidor da C1 esterase, uma proteína que regula o sistema complemento, fibrinolítico, de coagulação e cinina-bradicinina, também recomenda-se a aplicação das vacinas de hepatite A e B em todos os pacientes³⁸. Para esse grupo de pacientes, as demais vacinas devem seguir o esquema de vacinação de rotina.

Deficiências de receptores do tipo toll e de células natural killers

Atualmente, não existem estudos que orientem ou contraindiquem a imunização em pacientes com essas deficiências. Assim, a vacinação pode seguir o esquema de rotina.

A Tabela 4 resume as recomendações de vacinação para pacientes com defeitos da imunidade inata.

Pacientes candidatos ou em uso de imunossupressores ou imunobiológicos

Como parte do arsenal terapêutico contra várias doenças imunomediadas, um número crescente de indivíduos está recebendo agentes imunossupressores, como corticosteroides, 6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetil. Pequenas moléculas como os inibidores da JAK e imunobiológicos como os anticorpos monoclonais também são utilizados por muitos pacientes com doenças imunomediadas. Embora importantes no controle de doenças, esses tratamentos podem aumentar o risco de infecções comuns e oportunistas³⁹⁻⁴². Além disso, medicamentos imunossupressores podem afetar negativamente as respostas vacinais em determinadas populações^{43,44}.

Tabela 4

Recomendações de vacinação para pacientes com defeitos da imunidade inata

Defeito da imunidade inata	Recomendação
Neutropenia leve e moderada	Todas as vacinas podem ser aplicadas com segurança
Neutropenia grave	Vacinas inativadas podem ser aplicadas com segurança. Não aplicar vacinas bacterianas atenuadas. Quando possível, substituir vacinas de vírus atenuados por inativados
Doença granulomatosa crônica	Não aplicar a BCG e a <i>Salmonella typhi</i> atenuada. Demais vacinas podem ser aplicadas com segurança
Defeitos no eixo interferon γ -interleucina 12	Não aplicar a BCG e a <i>Salmonella typhi</i> atenuada. Demais vacinas podem ser aplicadas com segurança
Defeito de adesão leucocitária e defeito de grânulos citotóxicos	Não devem receber vacinas virais vivas. Demais vacinas podem ser aplicadas com segurança
Defeito do complemento	Aplicar vacinas contra encapsulados para deficiências parciais ou completas. No angioedema hereditário, vacinar contra hepatites A e B. Sem contraindicação para as demais vacinas
Deficiência de receptores do tipo <i>toll</i>	Não há restrições conhecidas para a vacinação, no entanto, os dados sobre esses casos ainda são limitados
Deficiência de células <i>natural killer</i>	Não há restrições conhecidas para a vacinação, no entanto, os dados sobre esses casos ainda são limitados

Imunossupressores não biológicos

Para pacientes candidatos ao uso ou em uso de imunossupressores não biológicos, a vacinação deve seguir algumas diretrizes específicas para garantir a eficácia e segurança da imunização. O objetivo é minimizar o risco de infecções preveníveis, considerando o comprometimento imunológico causado pelo tratamento.

Vacinas inativadas são geralmente seguras e recomendadas para pacientes em uso de imunossupressores. O ideal é que essas vacinas sejam administradas pelo menos duas semanas antes do início da imunossupressão, para permitir uma resposta imune adequada.

Quando é necessário iniciar rapidamente a imunossupressão, pode não ser possível completar o esquema vacinal antes do início do tratamento.

Nesses casos, vacinas inativadas podem ser administradas durante a imunossupressão, desde que a primeira dose tenha sido aplicada antes do início do tratamento. Estudos indicam que, em pacientes sob imunossupressão não biológica, a eficácia da vacina contra influenza permanece significativa, com 79% dos pacientes atingindo títulos protetores, em comparação a 98% no grupo controle⁴⁵. Além disso, eventos adversos graves pós-vacinação não são mais frequentes em pacientes recebendo terapias imunossupressoras não biológicas, o que reforça a segurança da imunização com vacinas inativadas nesse grupo de pacientes⁴⁴. No entanto, o momento ideal para a vacinação pode variar de acordo com o planejamento terapêutico. Se houver previsão de redução da dose do imunossupressor, pode ser mais eficaz adiar a vacinação para esse período, quando a resposta imunológica poderá ser mais robusta.

Vacinas vivas atenuadas, como a tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), vacina varicela, febre amarela e a dengue, devem ser administradas com cautela. O ideal é que sejam aplicadas 4 semanas antes do início da imunossupressão, mas, se não houver essa possibilidade, um intervalo mínimo de 2 semanas pode ser considerado, visto que a maioria das vacinas gera viremia em até 2 semanas. Para pacientes que já estão sob tratamento com imunossuppressores, essas vacinas são geralmente contraindicadas devido ao risco de infecção a partir do próprio agente vacinal. Contudo, em situações de alta exposição epidemiológica, uma avaliação individual deve ser feita para considerar os riscos e benefícios.

No esquema de planejamento vacinal, recomenda-se priorizar a vacinação contra influenza (anual; de alta dose se paciente acima de 60 anos), vírus sincicial respiratório (VSR), pneumocócica conjugada 13,15 ou 20 valente seguida de pneumocócica polissacarídica 23 valente (se o paciente recebeu PCV 13 ou PCV 15) e herpes-zóster recombinante para pacientes com mais de 18 anos (duas doses com intervalo de 4 semanas). Vacinas com componente vivos, como a febre amarela, tríplice viral e dengue (duas doses com intervalo de 3 meses), devem ser avaliadas considerando contexto epidemiológico atual. A Tabela 5 detalha as informações sobre o intervalo mínimo entre aplicações de vacinas diferentes.

Após a interrupção do uso de imunossuppressores, é necessário respeitar os intervalos de segurança antes de administrar vacinas vivas atenuadas, conforme descrito abaixo.

- Ciclosporina: 3 meses.
- Glicocorticoides em doses maiores que 2 mg/kg por dia por mais de 2 semanas, em crianças; ou mais de 20 mg/dia por mais de 2 semanas em adultos: 1 mês.
- Metotrexato: > 20 mg/semana ou > 0,4 mg/kg/semana: 4 semanas de intervalo. Em dosagem menor, considerar não usar intervalo mínimo.

Para crianças nascidas de mães que utilizaram imunomoduladores ou imunobiológicos durante os dois últimos trimestres da gestação, recomenda-se adiar a vacina BCG para entre 6 e 12 meses a contar da última dose de medicação durante a gestação, devido ao possível impacto no sistema imunológico do recém-nascido. A vacina rotavírus, no entanto, não está contraindicada nesse grupo. Em relação à dose zero de sarampo (tríplice ou dupla viral) e à administração da vacina contra febre amarela aos 9 meses, não

há dados suficientes na literatura para fornecer uma resposta definitiva sobre a segurança da aplicação em crianças nascidas de mães que utilizaram imunomoduladores ou imunobiológicos durante os dois últimos trimestres da gestação. Assim, essas decisões devem ser avaliadas individualmente, considerando o estado imunológico da criança e o risco epidemiológico.

Vacinas atenuadas e inativadas podem ser administradas com segurança em bebês amamentados por mães que utilizam corticoterapia imunossupressora com metotrexato e ciclosporina. No entanto, recomenda-se cautela ao aplicar vacinas atenuadas em bebês amamentados por mães em uso de ciclofosfamida, devido ao maior potencial de imunossupressão⁴⁴.

É fundamental garantir que conviventes de pacientes em uso de imunossuppressores estejam com suas vacinas em dia, principalmente aquelas contra influenza, COVID-19, varicela (para suscetíveis), tríplice viral e dTpa.

Anticorpos monoclonais

A aplicação de anticorpos monoclonais e estratégias de imunização requer análise integrada de parâmetros de eficácia clínica e perfil de segurança. Enquanto os anticorpos monoclonais oferecem uma abordagem direcionada para o tratamento de condições específicas, a imunização desempenha um papel crucial na prevenção de doenças infecciosas. No entanto, fatores como a resposta imune individual, possíveis efeitos adversos, duração da proteção e riscos associados precisam ser cuidadosamente avaliados em cada caso (Tabela 6).

Os anticorpos monoclonais constituem uma classe de medicamentos biológicos inovadores, desenvolvidos para intervir de forma específica em alvos precisos do sistema imunológico. Alguns destes anticorpos monoclonais têm como objetivo modular a resposta imune mediada por células *T-helper* do tipo 2 (Th2), que desempenham um papel crucial na fisiopatologia de diversas doenças alérgicas e inflamatórias⁴⁶.

A resposta Th2 é intensificada pela ação de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, as quais promovem a ativação dos eosinófilos, estimulam a produção de IgE e desencadeiam uma resposta alérgica característica. Esses medicamentos pertencem à classe das imunoglobulinas G (IgG) e exercem sua ação terapêutica ao bloquear diretamente essas citocinas inflamatórias, sendo eficazes em doenças como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, rinossinusite crônica com polipose nasal, dermatite atópica, prurigo nodular,

esofagite eosinofílica, granulomatose eosinofílica com poliangiite e síndrome hipereosinofílica^{46,47}.

Os biológicos têm se mostrado fundamentais no manejo de condições inflamatórias mediadas pela resposta Th2, proporcionando uma abordagem terapêutica mais direcionada e efetiva. Exemplos incluem anti-IL-4/IL-13 como o dupilumabe, anti-IL-5 como mepolizumabe, anti-IL-5R (anti-receptor alfa de IL-5) como benralizumabe, e anti-IgE como o omalizumabe. Além dos anticorpos monoclonais voltados para a via Th2, foram desenvolvidos também medicamentos que bloqueiam a IL-1, como o canakinumabe (anti-IL-1 beta). Tal medicamento é utilizado no tratamento de doenças autoinflamatórias

e reumáticas, cujo processo fisiopatológico envolve a superprodução de IL-1⁴⁸.

Outro exemplo importante são os anticorpos monoclonais que têm como alvo a linfopoiétina estromal tímica (TSLP), como o tezepelumabe, que atua nas respostas inflamatórias iniciais, sendo particularmente eficaz no tratamento da asma grave⁴⁹. Outros imunobiológicos, como o infliximabe e adalimumabe, bloqueiam o fator de necrose tumoral (anti-TNF), sendo utilizados no tratamento de artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais^{50,51}. Já o rituximabe se liga à proteína CD20 presente nas células B, induzindo sua lise por meio de mecanismos imunológicos, como citotoxicidade dependente

Tabela 5

Intervalo mínimo entre aplicações de vacinas diferentes

Tipos de vacinas	Intervalos	Exemplo / observação
Inativadas e inativadas	Simultânea ou sem intervalo mínimo	Meningocócica ACWY e Influenza
Inativadas e atenuadas injetáveis	Simultânea ou sem intervalo mínimo	Hepatite A e tríplice viral ou varicela e pneumococo
Inativadas e atenuadas orais	Simultânea ou sem intervalo mínimo	Meningocócica C e rotavírus
Entre atenuadas injetáveis	Em geral podem ser aplicadas no mesmo dia; se não, intervalo de 30 dias	Varicela e febre amarela
Febre amarela e tríplice viral	Não aplicar no mesmo dia em menores de 2 anos (intervalo mínimo de 30 dias)	
Qdenga® e injetáveis atenuadas	Podem ser aplicadas no mesmo dia	Qdenga® e febre amarela, ambas na rotina aos 4 anos pela Sociedade Brasileira de Pediatria
Pneumocócicas conjugadas (13v ou 15v) e pneumocócica 23v	Entre a conjugada e pneumocócica 23: 2 meses. Entre a pneumocócica 23 e uma pneumocócica conjugada: 12 meses. O uso da vacina conjugada 20-valente dispensa o uso da VPP23	Sempre iniciar pela conjugada, que gera melhor e mais duradoura resposta

Tabela 6

Orientações sobre a vacinação de pacientes em uso de anticorpos monoclonais

Anticorpo monoclonal	Vacinas inativadas	Vacinas atenuadas	Observações
Omalizumabe	Liberadas a qualquer momento	Sugerimos aplicação da vacina 7 dias após a primeira dose do monoclonal para evitar confusão entre eventos adversos de cada biológico	x
Dupilumabe	Liberadas a qualquer momento	Sugerimos aplicação da vacina 7 dias após a primeira dose do monoclonal para evitar confusão entre eventos adversos de cada biológico	x
Mepolizumabe	Liberadas a qualquer momento	Sugerimos aplicação da vacina 7 dias após a primeira dose do monoclonal para evitar confusão entre eventos momento adversos de cada biológico	x
Benralizumabe	Liberadas a qualquer momento	Sugerimos aplicação da vacina 7 dias após a primeira dose do monoclonal para evitar confusão entre eventos adversos de cada biológico	x
Tezepelumabe	Liberadas a qualquer momento	Sem dados na literatura para indicação durante o uso em relação à eficácia e segurança – completar calendário vacinal 4 semanas antes	x
Rituximabe	Ideal completar calendário vacinal 4 semanas antes. Se não for possível, adiar a vacinação até o próximo ciclo e aguardar 2 semanas após a imunização para aplicar a medicação	Suspender o uso do medicamento por seis meses antes ou quatro semanas após a aplicação da vacina	Eficácia reduzida: influenza, pneumocócica, hepatite A e COVID-19
Anti-TNF ^a	Ideal completar calendário vacinal 4 semanas antes, se não for possível, adiar a vacinação até o próximo ciclo e aguardar 2 semanas após a imunização para aplicar a medicação	Suspender imunossupressor por um intervalo de uma dose antes da vacinação e manter essa suspensão por quatro semanas após a aplicação da vacina	Eficácia reduzida: influenza (esta poderá ser aplicada a qualquer momento) pneumocócica, hepatite A e COVID-19
Canaquinumabe	São seguras durante o uso da medicação, porém sem dados na literatura em relação à eficácia- Completar calendário vacinal 4 semanas antes	Suspender imunossupressor por um intervalo de uma dose antes da vacinação e manter essa suspensão por quatro semanas após a aplicação da vacina	Atenção para vacina pneumocócica e exacerbação de síndrome periódica associada à criopirina
Eculizumabe	Atenção para exacerbação da doença subjacente por ativação do complemento – eficácia pode ser prejudicada nas vacinas meningocócicas	Suspender imunossupressor por um intervalo de uma dose antes da vacinação e manter essa suspensão por quatro semanas após a aplicação da vacina ^b	Completar calendário vacinal 2 semanas antes – prioridade para meningocócicas, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b e pneumocócicas

^a Para bebês expostos ao anti-TNF *in utero*, recomenda-se que recebam a vacina contra o rotavírus, e a vacina BCG seja adiada entre 6 e 12 meses a contar da última dose da medicação durante a gestação.

^b Sem dados na literatura.

de anticorpos e apoptose. Essa depleção de células B reduz a produção de anticorpos, sendo eficaz no tratamento de doenças autoimunes e hematológicas, como a artrite reumatoide e linfomas.

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento de doenças autoimunes e raras relacionadas ao sistema complemento, inibindo a proteína C5 e impedindo sua ativação, o que evita a formação do complexo de ataque à membrana e a consequente inflamação e dano celular. Ele é indicado para condições como hemoglobinúria paroxística noturna, onde reduz a destruição prematura das células sanguíneas, e síndrome hemolítico urêmica atípica, que causa danos renais e anemia devido à ativação descontrolada do sistema complemento⁵².

Vacinas inativadas

As vacinas inativadas (como as vacinas de mRNA, vacinas conjugadas, toxoides e vacinas de vetor viral não patogênico), podem ser administradas com segurança e eficácia nos pacientes que fazem uso de anti-IL-4, IL-5, IL-13 e anti-IgE.

Em relação às demais vacinas inativadas, temos algumas considerações em relação à segurança. A imunização com a vacina pneumocócica em pacientes tratados com canakinumabe (Anti-IL-1 beta) apresenta dados conflitantes sobre exacerbações de doenças e eventos adversos. Um estudo mostrou que os pacientes com síndrome periódica associada à criopirina tratados com canakinumabe reagiram mais frequentemente e mais gravemente após a dose da vacina pneumocócica em comparação com outras vacinas inativadas⁵³. Nesse estudo, 12 dos 18 pacientes que receberam a vacina desenvolveram reações vacinais (febre, inchaço, eritema, dor), geralmente dentro de algumas horas após a vacinação. Essas reações duraram até três semanas, e mais importante, a vacinação pneumocócica exacerbou a doença em dois pacientes. Logo, deve-se equilibrar os benefícios potenciais da imunização com a vacina pneumocócica por questões de segurança. O estudo sugere priorizar as vacinas pneumocócicas conjugadas em relação à vacina polissacarídica 23-valente (VPP23)⁵³.

Sugerimos também atenção em relação à eficácia das vacinas inativadas nos pacientes em uso de rituximabe e anti-TNF. Pacientes que utilizam anti-TNF apresentam respostas imunológicas reduzidas a algumas vacinas, como as contra influenza, pneumocócica, hepatite A e COVID-19⁵⁴⁻⁵⁶. Assim, deve-se priorizar a atualização do calendário vacinal pelo

menos 4 semanas antes do início do tratamento com rituximabe ou com anti-TNF. Caso isso não seja possível, sugerimos adiar a vacinação até o próximo ciclo e adiar a administração do medicamento para duas semanas após a imunização para garantir melhor eficácia da vacina. Em pacientes que utilizam anti-TNF, a vacina contra influenza poderá ser administrada a qualquer momento durante o uso da medicação, tendo em vista a sazonalidade da doença⁵⁷.

Pacientes que utilizam eculizumabe, devido ao mecanismo de ação do medicamento, apresentam maior suscetibilidade à infecção por *Neisseria meningitidis*. Por isso, é recomendada a vacinação contra *Neisseria meningitidis*, abrangendo os sorotipos A, C, Y, W e B, pelo menos 2 semanas antes do início da terapia⁵⁸. Se o tratamento for iniciado antes desse prazo, deve-se administrar antibióticos profiláticos até 2 semanas após a vacinação⁵⁸. Os pacientes com idade inferior a 18 anos também devem ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*, e necessitam seguir rigorosamente as recomendações nacionais de vacinação para cada faixa etária. Em pacientes que utilizam eculizumabe, a vacina pode ativar o complemento⁵⁸. Portanto, os pacientes devem ser monitorados para sinais de exacerbação da doença subjacente (hemólise na hemoglobinúria paroxística noturna ou microangiopatia trombótica na síndrome hemolítico urêmica atípica). Além disso, a vacinação pode não garantir proteção completa contra *Neisseria meningitidis*, portanto, é fundamental o monitoramento rigoroso para detecção precoce de sinais de infecção, com tratamento imediato caso necessário⁵⁸.

Vacinas atenuadas

As vacinas atenuadas podem ser administradas com segurança em pacientes em uso de anticorpos monoclonais que têm como alvo a resposta imune das células Th2⁵⁹. Em relação à segurança e eficácia, não há contraindicação para a imunização de pacientes que fazem uso de anti-IL-4, IL-5 e IL-13, além de anti-IgE⁶⁰⁻⁶⁴. Nesse grupo, a vacinação deve ser realizada, preferencialmente, quatro semanas antes do início do tratamento. Caso esse intervalo não possa ser respeitado, recomenda-se que seja observado o maior espaço de tempo possível entre a vacinação e a primeira aplicação do anticorpo monoclonal (com um mínimo de 7 dias), com o objetivo de identificar, por correlação temporal, se uma eventual reação adversa foi causada pela vacina ou pelo anticorpo monoclonal, tendo em vista que as

reações adversas aos anticorpos monoclonais são raras, porém costumam ocorrer na primeira dose.

O tezepelumabe tem como alvo a TSLP, uma citocina que atua nas respostas inflamatórias iniciais e desempenha um papel chave na ativação e amplificação de diversas vias imunológicas. Ao inibir essa sinalização inflamatória desde o início, o tezepelumabe impacta diversas células e mediadores envolvidos na resposta imune. Como consequência, o efeito imunossupressor do tezepelumabe pode afetar a capacidade de resposta do sistema imunológico ao antígeno vacinal. Esse bloqueio precoce dificulta a avaliação dos riscos e benefícios da administração de vacinas atenuadas em pacientes sob tratamento com anti-TSLP, uma vez que dados robustos e conclusivos sobre a segurança e eficácia da imunização nessa situação ainda são limitados. Assim, é recomendável evitar a administração de vacinas atenuadas em pacientes que estejam utilizando o tezepelumabe. Em vez disso, sugere-se que a atualização do calendário vacinal seja realizada pelo menos quatro semanas antes do início do tratamento com o anticorpo monoclonal, para garantir que o sistema imunológico tenha uma resposta adequada à vacinação.

Para pacientes em tratamento com canakinumabe e anti-TNF, as Diretrizes de 2022 do *American College of Rheumatology* para Vacinação em Pacientes com Doenças Reumáticas e Musculoesqueléticas orientam, de forma individualizada, a interrupção temporária da medicação imunossupressora para a administração de vacinas atenuadas. Recomenda-se suspender o uso do imunossupressor por um período equivalente ao intervalo de uma dose antes da vacinação e manter essa suspensão por quatro semanas após a aplicação de vacinas de vírus atenuado⁵⁷. Sugerimos também que tal orientação se estenda ao ecilizumabe apesar da falta de evidências na literatura médica.

No caso de crianças em uso de canakinumabe para tratamento de distúrbios autoinflamatórios ou artrite idiopática juvenil sistêmica, a interrupção do biológico pode representar um alto risco de agravamento da doença. Nesses casos, se a vacinação com vírus vivos atenuados for indispensável, é possível considerar um intervalo menor de suspensão do imunossupressor⁵⁷.

Para bebês expostos ao anti-TNF *in utero*, recomenda-se que recebam a vacina contra o rotavírus nos primeiros seis meses de vida⁵⁷.

Já em relação ao rituximabe, a orientação é suspender o uso do medicamento por seis meses

antes e quatro semanas após a administração de vacinas atenuadas⁵⁷.

Em relação à revacinação de pacientes que concluíram o tratamento com anticorpos monoclonais, não há evidências conclusivas que sustentem essa prática como uma recomendação padrão. A decisão sobre a necessidade de revacinação deve ser feita de forma individualizada, considerando as condições clínicas de cada paciente e a eficácia da resposta imune após o tratamento.

Inibidores da Janus quinase

A família Janus quinase (JAK) é composta por quatro proteínas da classe tirosina quinase: JAK1, JAK2, JAK3 e TIK2. Estas proteínas desempenham um papel crucial no sistema imunológico, particularmente na imunidade adaptativa e na hematopoiese. Elas estão envolvidas em processos como resposta inflamatória, maturação de leucócitos, reconhecimento de patógenos e ativação de citocinas⁶⁵. Os inibidores da JAK são pequenas moléculas sintéticas, administradas por via oral, que bloqueiam a sinalização mediada por citocinas em células-alvo, modulando a resposta inflamatória em várias doenças⁶⁶. Alguns atuam em múltiplas JAKs, como o tofacitinibe, enquanto outros, como o upadacitinibe, são seletivos.

Atualmente, não há dados que indiquem risco de reativação de patógenos após a administração de vacinas inativadas em pacientes que utilizam inibidores de JAK⁶³. Portanto, pacientes desse grupo podem seguir o calendário vacinal recomendado de acordo com a idade e a condição clínica do indivíduo. Vacinas inativadas devem ser administradas, idealmente, pelo menos 14 dias antes do início da terapia com inibidores da JAK, embora possam ser aplicadas durante o tratamento, caso necessário. A vacinação simultânea é possível e recomendada, quando indicada.

Vacinas com componentes vivos atenuados são contraindicadas durante o curso do tratamento com inibidores da JAK devido ao risco de complicações⁶³. Se houver intenção de administrar uma vacina viva atenuada por falta de vacinação prévia ou ausência de evidência de imunidade, ela deve ser aplicada, em geral, de 14 a 30 dias antes do início da terapia, ou, pelo menos, 3 meses após a sua interrupção^{63,67}. Caso haja necessidade de administração de vacinas atenuadas durante o tratamento com inibidores da JAK, recomenda-se suspender a medicação por 1 a 2 semanas antes da vacinação e retomar o uso após 4 semanas⁵⁷. Em casos de progressão rápida

da doença de base, pode-se considerar o retorno à terapia após duas semanas.

Entre as vacinas mais importantes a serem consideradas nesse grupo de pacientes estão as relacionadas a seguir.

- *Vacina recombinante contra herpes-zóster*: para pacientes com mais de 18 anos; 2 doses com intervalo de 1 a 2 meses entre elas. Administrar antes do início do tratamento com inibidores da JAK, preferencialmente.
- *Vacinas pneumocócicas*: vacinar com a vacina pneumocócica conjugada (VPC)13 ou 15 e após 2 meses administrar a vacina pneumocócica polissacarídica (VPP) 23-valente. A vacina VPC20 é indicada em dose única. Para indivíduos que já receberam a VPP 23 e não foram anteriormente vacinados com VPC13 ou VPC15, recomenda-se um intervalo de 12 meses para a aplicação de VPC13 ou VPC15, e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, caso necessário. Estudos demonstram que a resposta imune à vacinação pneumocócica pode variar de acordo com o tipo de inibidor de JAK utilizado. Pacientes em uso de upadacitinibe e baricitinibe apresentam uma resposta imune satisfatória após a vacinação com VPC13 e VPP23^{68,69}. No entanto, em pacientes em uso de tofacitinibe, a resposta imune após a vacinação com a VPP23 não é satisfatória, mesmo com a suspensão da medicação por 2 semanas. Contudo, a resposta à vacinação com a VPC13 conjugada foi satisfatória⁷⁰.
- *Vacina influenza*: recomenda-se a aplicação da vacina para indivíduos acima de 6 meses (ou vacina de alta concentração para indivíduos com mais 60 anos). Pode-se considerar uma segunda dose das vacinas trivalente ou quadrivalente a partir de três meses após a administração da dose anual.
- *Vacina HPV*: alguns inibidores da JAK têm sido associados a um maior risco de desenvolvimento de câncer⁷¹. Por isso, recomenda-se que adolescentes e adultos imunocomprometidos de até 45 anos recebam a vacina HPV, em um esquema de 3 doses. O uso da vacina HPV monovalente (HPV9) é preferível pelo seu maior espectro de proteção, e a revacinação deve ser considerada para aqueles que foram previamente imunizados com as vacinas HPV2 ou HPV4.

- *Vacina COVID-19*: recomenda-se a administração de três doses da vacina monovalente com intervalo de 4 semanas entre a primeira e a segunda dose, e 8 semanas entre a segunda e terceira dose (esquema primário de pacientes imunocomprometidos). Pacientes adolescentes e adultos que já receberam todas as doses iniciais recomendadas devem manter um esquema de reforço semestral utilizando as vacinas de Mrna disponíveis.
- *Vacina hepatite B*: pacientes em uso de inibidores da JAK requerem atenção especial em relação à vacinação contra hepatite B devido aos potenciais efeitos hepatotóxicos desses medicamentos e ao maior risco de complicações graves da hepatite B durante o tratamento. Idealmente, esses pacientes devem completar o esquema de 3 doses da vacina antes do início da terapia com inibidores da JAK⁷². Se não houver tempo para completar o esquema vacinal antes do início do tratamento, é essencial realizar uma triagem para hepatite B, especialmente para verificar a presença de infecção ativa. Caso a infecção ativa seja detectada, o uso de inibidores da JAK é contraindicado, dado o risco de agravamento da doença hepática e o desenvolvimento de complicações.

Para garantir a segurança dos pacientes em uso de inibidores da JAK, é fundamental que seus conviventes recebam todas as vacinas recomendadas de acordo com sua faixa etária.

Considerações sobre o uso das vacinas contra BCG e herpes-zóster em pessoas imunocomprometidas

BCG

A vacina BCG é utilizada para prevenir formas graves de tuberculose, como a meningite tuberculosa e a tuberculose miliar. Entretanto, por conter bacilos vivos atenuados da *Mycobacterium bovis*, sua aplicação em pacientes com erros inatos da imunidade e outras condições de imunossupressão exige cautela. As contraindicações da BCG incluem imunodeficiências primárias ou adquiridas, neoplasias malignas, uso prolongado de corticoides sistêmicos em doses elevadas (por ≥ 2 semanas), recém-nascidos cujas mães utilizaram imunomoduladores ou imunobiológicos nos últimos dois trimestres de gestação e gestantes⁷³. Em indivíduos imunocomprometidos, a BCG pode desencadear reações adversas graves,

desde reações locais até infecções disseminadas potencialmente fatais⁷⁴.

Estudos recentes reforçam a necessidade de uma abordagem cuidadosa da vacinação BCG em pacientes imunocomprometidos. Em uma revisão sistemática, Fekrvand e cols. identificaram 46 diferentes tipos de erros inatos da imunidade associados a eventos adversos à BCG, com SCID sendo a mais comum e com maior mortalidade associada⁷⁵. Um estudo retrospectivo brasileiro relatou complicações em até 65% dos pacientes com SCID imunizados com a BCG antes do diagnóstico, com alta taxa de mortalidade associada⁷⁶.

Pacientes com doença granulomatosa crônica e síndromes de suscetibilidade mendeliana a micobactérias (MSMD) também apresentam um risco aumentado de complicações locais e disseminadas pela BCG. Em um estudo retrospectivo envolvendo 134 crianças chinesas com reações disseminadas à BCG, 48,6% dos casos foram posteriormente diagnosticados com doença granulomatosa crônica, 26,1% com MSMD e 16% com SCID⁷⁷. Em Recife - PE, um estudo com 53 pacientes que tiveram reações adversas à BCG encontrou que 16,8% desses apresentavam erros inatos da imunidade. A maioria (90%) teve reações locais, mas entre os casos de reações disseminadas, todos foram diagnosticados com algum tipo de erro inato da imunidade, incluindo quatro com doença granulomatosa crônica, três com MSMD e dois com SCID⁷⁸.

Em pacientes com suspeita de erro inato da imunidade, a recomendação atual é adiar a aplicação da BCG até que testes diagnósticos específicos possam confirmar ou descartar a doença. Esses testes incluem, dependendo da idade e da disponibilidade de recursos, a realização de hemograma, dosagem de imunoglobulinas, imunofenotipagem de linfócitos, avaliação de TREC/KREC (se não foram realizados na triagem neonatal) e teste da dihidro-rodamina (DHR)⁷⁵. A linfadenopatia axilar regional deve ser considerada um sinal de alerta para erros inatos da imunidade, assim como história familiar de complicação à BCG¹⁴.

Para pacientes diagnosticados com SCID e que receberam a vacina BCG ao nascer, a profilaxia com antimicrobianos como isoniazida tem sido utilizada até que o paciente possa ser submetido a um transplante de células-tronco hematopoiéticas. O esquema tríptico com rifampicina, isoniazida e etambutol também pode ser utilizado, embora esteja associado com possível toxicidade⁷⁶. Em casos de infecção disseminada pela

BCG, a *European Society for Immunodeficiencies* recomenda um regime terapêutico com múltiplos medicamentos antituberculosos (esquema com rifampicina, etambutol, isoniazida e claritromicina) até a completa resolução da infecção. Após essa fase, sugere-se a manutenção de duas medicações antimicobacterianas até a completa reconstituição imunológica pós-transplante de células-tronco. Havendo toxicidade, medicamentos como levofloxacino são indicados⁷⁹.

Herpes-zóster recombinante

Pessoas imunocomprometidas apresentam um risco significativamente elevado de desenvolver herpes-zóster, além de uma maior probabilidade de complicações graves quando comparados a adultos imunocompetentes da mesma faixa etária⁸⁰⁻⁸². A vacina herpes-zóster (recombinante) é um imunizante recombinante inativado que utiliza a proteína do vírus (glicoproteína recombinante E) e não o vírus vivo. Por esse motivo, é considerada segura para a população imunossuprimida.

Para maiores de 50 anos de idade a eficácia do imunizante nos estudos pivotais foi de mais de 90% na prevenção do episódio agudo⁸³. Em pacientes imunocomprometidos, foi reportado uma eficácia de 68,2% em pacientes transplantados de medula óssea⁸⁴, e de 87,2% em pacientes com tumores malignos hematológicos⁸⁵.

A vacina herpes-zóster recombinante é recomendada a partir dos 18 anos para imunocomprometidos, sendo administrada em duas doses, com intervalo de 2 meses entre elas. Quando possível, recomenda-se administrar a vacina antes do início do tratamento com imunossuppressores, podendo-se usar o intervalo mínimo de um mês em situações pré-imunossupressão. Se não houver disponibilidade de tempo, a vacinação deve ocorrer no melhor momento para o paciente, idealmente quando a imunossupressão mais intensa tiver cessado.

Para pacientes que já tiveram a doença, o ideal é aguardar 6 meses para a vacinação.

As recomendações de vacinação contra herpes-zóster para pacientes imunocomprometidos estão dispostas na Tabela 7.

Resumo das recomendações

As Tabelas 8 e 9 detalham as principais recomendações de vacinação para pacientes imunocompro-

metidos. A Tabela 7 foca nas orientações sobre o uso de vacinas inativadas, que são geralmente seguras para esse grupo de pacientes. A Tabela 8 trata das vacinas vivas atenuadas, enfatizando as contraindicações e as situações específicas em que podem ser administradas sob acompanhamento rigoroso, como no caso da vacina contra febre amarela e varicela.

Conclusão

A imunização de pacientes imunocomprometidos requer uma abordagem cuidadosa e estruturada

que garanta a proteção adequada contra infecções. O primeiro passo é que os profissionais de saúde assumam a responsabilidade de avaliar e manter o status vacinal, tanto dos pacientes quanto de seus conviventes, uma vez que a proteção do círculo próximo pode ser crucial para prevenir infecções nesta população.

É essencial conhecer detalhadamente o histórico do paciente, incluindo suas condições imunossupressoras e tratamentos em andamento, para orientar a escolha das vacinas, considerando as indicações e

Tabela 7
Recomendações de vacinação contra herpes-zóster para pacientes imunocomprometidos

Condição clínica	Recomendação
Pacientes com imunidade celular gravemente comprometida, tuberculose ativa não tratada e gestantes	Vacina não recomendada
Imunossupressão leve (pacientes em uso de baixas doses de metotrexato, anti-TNF, corticoides sistêmicos, ou pacientes HIV+ com reconstituição imunológica (CD4 ≥ 200 células/mm³)	O uso da vacina pode ser considerado
Transplante de medula óssea	Administrar a vacina 6 a 12 meses após o transplante, preferencialmente 2 meses antes da descontinuação da medicação antiviral
Transplante de órgãos sólidos	Vacinar antes do transplante; se não for possível, aguardar 6 a 12 meses após o procedimento, com baixa dosagem de imunossupressores
Pacientes com câncer	Vacinar antes da quimioterapia, radioterapia ou imunossupressão, ou após cessação da imunossupressão mais intensa
Uso de imunossupressores	Não biológicos: administrar pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento. Podem ser administradas durante a imunossupressão, desde que a primeira dose tenha sido aplicada antes do início do tratamento. Anticorpos monoclonais: pode ser administrada com segurança durante o tratamento. Inibidores da JAK: administrar antes do início do tratamento, preferencialmente
Doenças autoimunes	Vacinar antes do início de imunossupressão agressiva, quando possível

Tabela 8

Resumo das orientações sobre o uso de vacinas atenuadas em pacientes imunocomprometidos

Vacina	Recomendação
BCG ^a	Contraindicada em pacientes com imunossupressão grave, como aqueles com imunodeficiências combinadas, defeitos de fagócitos ou em terapia imunossupressora
Sarampo-caxumba-rubéola	Geralmente contraindicada. Pode ser considerada em pacientes com imunossupressão leve, dependendo da resposta celular do paciente. Avaliar individualmente o risco epidemiológico e imunológico. Permitida em conviventes
Rotavírus	Contraindicada em pacientes com imunodeficiências graves ou em uso de imunossupressores. Permitida em conviventes
Febre amarela	Contraindicada em pacientes com imunossupressão grave. Pode ser considerada em situações de alto risco epidemiológico, após avaliação cuidadosa do estado imunológico do paciente. Permitida em conviventes
Varicela	Contraindicada em pacientes com imunodeficiências graves e seus conviventes. Pode ser administrada com precaução em casos de imunossupressão leve após avaliação do estado imunológico do paciente
Raiva	Deve ser administrada, mesmo em pessoas com erros inatos da imunidade, em situações de exposição ao risco. A única exceção são os casos de defeitos combinados graves de células T e B
Dengue	Recomendada com precaução em áreas endêmicas. Deve ser administrada antes do início da imunossupressão. Contraindicada em pacientes com imunossupressão grave. Avaliar risco-benefício em cada caso

^a A vacina BCG deve ser adiada em crianças que realizaram a triagem neonatal para imunodeficiências ao nascer. Se o resultado da triagem neonatal for normal, a criança deve ser vacinada o mais brevemente possível.

Tabela 9

Resumo das orientações sobre o uso de vacinas inativadas em pacientes imunocomprometidos

Vacina	Recomendação
Influenza	Recomendada anualmente para todos os pacientes imunocomprometidos. A vacina é segura, mas a resposta imunológica pode ser reduzida
VIP	Recomendada em pacientes imunocomprometidos, sendo a opção segura em substituição à VOP. Vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, quando possível
Pneumocócica	Altamente recomendada. Deve ser administrada a todos os pacientes imunocomprometidos. Utilizar a vacina conjugada pneumocócica (VPC13/VPC15) seguida pela vacina polissacarídica (VPP23) após dois meses, com reforço da VPP23 após 5 anos, ou a vacina 20-valente (VPC20) isoladamente. A vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, quando possível

Nota: os anticorpos monoclonais palivizumabe ou nirsevimabe devem ser utilizados em crianças imunocomprometidas com menos de 24 meses de idade.

Tabela 9 (continuação)

Resumo das orientações sobre o uso de vacinas inativadas em pacientes imunocomprometidos

Vacina	Recomendação
Meningococo (ACWY e B)	Recomendada para a maioria dos pacientes imunossuprimidos. A vacinação deve ser considerada prioritária em pacientes com imunodeficiências que aumentam o risco de infecções por meningococo, como deficiências de complemento, imunodeficiências combinadas, doença granulomatosa crônica e neutropenia grave. Vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, quando possível
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Recomendado para todos os pacientes imunocomprometidos. Vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, quando possível
Hepatite B	Recomendada. Pacientes imunocomprometidos geralmente recebem dose dobrada e podem necessitar de doses extras ou de reforço. A vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, sempre que possível
Herpes-zóster	Recomendada para imunocomprometidos a partir dos 18 anos. Administrar duas doses com intervalo de dois meses. Priorizar antes do início da imunossupressão
HPV	Recomendada para imunocomprometidos em esquema de 3 doses
COVID-19	Altamente recomendada. Administrar o esquema primário (três doses) e manter reforços semestrais. Pode-se acelerar o esquema em imunocomprometidos e considerar o intervalo de um mês entre a primeira e segunda doses. Pode ser aplicada durante a imunossupressão, mas deve-se priorizar a vacinação antes do início do tratamento, se possível
Vírus sincicial respiratório	Recomendada para pacientes com risco aumentado para doença causada pelo VSR a partir de 18 anos de idade (Abrysvo: 18 a 59 anos e Arexvy: 50 a 59 anos) e todos acima de 60 anos de idade

Nota: os anticorpos monoclonais palivizumabe ou nirsevimabe devem ser utilizados em crianças imunocomprometidas com menos de 24 meses de idade.

contraindicações específicas. Os pacientes imunocomprometidos devem ser encaminhados no SUS, aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) ou a uma unidade privada de imunização portando relatório de seu médico especialista em Imunologia.

Otimizar o momento da vacinação é outro fator importante. Em geral, vacinas de vírus vivos devem ser administradas idealmente quatro semanas antes da imunossupressão, enquanto as vacinas inativadas, pelo menos duas semanas antes.

Por fim, é imprescindível que os profissionais de saúde identifiquem e superem as barreiras que possam impedir a adesão à vacinação. Isso inclui abordar preocupações e hesitações dos pacientes em relação às vacinas, além de remover obstáculos no nível do sistema de saúde que possam dificultar o acesso à imunização.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Morgana Moretti pela assistência na redação deste manuscrito.

Referências

- See KC. Vaccination for the prevention of infection among immunocompromised patients: a concise review of recent systematic reviews. *Vaccines*. 2022;10(5):800. doi:10.3390/vaccines10050800.
- Bin-Hussain I. Infections in the Immunocompromised Host. *Textbook of Clinical Pediatrics*. 2012;847-52. doi: 10.1007/978-3-642-02202-9_68.
- Antinori A, Bausch-Jurken M. The Burden of COVID-19 in the immunocompromised patient: implications for vaccination and needs for the future. *J Infect Dis*. 2023;228(Suppl 1):S4. doi:10.1093/infdis/jiad181.
- Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017 Jun;80:10-27. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.011.
- Neven B, Pérot P, Bruneau J, Pasquet M, Ramirez M, Diana JS, et al. Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 1;64(1):83-86. doi: 10.1093/cid/ciw675.
- Perelygina L, Plotkin S, Russo P, Hautala T, Bonilla F, Ochs HD, et al. Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1436-9.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.030.
- Sarmiento JD, Villada F, Orrego JC, Franco JL, Trujillo-Vargas CM. Adverse events following immunization in patients with primary immunodeficiencies. *Vaccine*. 2016;34(13):1611-6. doi:10.1016/j.vaccine.2016.01.047.
- Morillo-Gutierrez B, Worth A, Valappil M, Gaspar HB, Gennery AR. Chronic infection with rotavirus vaccine strains in UK children with severe combined immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):1040-1. doi:10.1097/INF.0000000000000788.
- Loubet P, Kernéis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*. 2015 Jul 17;33(31):3703-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.012.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
- Bemben NM, Berg ML. Efficacy of inactivated vaccines in patients treated with immunosuppressive drug therapy. *Pharmacotherapy*. 2022;42(4):334-42. doi:10.1002/phar.2671.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
- Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation; Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):961-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.0.
- Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):474-81. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.980.
- Lee TK, Gereige JD, Maglione PJ. State-of-the-art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jul;127(1):19-27. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.005.
- Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:199-227. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132649.
- Hanitsch LG, Löbel M, Mieves JF, Bauer S, Babel N, Schweiger B, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine*. 2016 May 5;34(21):2417-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.091.
- Junker AK, Bonilla FA, Sullivan KE. How to flee the flu. *Clin Immunol*. 2004 Sep;112(3):219-20. doi: 10.1016/j.clim.2004.03.013.
- Mieves JF, Wittke K, Freitag H, Volk HD, Scheibenbogen C, Hanitsch LG. Influenza Vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(11):78. doi:10.1007/s11882-017-0749-3.
- Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 15;59(10):1462-70. doi: 10.1093/cid/ciu646.
- Pavlov DN, Van Zyl WB, Kruger M, Blignaut L, Grabow WOK, Ehlers MM. Poliovirus vaccine strains detected in stool specimens of immunodeficient children in South Africa. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54(1):23-30. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2005.08.011.
- Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:258-61.
- Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, Sharifi L, Dizaji MZ, Mohammadi J, et al. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol*. 2016 Dec;310:14-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2016.08.012.
- Jones A. Immunological disorders in infants and children. 5ª ed. *Arch Dis Child*. 2005;90(5):549. doi:10.1136/ad.2004.061770.
- Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). Síndrome IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked). Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche [Internet]. 2009; p.9-10. Disponível em: <https://www.aieop.org/web/wp-content/uploads/2018/02/IPEX-raccomandazioni-2009.pdf>.
- Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MOE, Terreri MTRA, Fujihira E, Watase M, et al. Síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):353-66. doi: 10.1590/S0021-75572010000500003.
- Mendonça LO, Azzolini RK, Assis JP, Franco A, Kalil J, Castro FM, et al. Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(3):263-71. doi:10.5935/2526-5393.20170037.
- Aranda CS, Guimarães RR, Pimentel MGP. Combined immunodeficiencies. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97:39-48. doi:10.1016/j.jped.2020.10.014.
- Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1066-75. doi:10.1016/j.jaip.2016.09.012.
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:26. doi:10.1186/1750-1172-6-26.
- Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, Bąpol-Pokora K, Pańik J, Zeman K, Młynarski W. Vaccination in children with chronic severe neutropenia – review of recommendations and a practical approach. *Cent-Eur J Immunol*. 2020;45(2):202-5. doi:10.5114/ceji.2020.97910.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816. doi:10.1093/cid/cit816.

33. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015;7(12):1273-92. doi:10.2217/IMT.15.74.
34. Anikeeva N, Somersalo K, Sims TN, Thomas VK, Dustin ML, Sykulev Y. Distinct role of lymphocyte function-associated antigen-1 in mediating effective cytolytic activity by cytotoxic T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(18):6437-42. doi:10.1073/pnas.0502467102.
35. Kohl S, Springer TA, Schmalstieg FC, Loo LS, Anderson DC. Defective natural killer cytotoxicity and polymorphonuclear leukocyte antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients with LFA-1/OKM-1 deficiency. *J Immunol*. 1984 Dec;133(6):2972-8.
36. Blazina Š, Debeljak M, Košnik M, Simić S, Stopinšek S, Markelj G, et al. Functional Complement Analysis Can Predict Genetic Testing Results and Long-Term Outcome in Patients With Complement Deficiencies. *Front Immunol*. 2018 Mar 21;9:500. doi: 10.3389/fimmu.2018.00500.
37. Brodski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol*. 2020 May;40(4):576-91. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1.
38. 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. doi: 10.1111/all.15214.
39. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa JM, Vanaclocha F, et al.; BIOBADADERM Study Group. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017 Feb;137(2):313-21. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.034.
40. Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24(6):411-21. doi:10.1016/s0049-0172(95)80009-3.
41. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatol Oxf Engl*. 2009;48(8):867-71. doi:10.1093/rheumatology/kep101.
42. He J, Li Z. Dilemma of immunosuppression and infection risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 2023;62(Suppl 1):i22-i29. doi:10.1093/rheumatology/keac678.
43. Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, Frenck R, Melmed GY. Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine*. 2012 Feb 14;30(8):1413-24. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.109.
44. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination Guidelines for Patients with Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies-Executive Summary. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 Dec;2(4):149-52. doi: 10.1093/jcag/gwy069.
45. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease—a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):695-700. doi: 10.1093/rheumatology/ker389.
46. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Bula Nucala® [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1064523?numeroProcesso=25351486953201534>. Acessado em: 08/11/2024.
47. Brasil. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Dupixent® [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1324521?numeroProcesso=25351189487201920>. Acessado em: 08/11/2024.
48. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, LeWinter M, Abbate A, Brucato A, et al. Anti-interleukin-1 agents for pericarditis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J*. 2022 Aug 14;43(31):2946-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehab452.
49. Panettieri R, Lugogo N, Corren J, Ambrose CS. Tezepelumab for severe asthma: one drug targeting multiple disease pathways and patient types. *J Asthma Allergy*. 2024;17:219-36. doi:10.2147/JAA.S342391.
50. Kamal ME, Werida RH, Radwan MA, Askar SR, Omran GA, El-Mohamdy MA, et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease patients. *Inflammopharmacology*. 2024 Oct;32(5):3259-69. doi: 10.1007/s10787-024-01508-w.
51. Fleischmann R, Goldman JA, Leirisalo-Repo M, Zanetakis E, El-Kadi H, Kellner H, et al. Infliximab efficacy in rheumatoid arthritis after an inadequate response to etanercept or adalimumab: results of a target-driven active switch study. *Curr Med Res Opin*. 2014 Nov;30(11):2139-49. doi: 10.1185/03007995.2014.942416.
52. Thomas TC, Rollins SA, Rother RP, Giannoni MA, Hartman SL, Elliott EA, et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol*. 1996 Dec;33(17-18):1389-401. doi: 10.1016/s0161-5890(96)00078-8.
53. Atagündüz P, Keser G, Soy M. Interleukin-1 inhibitors and vaccination including covid-19 in inflammatory rheumatic diseases: a nonsystematic review. *Front Immunol*. 2022;12:734279. doi:10.3389/fimmu.2021.734279.
54. Rabinowitz KM, Navon M, Edelman-Klapper H, Zittan E, Bar-Gil Shitrit A, Goren I, et al., On Behalf Of The Responses To Covid-Vaccine Israeli Ibd. Anti-TNFα Treatment Impairs Long-Term Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jul 26;10(8):1186. doi: 10.3390/vaccines10081186.
55. Garcia Garrido HM, Veurink AM, Leeflang M, Spijker R, Goorhuis A, Grobusch MP. Hepatitis A vaccine immunogenicity in patients using immunosuppressive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019;32:101479. doi:10.1016/j.tmaid.2019.101479.
56. Müller KE, Dohos D, Sipos Z, Kiss S, Dembrowsky F, Kovács N, et al. Immune response to influenza and pneumococcal vaccines in adults with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of 1429 patients. *Vaccine*. 2022 Mar 18;40(13):2076-86. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.027.
57. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Mar;75(3):449-64. doi: 10.1002/acr.25045.
58. Bula de Soliris®: ecilizumabe. Responsável técnica Luciana Maciel Zuicker Maziero. São Paulo. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda., 2022.
59. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, Tilson H, Seibert J, Speziale A, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1484-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu185.
60. Mari D, White K. Live vaccine administration in patients treated with biologics for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(10):2842-2843.e3. doi:10.1016/j.jaip.2024.06.032.
61. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):158-67.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.048.
62. Wechsler ME, Souza-Machado A, Xu C, Mao X, Kapoor U, Khokhar FA, et al. Preclinical and clinical experience with dupilumab on the correlates of live attenuated vaccines. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2021 Dec 8;1(1):9-15. doi: 10.1016/j.jacig.2021.12.003.

63. Narbutt J, quber Z, Lesiak A, BieaŃ, Szepletowski JC. Vaccinations in selected immune-related diseases treated with biological drugs and JAK Inhibitors – literature review and statement of experts from Polish Dermatological Society. *Vaccines*. 2024;12(1):82. doi:10.3390/vaccines12010082.
64. Lieberman JA, Chu DK, Ahmed T, Dribin TE, Abrams EM, Anagnostou A, et al. A systematic review and expert Delphi Consensus recommendation on the use of vaccines in patients receiving dupilumab: A position paper of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Sep;133(3):286-94. doi: 10.1016/j.anai.2024.05.014.
65. Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *J Immunol*. 2015 Jan 1;194(1):21-7. doi: 10.4049/jimmunol.1401867.
66. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-62. doi:10.1038/nrd.2017.201.
67. U.S. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Guidelines for Immunizations [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>. Acessado em: 08/10/2024.
68. Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsa WJ, Bradley J, Issa M, Klar R, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 18;21(1):102. doi: 10.1186/s13075-019-1883-1.
69. Winthrop K, Vargas JI, Drescher E, Garcia C, Friedman A, Hendrickson B, et al. Evaluation of response to 13-valent conjugated pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: results from a phase 2 open-label extension study. *RMD Open*. 2022 Mar;8(1):e002110. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002110.
70. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191.
71. Russell MD, Stovin C, Alvey E, Adeyemi O, Chan CKD, Patel V, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1059-67. doi: 10.1136/ard-2023-224049.
72. Hong X, Xiao Y, Xu L, Liu L, Mo H, Mo H. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HBcAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Feb;11(2):e780. doi: 10.1002/iid3.780.
73. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf/view. Acessado em: 16/10/2024.
74. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997;24(6):1139-46. doi:10.1086/513642.
75. Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, Gennery A, Rosenzweig SD, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1371-86. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.038.
76. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):184-91.
77. Zeng Y, Ying W, Wang W, Hou J, Liu L, Sun B, et al. Clinical and Genetic Characteristics of BCG Disease in Chinese Children: a Retrospective Study. *J Clin Immunol*. 2023 May;43(4):756-68. doi: 10.1007/s10875-022-01422-2.
78. Lyra PT, Souza E, Moura ACA, Matta MC, Torres LC, Coelho AVC, et al. Inborn Errors of Immunity in Patients with Adverse Events Following BCG Vaccination in Brazil. *J Clin Immunol*. 2022 Nov;42(8):1708-1720. doi: 10.1007/s10875-022-01302-9.
79. Ong RYL, Chan SB, Chew SJ, Liew WK, Thoon KC, Chong CY, et al. Disseminated bacillus-Calmette-Guérin infections and primary immunodeficiency disorders in Singapore: A single center 15-year retrospective review. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:117-25. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.117.
80. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes zoster risk in immunocompromised adults in the United States: a systematic review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(7):e125-e134. doi:10.1093/cid/ciz1090.
81. Whitley RJ. Herpesvirus infections in the immunocompromised host: diagnosis and management. *Adv Exp Med Biol*. 1986;202:95-118. doi:10.1007/978-1-4684-1259-8_7.
82. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009-2014. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 30;20(1):905. doi: 10.1186/s12879-020-05648-6.
83. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, et al.; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184.
84. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al.; ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jul 9;322(2):123-33. doi: 10.1001/jama.2019.9053.
85. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al.; Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Sep;19(9):988-1000. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30163-X.

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

Correspondência:
 Claudia França Cavalcante Valente
 E-mail: claudiafcvalente@gmail.com

Avanços no tratamento da Síndrome da Bronquiolite Obliterante pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas - uma revisão de escopo

Advances in the treatment of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a scoping review

Gabriela Spessatto¹, Isabela Grazia de Campos¹, Guilherme da Silva Martins¹, Bruno Hernandez David João¹, Juliana Gonçalves Primon¹, Thalita Gonçalves Picciani¹, Herberto José Chong-Neto¹, Nelson Augusto Rosário-Filho¹, Débora Carla Chong-Silva¹

RESUMO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento de escolha para uma variedade de doenças neoplásicas e não neoplásicas em crianças. No entanto, complicações respiratórias no pós-transplante são comuns e resultam em aumento dos índices de morbidade e mortalidade. A Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) está entre as principais complicações na fase tardia, sendo a síndrome da bronquiolite obliterante (BOS), a síndrome clínica mais frequente. Caracteriza-se pelo padrão obstrutivo e de caráter progressivo, ocasionado pela obliteração da pequena via aérea. É uma condição desafiadora, uma vez que não existe tratamento específico com eficácia comprovada, além da escassez de dados na população pediátrica. O objetivo deste artigo é revisar estudos que apontam a efetividade dos tratamentos existentes para esta condição, nas diferentes modalidades, desde as terapias convencionais até as abordagens mais atuais, buscando informar os médicos assistentes envolvidos no atendimento deste grupo de pacientes. O manejo preciso e eficaz da BOS é fundamental para interromper o comprometimento da função pulmonar em médio e longo prazo, favorecendo uma maior sobrevida para os pacientes no pós-TCTH.

Descritores: Bronquiolite obliterante, transplante, tratamento, complicações pulmonares.

ABSTRACT

Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is the treatment of choice for a variety of neoplastic and non-neoplastic diseases in children. However, respiratory complications in the post-transplant period are common and result in increased morbidity and mortality rates. Graft-versus-Host Disease (GVHD) is among the major complications in the late phase, with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) being the most frequent clinical syndrome. It is characterized by an obstructive pattern and progressive nature, caused by the obliteration of the small airway. This is a challenging condition as there is no specific treatment with proven efficacy, coupled with a scarcity of data in the pediatric population. The aim of this article is to review studies highlighting the effectiveness of existing treatments for this condition, across different modalities ranging from conventional therapies to the most recent approaches, aiming to inform attending physicians involved in the care of this patient group. Precise and effective management of BOS is crucial to halt the impairment of pulmonary function in the medium and long term, promoting increased survival for patients post-HSCT.

Keywords: Bronchiolitis obliterans, transplantation, treatment, pulmonary complications.

Introdução

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) representa uma opção terapêutica curativa para diversas doenças, incluindo as neoplasias he-

matológicas, erros inatos da imunidade e doenças não neoplásicas. Entre as complicações decorrentes desse procedimento, a Doença Enxerto Contra

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

Submetido em: 31/10/2024, aceito em: 21/12/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(2):169-86.

Hospedeiro (DECH) pulmonar, pode resultar em complicações significativas, contribuindo para a morbimortalidade pós-transplante^{1,2}.

As complicações pulmonares chegam a afetar 25-50% dos receptores de TCTH, apresentando-se com manifestações agudas aquelas que ocorrem nos primeiros 120 dias após o procedimento, ou de forma subaguda/crônica, quando ocorrem em torno de 6 meses após o transplante. As complicações agudas estão associadas a uma elevada taxa de mortalidade, sendo as infecções virais, fúngicas e as complicações não infecciosas, como edema pulmonar, hemorragia alveolar difusa e a síndrome da pneumonia idiopática, as mais comuns. As complicações subagudas/crônicas possuem um curso mais insidioso, incluindo a DECH crônica de pulmão, caracterizada por duas síndromes distintas, Síndrome da Bronquiolite Obliterante (BOS, do inglês *Bronchiolitis Obliterans Syndrome*), com um padrão funcional obstrutivo, e a Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizada (BOOP), cujo padrão é restritivo¹.

A BOS é a manifestação pulmonar da DECH e caracteriza-se por obstrução das vias respiratórias, por meio de um processo inflamatório fibroproliferativo. Ocorre deposição de colágeno na camada subepitelial causando fibrose parcial ou completa e deposição de linfócitos associado a hiperplasia ou metaplasia do epitélio escamoso, levando à obliteração das pequenas vias aéreas³.

O processo fisiopatológico é complexo e multifatorial. Ocorre lesão do epitélio bronquiolar do hospedeiro por mecanismos imunes e não imunes. Os macrófagos e neutrófilos desempenham um papel importante, resultando em liberação de mediadores inflamatórios, quimiotáticos e pro-fibróticos. Estudos que avaliaram lavado broncoalveolar de pacientes com BOS identificaram aumento de neutrófilos, elevações de interleucina 8, interleucina 1ra, fator de crescimento transformador beta (TGF- β), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)⁴.

A doença é geralmente assintomática, ocorrendo de forma insidiosa nos primeiros dois anos após o TCTH. O diagnóstico é suspeitado quando ocorre um declínio progressivo da função pulmonar, na ausência de outras etiologias⁵. Os critérios utilizados são os recomendados pelo *National Institutes of Health Consensus* (NIH), modificados em 2014: VEF₁ < 75% ou abaixo do quinto percentil do previsto ou com queda de $\geq 10\%$ nos últimos 2 anos; relação VEF₁/CVF < 0,70 ou abaixo do quinto percentil do previsto;

evidência de aprisionamento aéreo em tomografia com espessamento brônquico ou bronquiectasias ou por aumento do volume residual > 120% do previsto em provas de função pulmonar; e ausência de infecção do trato respiratório. Porém, a biópsia com análise histológica permanece sendo o padrão ouro para confirmação⁶.

Apesar das modificações, esses critérios podem falhar em identificar o declínio precoce da função pulmonar, dada a utilização de um ponto de corte absoluto para o VEF₁. Assim, o NIH recomenda a realização de provas de função pulmonar a cada 3 meses nos primeiros 2 anos após o TCTH, principalmente nos pacientes de alto risco, como os portadores de DECH extrapulmonar^{7,8}.

Os fatores de risco relacionados à ocorrência de BOS são: diminuição dos níveis séricos de IgG, ocorrência anterior de DECH aguda, idade avançada do receptor ou do doador, menor relação VEF₁/CVF pré-transplante, infecções virais respiratórias nos primeiros 100 dias pós TCTH, uso de bussulfan ou alta intensidade do condicionamento, doador feminino para receptor masculino e episódio anterior de pneumonite intersticial¹. História de doença pulmonar pré-transplante e seropositividade para citomegalovírus também estão relacionados com aumento do risco de BOS⁹.

É uma condição particularmente desafiadora, uma vez que até o momento, nenhuma combinação de agentes terapêuticos estudados foi completamente eficaz, além disso, muitos pacientes podem permanecer assintomáticos por longos períodos apesar de já apresentarem obstrução moderada a grave nas provas de função pulmonar. Sua ocorrência está associada a um comprometimento significativo da qualidade de vida e aumento da mortalidade após o TCTH^{1,6,10}.

Objetivos e método

Para atender nosso principal questionamento: abordagem terapêutica da BOS pós TCTH em adultos e crianças, optamos por realizar uma revisão de escopo, buscando sintetizar os estudos relevantes sobre o tema, por meio busca ampla na literatura, em bases de dados eletrônicos, utilizando as palavras-chaves *bronchiolitis obliterans*, *transplantation*, *treatment*, *pulmonary complications*. As etapas da pesquisa atenderam as descritas no método Joanna Briggs Institute¹¹.

A Tabela 1 apresenta detalhes desta revisão, como as perguntas norteadoras, os objetivos, critérios de inclusão e exclusão, fonte de evidências, características e instrumento de extração de resultados, garantindo mais rigorosidade e transparência à revisão¹¹.

A Figura 1 mostra a seleção dos artigos, com o quantitativo final dos trabalhos selecionados para a revisão.

Resultados

Terapias de primeira linha

Corticoterapia

Partindo da teoria da ocorrência de uma desregulação imune relacionada à DECH e, possivelmente, também à BOS, a imunossupressão com corticosteroides sistêmicos se apresenta como uma abordagem terapêutica utilizada nestes casos. O uso de altas doses e por longos períodos de corticosteroides foi a abordagem mais tradicional e descrita utilizada para DECH e algumas complicações agudas após o transplante, como síndrome da pneumonia idiopática e hemorragia alveolar difusa, porém seu efeito é limitado na BOS e associado a efeitos colaterais¹².

Um estudo conduzido por Ratjen e cols. (2005) buscou avaliar a eficácia da terapia com corticosteroides, na forma de pulso de metilprednisolona, em crianças submetidas ao TCTH e que desenvolveram BOS como complicação. A pesquisa abrangeu um total de 9 pacientes. No protocolo adotado, a metilprednisolona foi administrada ao longo de três dias, na dosagem de 10 mg/kg/dia. Esse esquema de tratamento tinha a flexibilidade de ser repetido mensalmente, caso os sintomas persistissem, por até um máximo de 6 ciclos. Além do pulso de corticoide, todos os pacientes receberam budesonida inalatória como um fármaco adicional em tratamento contínuo¹³.

Os resultados obtidos a partir deste estudo revelaram um aumento significativo na saturação de oxigênio nos participantes, com uma normalização desse parâmetro ao término do tratamento. Notavelmente, sete dos nove pacientes mantiveram estabilidade clínica, evidenciando a ausência de deterioração na função pulmonar durante o período de acompanhamento¹³. No entanto, apesar dos aspectos positivos observados, é fundamental salientar a principal limitação metodológica do estudo, que é a falta do grupo controle, impossibilitando a conclusão mais assertiva

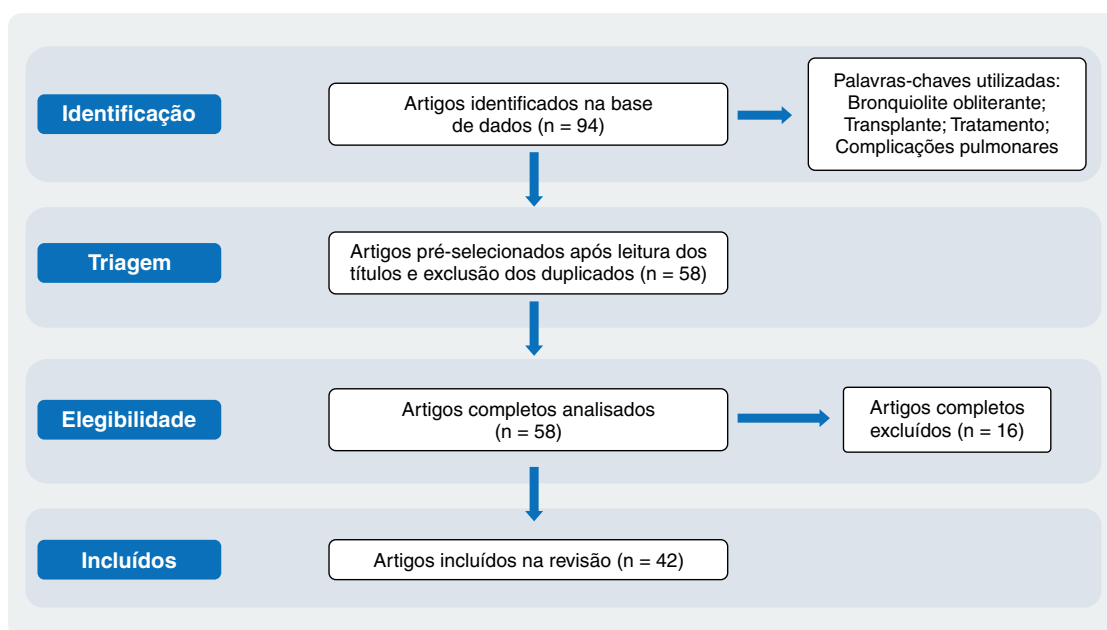


Figura 1

Seleção dos trabalhos incluídos na revisão

Tabela 1

Detalhes da revisão de escopo

Título da revisão de escopo: Abordagens terapêuticas da síndrome da bronquiolite obliterante pós-transplante (BOS)**Objetivos da revisão:**

- pesquisar tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para a síndrome de bronquiolite obliterante pós-transplante (BOS);
- revisar os tratamentos considerados de primeira e de segunda linha;
- revisar detalhes de uso em adultos e crianças, dados de evidência que confirmam a eficácia e os principais eventos adversos listados;
- pesquisar inovações no tratamento da BOS.

Perguntas da revisão:

- quais são os tratamentos atuais mais descritos para BOS?
- quais tratamentos têm mostrado maior eficácia no controle da doença em adultos e crianças?
- quais tratamentos têm menos eventos adversos?

Critérios de inclusão/exclusão**População:** adultos e crianças com diagnóstico de BOS pós-TCTH.**Inclusão:** artigos científicos originais que contenham tratamentos para BOS após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em adultos e crianças (estudos controlados, relatos de casos, estudos de caso-controle), revisões sistemáticas e metanálises com metodologia apropriada, e revisões científicas apoiadas por sociedades científicas de referência.**Exclusão:** estudos com metodologia não clara, estudos baseados em opiniões não científicas e estudos com conflitos de interesse com a indústria farmacêutica.**Conceito:** tratamentos para BOS que são eficazes no controle da doença, melhorando os sintomas do paciente e prevenindo a perda da função pulmonar, em adultos e crianças.**Contexto:** pesquisas que abordam tratamentos para BOS em crianças e adultos e que foram publicadas em revistas renomadas.**Tipos das fontes de evidência****Para artigos de revisão:** metodologia já descrita para metanálises e revisões sistemáticas (registro PROSPERO/PICO/PRISMA/SPIDER) e avaliação de qualidade dos estudos (STROBE/GRADE/COSORT/New Castle Ottawa e outros).**Para revisões não sistemáticas:** somente aqueles apoiados por sociedades científicas de referência, como o *National Institute of Health* (NIH) ou a *European Society for Blood and Marrow Transplantation*, são aceitos.**Casos clínicos ou estudos de caso-controle:** aqueles com dados claros e documentação de exames complementares.**Detalhes e características da fonte de evidência****Detalhes da citação (ex. autor(es), data, título, jornal, volume, número, páginas):** ao longo do texto e das tabelas.**País:** todos os países.**Contexto:** mesmo que descrito acima.**Participantes (detalhes ex. idade/sexo e número):** todas as idades (crianças e adultos), todos os sexos, sem restrição no número de participantes.**Detalhes/resultados extraídos da fonte de evidência (em relação ao conceito da revisão de escopo)**

- Tratamentos mais citados na literatura para BOS pós-TCTH nas últimas décadas.
- Tratamentos considerados de primeira linha e evidências de eficácia.
- Tratamentos considerados de segunda linha e evidências de eficácia.
- Tratamentos em desenvolvimento.

da eficácia do esquema terapêutico. O estudo de Ratjen, embora tenha fornecido *insights* valiosos, deve ser interpretado com cautela.

O tratamento prolongado com altas doses de prednisona está associado a diversas complicações e alto risco de morbidade. Os pacientes podem apresentar ganho de peso, hipertensão, infecções, osteoporose, intolerância à glicose e alteração de crescimento nas crianças. Diante disso, estudos surgiram na tentativa de associar medicações ao esquema de corticosteroides visando melhor eficácia e menos toxicidade do uso crônico dos corticosteroides¹⁴.

As atuais recomendações das duas maiores sociedades científicas mundiais sobre a BOS pós-TCTH, a *European Society for Blood and Marrow Transplantation*, de 2020¹⁵ e o *National Institutes of Health (Workshop)*, de 2021⁶, não impõem escolhas aos especialistas. Ambas comentam sobre a corticoterapia sistêmica de baixa dose associada a outros fármacos (FAM, etanercept, entre outros) e se mostram preocupadas com o desenvolvimento de terapias que possam, de forma efetiva, reduzir ou interromper o desenvolvimento o comprometimento funcional na BOS pós-TCTH^{6,15}.

Azitromicina

A azitromicina é frequentemente utilizada no tratamento da síndrome da bronquiólite obliterante (BOS) devido ao seu efeito profilático e imunomodulador, podendo interromper ou reverter o declínio da função pulmonar em alguns pacientes¹⁶.

O estudo conduzido por Lam e cols., em 2011, comparou pacientes que utilizaram azitromicina com um grupo placebo durante 12 semanas, analisando questionário de sintomas e espirometria pré-tratamento e com 1, 2, 3 e 4 meses (a última avaliação realizada 1 mês após término do tratamento). Foram incluídos 10 pacientes que receberam azitromicina e 12 pacientes no grupo controle. O estudo não encontrou alterações significativas nos escores de sintomas respiratórios e nas medições de VEF₁ entre os grupos¹⁷. No entanto, um estudo realizado por Khalid e cols., de 2005, avaliou 8 pacientes com BOS pós-TCTH que utilizaram azitromicina em dias alternados por 12 semanas, comparando testes de função pulmonar pré e pós-tratamento, bem como questionário de sintomas respiratórios. Todos os pacientes toleraram bem o tratamento, 7 pacientes apresentaram melhora significativa da CVF e do VEF₁ após o tratamento, uma taxa de resposta de 87%. O

aumento médio dos parâmetros foi de 21,57% na CVF ($p < 0,052$) e de 20,58% no VEF₁ ($p < 0,067$)¹⁸.

Em 2017, iniciou-se uma reflexão sobre o uso contínuo da azitromicina, mesmo os estudos sendo, na maioria, promissores. Bergeron e cols., em 2017, no estudo denominado Alloxithro, interrompido precocemente, observaram o aumento de recidiva de doença hematológica e diminuição da sobrevida no grupo dos pacientes que utilizavam azitromicina¹⁹. Em resposta a este estudo, a FDA (*Food and Drug Administration*) e a EMA (Agência Europeia de Medicamentos) emitiram nota de alerta sobre o assunto, bem como a Anvisa, que também se posicionou recomendando a não prescrição do uso *off label* em longo prazo da azitromicina para a profilaxia da bronquiólite obliterante em pacientes após o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Da mesma forma, outro estudo realizado por Cheng e cols., em 2020, investigou o uso da azitromicina em 227 pacientes com BOS e sua relação com risco de câncer (recidiva da mesma doença ou outra neoplasia), independentemente do tempo decorrido desde o TCTH²⁰. O estudo mostrou que a exposição à azitromicina após diagnóstico de BOS foi associado a um aumento na incidência de neoplasias, mas não com o risco de recidiva da malignidade original²⁰. O estudo também mostrou que os pacientes que fizeram uso da azitromicina apresentaram menor risco de morte livre de neoplasias (por outras causas). Acredita-se que os efeitos adversos ocasionados pela azitromicina possam estar relacionados ao seu efeito inibitório sobre vários tipos de células, alterando as vias inflamatórias e o sistema imunológico²⁰.

Reforçando os últimos estudos, o Consenso da Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e de Medula (2020) enfatizou a não recomendação do uso prolongado de azitromicina para os pacientes com BOS pelo risco de recidiva da doença hematológica¹⁵.

Esses achados ressaltam a importância de uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos do uso desse medicamento no contexto da BOS pós-TCTH, incluindo a avaliação do fenótipo da BOS como parte desse processo, a fim de avaliar sua possível eficácia.

Terapia FAM

A combinação dos fármacos Fluticasona, Azitromicina e Montelukaste, deu o nome à Terapia FAM. Até os dias atuais é empregada em muitos

dos centros que atendem pacientes com BOS pós-TCTH. Norman e cols., em 2011, buscando avaliar a efetividade de uma terapia alternativa ao uso de imunossuppressores sistêmicos, utilizaram terapia FAM, diante de suas propriedades anti-inflamatórias e/ou antifibróticas²¹. Um grupo de 8 pacientes foi acompanhado ao longo de 6 meses, recebendo a terapia FAM isoladamente ou em conjunto com corticosteroides sistêmicos, comparando a 14 controles que utilizaram corticoterapia somente. Ambos os grupos tiveram a dose de corticoide reduzida conforme protocolo de redução gradual da instituição. A maioria dos pacientes manteve função pulmonar estável durante esse período, não havendo diferença entre os grupos. Os resultados demonstraram uma rápida redução nas doses de prednisona nos pacientes tratados com a terapia FAM, além de uma menor dose média cumulativa de corticoide neste grupo²¹. Apesar dos bons resultados, o estudo teve limitações, principalmente pelo número pequeno de pacientes, natureza retrospectiva e não controlado, além de parte dos pacientes do grupo FAM (3 casos) não terem recebido uso de corticosteroides, o que pode ter gerado confundimento na análise dos dados.

Williams e cols., em 2016, avaliaram 36 pacientes adultos nos primeiros 6 meses após o diagnóstico de BOS e que utilizaram prednisona na dose de 1 mg/kg/dia por duas semanas em associação à terapia FAM²². Os pacientes receberam a terapia de fluticasona inalatória (220 a 440 µg duas vezes ao dia), montelucaste (5 a 10 mg ao dia) e azitromicina (5 mg/kg até o máximo de 250 mg em dias alternados). Após 15 dias houve a redução gradual da corticoterapia sistêmica na dose de 0,25 mg/kg/dia por semana. Dos 36 pacientes, 6 (17%) não responderam e 23 (63%) obtiveram alguma resposta (3 com melhora > 10% do VEF₁ pré, 7 com melhora > 5% do VEF₁ pré, 5 mantiveram o VEF₁ e 8 tiveram perdas de 1 a 10% do VEF₁). Quanto à retirada de corticoide, 48% dos pacientes conseguiram a redução de 50% do corticoide em 3 meses, e 71% conseguiram reduzir 50% do corticoide em 6 meses. Esses achados indicam que terapia FAM foi bem tolerada, permitindo redução da corticoterapia sistêmica e associada a menor declínio da função pulmonar²².

Os dois trabalhos descritos acima demonstraram boa tolerabilidade desse esquema terapêutico e sua importância na redução da exposição ao uso crônico de corticosteroides. No entanto, para melhores resultados e para a indicação do uso clínico no manejo desses pacientes, idealmente cada medicação deve

ser estudada independentemente em ensaios clínicos separados, além de ser necessário estudos com maior número de participantes.

Combinação de Budesonida + Formoterol Inalatório

Um estudo realizado por Bergeron e cols., em 2015, avaliou a eficácia e tolerância do uso de formoterol com budesonida inalada como tratamento alternativo para BOS pós-TCTH. O estudo foi duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, realizado com 32 pacientes que foram divididos em dois grupos (grupo que recebeu formoterol+budesonida e grupo placebo, durante 6 meses)²³. O desfecho primário foi a alteração do VEF₁ após um mês de tratamento em relação ao valor basal. Os pacientes que receberam formoterol+budesonida tiveram aumento médio de 260 mL de VEF₁ x 5 mL de aumento no grupo placebo ($p = 0,012$)²³. Além disso, a diferença do valor do VEF₁ quando comparado ao valor basal foi maior no grupo que utilizou a medicação, com diferença mediana do VEF₁ basal e após 1 mês de tratamento de 1240 mL ($p = 0,0001$), mantendo-se o efeito nos 13 pacientes que completaram 6 meses de tratamento. A dose administrada foi de budesonida 800 µg + formoterol 24 µg duas vezes ao dia por 1 mês, e, após ajustado para dose de manutenção, budesonida 400 µg + formoterol 12 µg, duas vezes ao dia, por 6 meses²³.

Este estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, mostra resultados promissores com melhora significativa do VEF₁ no grupo que utilizou a associação formoterol+budesonida. Considerando a eficácia desta medicação, sua segurança e disponibilidade em consegui-la, com um custo acessível, é uma opção promissora e acima de tudo poupadora de corticoterapia sistêmica, que deve ser considerada no manejo dos pacientes portadores desta doença.

Budesonida + Formoterol, Montelucaste e N-acetilcisteína

Seguindo com o intuito principal da redução do uso de corticoterapia sistêmica, mais associações foram estudadas no tratamento da BOS. Kim e cols., em 2016, avaliaram a combinação de formoterol, budesonida, montelucaste e N-acetilcisteína²⁴. Nesse estudo, 61 pacientes diagnosticados com BOS receberam esses fármacos combinados e foram reavaliados após 3 meses. Testes de função pulmonar e escores de sintomas respiratórios foram aplicados antes e após

a terapia para comparação. Os resultados mostraram taxa de resposta de 82%, média de aumento do VEF₁ de 220 mL ($p < 0,001$) e diminuição do volume residual em 200 mL ($p = 0,005$)²⁴. Sendo assim, o estudo concluiu que a terapia com formoterol, budesonida, montelucaste e N-acetilcisteína apresentou melhora da função pulmonar e dos sintomas respiratórios, além da ausência de efeitos adversos significativos²⁴.

Budesonida + Formoterol e Tiotrópio

Uma opção de tratamento que vem sendo estudada é o uso de brometo de tiotrópio inalado. O tiotrópio é um anticolinérgico de ação prolongada administrado em dispositivo próprio que ocasiona tênue névoa, causando broncodilatação. Em estudo publicado em 2023, Lim Ju e cols. avaliaram se a adição de brometo de tiotrópio inalado ao esquema de formoterol+budesonida ocasionaria melhora da função pulmonar nos pacientes com BOS pós-TCTH²⁵. O estudo incluiu 86 pacientes com diagnóstico de BOS pós-TMO conforme os critérios modificados do NIH (2014), que utilizavam formoterol+budesonida e após receberam a adição de tiotrópio ao esquema, com pelo menos 2 meses de uso. Foram comparados exames de função pulmonar antes e após a adição do tiotrópio. Houve aumento significativo do VEF₁: valor absoluto de 1,47 para 1,53 ($p = 0,023$) e porcentagem do predito de 45% para 46,8% ($p = 0,031$). Ainda, 41,7% dos pacientes tiveram aumento de mais de 100 mL no VEF₁ e melhora nos valores da difusão de monóxido de carbono²⁵. Um escore para avaliação dos sintomas respiratórios foi aplicado, porém não houve diferença significativa. Como conclusão, o estudo mostrou que a adição de tiotrópio à combinação formoterol+budesonida melhorou significativamente a função pulmonar, mas não os sintomas respiratórios na BOS pós-TCTH²⁵.

Considerando que a bronquiolite obliterante é uma doença com obstrução irreversível da via aérea, é esperado que o efeito dos broncodilatadores sejam menos eficazes do que em outras doenças da via aérea, nas quais a reversibilidade é um pouco preservada. Entretanto, o estudo acima traz uma importante reflexão sobre o efeito dos broncodilatadores nesta doença, pois a adição do tiotrópio melhorou a função pulmonar em pacientes que já estavam recebendo um esquema com broncodilatador. Talvez o efeito possa ser explicado pelos estudos em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), em que a combinação de um beta-agonista de ação prolongada com um antimuscarínico de ação prolongada

trouxe melhora mais acentuada da broncodilatação do que seu uso isolado^{25,26}.

Apesar das limitações, como natureza retrospectiva, ausência de grupo controle e avaliação de curto prazo da medicação, é um estudo que chama atenção pelo efeito positivo causado por um antimuscarínico de ação prolongada (tiotrópio), e que, levando em conta sua segurança e experiência com outras doenças, pode sim ser considerado como tentativa de tratamento para estes pacientes.

Terapias de segunda linha/alternativas

Fotofereze extracorpórea

A fotofereze extracorpórea (ECP) tem demonstrado efetividade no tratamento da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) em estudos clínicos. No entanto, seu uso no contexto da BOS ainda é incerto. Lucid e cols., em 2011, em um estudo prospectivo, investigaram o uso da fototerapia extracorpórea em 9 pacientes com BOS sintomática e refratária ao tratamento convencional (azitromicina, corticoides inalatórios e montelucaste)²⁷. Os resultados demonstraram que a adição da ECP ao regime de tratamento da BOS resultou em uma melhora mais rápida dos sintomas e das provas de função pulmonar, onde 67% dos pacientes responderam ao tratamento e 2 dos 3 pacientes que não se qualificaram como respondedores ainda apresentaram melhora dos sintomas e mantiveram o VEF₁ estável ou em diminuição. Esses achados sugerem que a fototerapia extracorpórea pode ser uma opção terapêutica eficaz para pacientes com BOS refratária ao tratamento convencional²⁷.

Apesar da fotofereze extracorpórea ser uma terapia celular que tem demonstrado eficácia e segurança em doenças autoimunes, incluindo a DECH, é um procedimento que poucas instituições de saúde conseguem realizar. É necessário equipamento específico para realização da exposição extracorpórea por aférese, equipe especializada e treinada para realização, além de alto custo envolvido²⁸.

Moduladores de citocinas (Inibidores de TNF- α e rituximabe)

Inibidores de TNF- α (Etanercept e Infliximabe)

Insights sobre o papel das citocinas pró-inflamatórias na patogênese da doença, levaram à investigação do inibidor de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) como possível tratamento a ser utilizado. O estudo

de Yanik e cols., em 2012, avaliou 34 pacientes com DECH pulmonar crônica entre 8 e 65 anos de idade, sendo que 25 apresentavam distúrbio obstrutivo e 9 tinham distúrbio restritivo. Foi administrado etanercept, uma proteína dimérica de ligação ao TNF- α , na dose de 0,4 mg/kg/dose, via subcutânea, duas vezes na semana, por 4 a 12 semanas, sendo mantido o uso de corticoide (33 dos 34 participantes estavam em uso). O estudo demonstrou taxa de resposta de 32% e taxa de sobrevida em 5 anos de 61% para todos os pacientes e de 90% para aqueles que responderam à terapia. Ainda, o uso do etanercept foi bem tolerado, sem ocorrência de complicações infecciosas. Apesar de algumas limitações do estudo, como não ter havido grupo controle para comparação, o perfil de toxicidade do etanercept apoia o desenvolvimento de ensaios maiores e randomizados para investigar de forma mais aprofundada seu papel no tratamento dos pacientes com DECH pulmonar²⁹. O infliximabe, um anticorpo monoclonal que inibe a TNF- α , tem sido estudado como uma opção de tratamento para BOS, uma vez que o TNF- α desempenha um papel importante na inflamação. Fullmer e cols., em 2005, relataram o caso de uma criança de 8 anos, com BOS diagnosticada 5 meses após o TCTH, e que fez uso de infliximabe após falha de terapia com corticosteroides. Foi administrado infliximabe na dose de 10 mg/kg, duas vezes na semana em 4 doses, depois semanalmente por 4 doses, e depois reduzido para uma vez a cada duas semanas por 2 meses. Um mês após término do tratamento, houve resposta à terapia, com a cessação da tosse, resolução da doença pulmonar obstrutiva por meio de espirometria e melhora nos achados da tomografia computadorizada de tórax. O uso do infliximabe e de outras terapias imunossupressoras visa reduzir a progressão da inflamação e melhorar a função pulmonar, mas ainda há necessidade de mais pesquisas para confirmar sua eficácia em casos específicos de BOS após transplante³⁰.

Rituximabe

Embora tradicionalmente a DECH seja tradicionalmente considerada impulsionada por células T alorreativas derivadas do doador, há evidências crescentes implicando as células B na patogênese da DECH crônica. O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, é usado para suprimir a função das células B e tem sido estudado no tratamento da BOS pós-TCTH³¹.

Brownback e cols., em 2017, avaliaram as provas de função pulmonar de pacientes com BOS pós-TCTH

refratária a corticosteroides buscando determinar o efeito do rituximabe na dosagem de corticosteroides nesses pacientes e se a combinação com outras modalidades de tratamento poderia melhorar a resposta clínica. Treze pacientes, de 19 a 65 anos, foram avaliados durante 12 meses após tratamento com rituximabe. Houve uma melhora na taxa de declínio da função pulmonar, passando de -5,12 mL/mês antes da infusão de rituximabe para -0,31 mL/mês após 3 meses e para -2,27 mL/mês 12 meses depois. Sete dos 13 pacientes tiveram um aumento no VEF₁ após o tratamento com rituximabe. Além disso, a dose média diária de prednisona diminuiu de 27 mg antes do tratamento com rituximabe para 11 mg 12 meses após o tratamento. Não houve complicações associadas às infusões de rituximabe. Cinco dos 13 pacientes morreram, sendo 4 em decorrência das complicações da DECH e 1 por recidiva da doença³¹.

Todos os pacientes estavam utilizando corticosteroides inalatórios, azitromicina e montelucaste. Os pacientes que apresentaram melhora no VEF₁ estavam recebendo fotofereze extracorpórea concomitante, e a maioria também estava sendo tratada com ruxolitinibe. Isso pode representar uma sinergia de terapias combinadas, levando a uma melhora na função pulmonar em pacientes com BOS pós-TCTH. Seu papel na imunossupressão e na modulação da DECH o torna uma opção interessante no manejo de complicações pulmonares após o TCTH, sendo uma terapia segura e que pode complementar os regimes de tratamento atuais para BOS³¹.

Células-tronco mesenquimais

Em vista da complexidade no tratamento da BOS, têm sido conduzidos estudos adicionais buscando abordagens terapêuticas eficazes e seguras. Um desses estudos avalia a eficácia do uso de células-tronco mesenquimais, conforme demonstrado por Chen e cols., em 2019²⁹. Nesse estudo de coorte prospectiva e multicêntrico, 81 pacientes com BOS receberam infusões de células-tronco mesenquimais em combinação com prednisona e azitromicina ou isoladamente. Os resultados revelaram melhorias significativas no VEF₁ e uma redução na dose de corticosteroides. Além disso, a terapia com células-tronco mesenquimais mostrou-se mais eficaz do que o tratamento apenas com esteroides e azitromicina, com uma taxa de resposta de 71% no grupo que recebeu a nova terapêutica, em comparação a 44% no grupo que não a recebeu³².

As células-tronco mesenquimais possuem efeito imunomodulador sobre a imunidade adaptativa e inata, podendo ser uma terapia promissora no contexto da BOS³². Este estudo mostrou resultados interessantes, porém possui limitações. O desenho do estudo não realizou randomização com cegamento e grupo placebo e os resultados foram avaliados com três meses de terapia, não sendo considerada a resposta duradoura após este período. Como consequência, os resultados devem ser interpretados com cautela, e os efeitos das células-tronco mesenquimais mais bem avaliados em estudos randomizados maiores, e com desfecho de longo prazo.

Ciclosporina inalatória

Um estudo de fase 2 avaliou ciclosporina inalada em 20 pacientes com diagnóstico de BOS, na faixa etária de 14 a 71 anos. A resposta ao tratamento foi avaliada com testes de função pulmonar com 18 semanas de uso da ciclosporina. Citologia e mediadores inflamatórios do lavado broncoalveolar foram avaliados no início do estudo e após 18 semanas. O estudo foi concluído com 11 pacientes, pois nove interromperam o tratamento devido a efeitos colaterais (tosse e broncoespasmo), piora do VEF₁ ou recidiva de doença primária. Entre os que completaram o estudo, 4 apresentaram melhora no VEF₁ (aumento de 10% em relação ao basal), 5 apresentaram doença estável (aumento do VEF₁ ou queda inferior a 10% do basal) e 2 não responderam. O lavado broncoalveolar mostrou predomínio de neutrófilos no início e fim do tratamento, havendo aumento de metaloproteinase 9 e redução da proteína PD-L1 nas 18 semanas³³.

O estudo demonstrou que a ciclosporina inalada levou à melhora ou estabilização das provas de função pulmonar e/ou diminuição da imunossupressão sistêmica em 9 dos 11 pacientes que concluíram o estudo. Porém, foi um estudo com pouco pacientes, sem grupo controle, além de ter havido um número significativo de efeitos colaterais associados à medicação³³.

Terapias biológicas (imatinibe e belimumabe)

Imatinibe

O mesilato de imatinibe, um antineoplásico inibidor da tirosina quinase, foi recentemente estudado para doença do enxerto contra hospedeiro. Faraci e cols., em 2020, avaliaram 26 casos de bronquiólite obliterante em uma série de 293 crianças submetidas ao

transplante de medula óssea. O estudo, observacional e retrospectivo, avaliou pacientes que receberam imatinibe e os que não utilizaram a medicação, num total de 13 pacientes em cada grupo. A dose administrada foi de 100-300 mg/dia, com média de 100 mg. A medicação foi bem tolerada e não houve efeitos colaterais. Além do imatinibe, os pacientes estavam em uso de outras medicações, como azitromicina, montelucaste, metilprednisolona (50% dos pacientes), ciclosporina (em 53,8%), tacrolimus (em 15,4%) e ciclosporina com metilprednisolona (15,4%)³⁴.

A sobrevida estimada em 1 ano foi de 71,9% (IC 95%, 47,6±86,49) no grupo que não recebeu imatinibe, e 83,3% (IC 95%, 27,3±97,5) no grupo que fez uso da medicação. Após 4 anos, teve diminuição da sobrevida no grupo sem imatinibe, mas permaneceu estável no grupo que fez uso, 42,6% e 83,3%, respectivamente, além de menor mortalidade no grupo que recebeu a medicação 70,7% x 84,6% (p < 0,001). A função pulmonar dos pacientes foi acompanhada, observando-se uma melhora no VEF₁ ao longo do tempo no grupo que utilizou imatinibe e redução do parâmetro no grupo sem a medicação³⁴.

Apesar dos resultados positivos observados na sobrevida no grupo de pacientes que fez uso de imatinibe, foi um estudo retrospectivo e observacional, com pequeno grupo de pacientes participantes, sendo necessários mais estudos prospectivos para confirmar estes resultados.

Belimumabe

O fator ativador de células B (BAFF), um membro da família do fator de necrose tumoral, tem sido amplamente revisado desde sua descoberta em 1999, particularmente no campo da autoimunidade, no qual desempenha um papel crucial. Foi identificado que pacientes portadores de DECH crônica possuem níveis aumentados de BAFF no soro, sugerindo fortemente um papel das células B na patogênese da DECH. Concentrações elevadas de BAFF no soro, em combinação com números de células CD19+ CD21lo, são utilizadas com sucesso para avaliar o risco de BOS em receptores de TCTH^{35,36}.

O belimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano IgG1-I recombinante que inibe a ligação do BAFF aos seus receptores nas células B, inibindo a sobrevivência das células B alorreativas. Possui eficácia bem estabelecida em doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico e nefrite lúpica ativa, mas estudos estão sendo rea-

lizados para avaliar seu uso em outras condições relacionadas à disfunção das células B, como a BOS pós-TCTH^{35,36}.

Um estudo de fase I, de centro único, conduzido por Pusic e cols., em 2021, avaliou se o direcionamento ao BAFF precocemente após o TCTH alogênico teria um efeito favorável sobre a incidência ou a gravidade da DECH crônica. Os pacientes incluídos eram adultos em remissão completa e testaram negativo para doença residual mínima 30 dias após o transplante. Os pacientes receberam belimumabe na dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas por 3 doses, seguidas por mais 4 doses em intervalos mensais. O início do tratamento começou de 50 a 80 dias após o transplante. Os pacientes que receberam pelo menos uma dose foram avaliados quanto à segurança, e aqueles que receberam pelo menos duas doses para avaliação de eficácia. Oito dos 9 pacientes receberam com sucesso todas as 7 doses planejadas de belimumabe. Após mais de 20 meses de acompanhamento, 5 estão vivos sem evidência de DECH crônica. Dois pacientes desenvolveram DECH de moderada a severa na pele, olhos, boca e fígado, e dois pacientes apresentaram recidiva de doença, porém possuíam malignidades de alto risco. Nenhum evento adverso igual ou superior ao grau 3 foi relatado. Também não houve infecções significativas ou mielossupressão³⁷. Esse estudo descreve pela primeira vez o uso do belimumabe para profilaxia da DECH crônica, e os resultados foram encorajadores, uma vez que foi bem tolerado e não houve aumento de infecções graves. No entanto, estudos com mais pacientes serão necessários para avaliar mais a fundo o impacto do belimumabe na incidência de DECH³⁷.

Terapias antifibróticas (nintedanibe e pirfenidona)

Tang e cols., em 2020, descreveram um relato de caso de um paciente de 18 anos que iniciou com sintomas de tosse e dispneia cerca de 1 ano após o TCTH. A tomografia apresentava bronquiectasias, espessamento de septos e acometimento intersticial. Os testes de função pulmonar demonstraram CVF 36,9%, VEF₁ 38,7% e volume residual de 125% do previsto. Havia utilizado montelukaste, azitromicina, formoterol com budesonida inalada, bem como metilprednisolona, sem melhora. Como o nintedanibe é um inibidor intracelular de tirosina quinase, com efeito em fator de crescimento endotelial vascular e de fibroblastos, inferiu-se uma possibilidade de seu uso nas BOS pós-TCTH, dado que este medicamento também é

aprovado para fibrose pulmonar idiopática. A tosse e dispneia melhoraram após 2 semanas de tratamento, e, com 1 mês de uso, foi observada melhora na função pulmonar e nos achados de tomografia³⁸.

Na mesma linha de tratamento, a pirfenidona, com suas propriedades anti-inflamatórias e antifibróticas, age atenuando a síntese de colágeno estimulada pelo TGF- β reduzindo a proliferação de fibroblastos. Matthaiou e cols., em 2022, em estudo de fase 1, não randomizado, avaliaram a tolerabilidade ao uso da pirfenidona e os testes de função pulmonar durante um ano em pacientes com diagnóstico de BOS pós-TCTH. Foram avaliados 22 pacientes, dos quais 13 (59%) toleraram a medicação. Houve um aumento de 7% na média anual do VEF₁ e uma melhora na capacidade física e dispneia relatada pelos pacientes³⁹.

Neste estudo de fase I, o tratamento com pirfenidona foi seguro. A estabilização nas provas de função pulmonar e as melhorias nos desfechos relatados pelos pacientes sugerem o potencial da pirfenidona para o tratamento da BOS e apoiam a realização de um ensaio clínico randomizado controlado para avaliar a eficácia da pirfenidona na BOS pós-TCTH³⁹.

Transplante pulmonar

Em um contexto de uma doença pulmonar grave, com alta morbimortalidade e baixa resposta terapêutica, o transplante pulmonar emerge como uma opção terapêutica viável. Um relato de caso de Sano e cols., de 2005, descreve paciente do sexo feminino, com 29 anos de idade, que desenvolveu BOS pós-TCTH e que foi refratária a inúmeros tratamentos empregados (ciclosporina, prednisona, metotrexato, tacrolimus, oxigenoterapia domiciliar)⁴⁰. Diante da deterioração clínica, pneumotórax espontâneo e evolução para franca insuficiência respiratória, optou-se pelo transplante de pulmão de um doador vivo. Após 38 meses do transplante, quando o relato foi descrito, a paciente encontrava-se em bom estado de saúde, sem sinais de rejeição aguda, infecção ou BOS⁴⁰.

Outro relato de caso, descrito por Rabitsch e cols. em 2001 documentou o caso de uma paciente de 37 anos que desenvolveu BOS com refratariedade ao tratamento com corticosteroides, fototerapia extracorpórea e ciclosporina⁴¹. Após um ano do TCTH, a mesma foi submetida a um transplante pulmonar. Após 23 meses do transplante, quando o relato foi descrito, não apresenta sinais de rejeição e os exames de função pulmonar estão dentro da faixa de normalidade⁴¹.

Relatos de casos isolados, com resultados satisfatórios, proporcionando melhorias na qualidade de vida e na sobrevivência de pacientes com BOS avançada pós-TCTH, apontam esta modalidade de tratamento como uma alternativa terapêutica para pacientes graves. No entanto, é fundamental ressaltar que são necessários estudos adicionais para avaliar de forma mais abrangente a eficácia desse procedimento, ressaltando que é uma intervenção complexa, associada a riscos e cujas indicações são muito específicas, requerendo uma cuidadosa seleção de pacientes.

Terapias em estudo

Um estudo de fase 1b/2 está avaliando o uso da medicação oral Alvelestat (MPH966), um inibidor da

elastase de neutrófilos via oral, para tratamento de pacientes portadores de DECH e BOS pós-TCTH⁴².

Além das opções medicamentosas voltadas para a BOS, é importante o manejo adequado das comorbidades, fatores precipitantes de exacerbações, controle e tratamento de infecções, tratamento imunossupressivo relacionado ao transplante e reabilitação pulmonar⁹.

O acompanhamento nutricional individualizado, com aporte adequado de macro e micronutrientes, principalmente nos pacientes com perda de peso, também é essencial na evolução da doença pulmonar⁵.

Os resultados dos principais trabalhos comentados foram resumidos na Tabela 2.

Tabela 2

Resumos dos resultados das principais publicações sobre abordagem da BOS pós-TCTH

Medicação	Artigo	Autores/ano	Objetivos/métodos	População estudada	Resultados/comentários
Terapias de primeira linha					
Corticoterapia em altas doses	High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children	Ratjen et al. (2005)	Estudo pediátrico retrospectivo. Série de casos com pulso de metilprednisolona	9 pacientes entre 1 e 17 anos com diagnóstico de BOS pós-TCHP	Aumento da saturação e normalização ao término do tratamento e ausência de deterioração da função em crianças com BOS pulmonar (melhora do VEF ₁ após 2 meses do tratamento)
Azitromicina	Azythromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminar study	Khalid et al. (2005)	Estudo observacional investigando o efeito potencial da azitromicina em testes de função pulmonar em pacientes com BOS pós-TCHP	8 pacientes de 153 com BOS pós-TCHP, entre 18 e 63 anos	Melhora significativa da CVF e do VEF ₁ após o tratamento, uma taxa de resposta de 87%. O aumento médio dos parâmetros foi de 21,57% na CVF (p<0,052) e de 20,58% no VEF ₁ (p<0,067)
	Effects of azythromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after HCT – a randomized double-blinded placebo-controlled study	Lam et al. (2011)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, do uso de azitromicina	Pacientes maiores de 18 anos com BOS pós-TCHP (24 a 57 anos) em pacientes com BOS pós-TCHP	O estudo não encontrou alterações significativas nos escores de sintomas respiratórios e nas medições de VEF ₁ entre os grupos

Tabela 2 (continuação)

Resumos dos resultados das principais publicações sobre abordagem da BOS pós-TCTH

Medicação	Artigo	Autores/ano	Objetivos/métodos	População estudada	Resultados/comentários
Terapias de primeira linha					
	Effect of Azithromycin on Airflow Decline–Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial	Bergeron et al. (2017) Estudo Allozithro	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. Avaliar se a administração precoce de azitromicina pode melhorar a sobrevida livre de declínio do fluxo aéreo após TCHP alogênico	Pacientes maiores de 16 anos com BOS pós-TCHP. Avaliação de função pulmonar, sobrevida livre de doença e síndrome de bronquiolite obliterante pós-TMO pelo período de 2 anos	Não houve diferença no VEF ₁ e nos demais testes de doença e síndrome de bronquiolite obliterante pós-TMO pelo período de função pulmonar entre os grupos. Conclui ser improvável que a azitromicina possa reduzir o risco de bronquiolite obliterante pós-TMO. Interrupção do estudo devido ao aumento de recidiva de doença. Nota de alerta (FDA, EMA, Anvisa) recomendado a não prescrição <i>off-label</i> da medicação
	Azithromycin use and increased cancer risk among patients with bronchiolitis obliterans after hematopoietic cell transplantation	Cheg et al. (2020)	Estudo retrospectivo. Avaliar o impacto da exposição à azitromicina na ocorrência de recidiva ou nova neoplasia subsequente em pacientes com BOS pós-TCHP que são comumente tratados com azitromicina isoladamente ou em combinação com outros agentes	Pacientes com BOS pós-TCHP, maiores de 18 anos, com pelo menos 6 meses decorridos do TCHP. 316 pacientes com BOS incluídos e 277 em uso de azitromicina	No grupo da azitromicina houve aumento da incidência de neoplasias, mas não com recidiva da malignidade original, porém houve redução da morte por outras causas que não neoplásicas
Terapia FAM	Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast (FAM) Therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant – A case series of eight patients	Norman et al. (2011)	Série de casos, retrospectivo. Analisar se a exposição aos corticosteroides pode ser reduzida em pacientes com BOS pós-TCHP que receberam terapia com fluticasona, azitromicina e montelucaste.	Pacientes adultos, maiores de 20 anos, portadores de BOS pós-TCHP.	Rápida redução nas doses de prednisona nos pacientes tratados com a terapia FAM que estavam em uso de corticosteroides. Função pulmonar estável no período e sem diferença entre os grupos

Tabela 2 (continuação)

Resumos dos resultados das principais publicações sobre abordagem da BOS pós-TCTH

Medicação	Artigo	Autores/ano	Objetivos/métodos	População estudada	Resultados/comentários
Terapias de primeira linha					
	FAM treatment for new onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation	Williams et al. (2016)	Estudo aberto, braço único, multicêntrico. Avaliar a eficácia da terapia combinada FAM (fluticasona, azitromicina e montelucaste) para tratar BOS de início recente em pacientes pós-TCHP	Pacientes adultos, de 23 a 72 anos, portadores de BOS pós-TCHP de início recente (até 6 meses do diagnóstico)	Terapia FAM bem tolerada. Menor declínio da função pulmonar. Permitiu redução da corticoterapia sistêmica
Budesonida +Formoterol	Budesonide/formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation	Bergeron et al. (2015)	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico. Avaliar eficácia e tolerância de budesonida+formoterol como tratamento alternativo para BOS pós-TCHP	Pacientes ≥ 16 anos portadores de BOS pós- TCHP	Aumento significativo da média do VEF ₁ no grupo que utilizou budesonida+formoterol e aumento do VEF ₁ em relação ao valor basal
Budesonida + Formoterol Montelucaste N-acetilcisteína	Therapeutic effect of budesonide/formoterol, Montelukast and N- acetylcysteine for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation	Kim et al. (2016)	Estudo retrospectivo. Avaliar efeito terapêutico de budesonida + formoterol montelucaste e N-acetilcisteína como opção de tratamento para BOS pós-TCHP	61 pacientes com BOS pós-TCHP (média de idade 46,5 anos).	Taxa de resposta de 82%. Melhora do VEF ₁ . Melhora dos sintomas respiratórios
Budesonida + Formoterol e Tiotrópio	Efficacy of inhaled tiotropium add-on to budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans developing after hematopoietic stem cell transplantation	Lim JU et.al (2023)	Estudo de coorte retrospectivo. Pacientes com BOS pós-TCH que já utilizavam budesonida+ formoterol e receberam adição de tiotrópio.	86 pacientes com BOS pós-TCHP, média de idade 45,9 anos	Aumento do VEF ₁ . Melhora dos índices de difusão de monóxido de carbono. Melhora da função pulmonar, mas sem melhora no escore de sintomas respiratórios

BOS = Síndrome da Bronquiolite Obliterante, TCTH = Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo, DECH= Doença Enxerto Contra Hospedeiro, TMO = Transplante de Medula Óssea.

Tabela 2 (continuação)

Resumos dos resultados das principais publicações sobre abordagem da BOS pós-TCTH

Medicação	Artigo	Autores/ano	Objetivos/métodos	População estudada	Resultados/comentários
Terapias de segunda linha / Alternativas					
Fotoferese extracorpórea	Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT	Lucid et al. (2011)	Estudo prospectivo. Determinar eficácia clínica da fotoferese extracorpórea no tratamento da BOS através da avaliação de melhora clínica e de testes de função pulmonar	Pacientes com BOS pós-TMO. Faixa etária de 21 a 54 anos (média 38 anos), com falha terapêutica nas terapias convencionais	Adição da fototerapia extracorpórea ocasionou melhora mais rápida dos sintomas e das provas de função pulmonar. Taxa de resposta de 67%
Etanercept	Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor: Enbrel (Etanercept) for Subacute Pulmonary Dysfunction Following Allogeneic Stem Cell Transplantation	Yanik et al. (2012)	Estudo aberto e prospectivo. Avaliar taxa de resposta do uso do etanercept associado a prednisona em pacientes com DECH pulmonar	34 pacientes de 8 a 65 anos, com DECH pulmonar, sendo 25 com distúrbio obstrutivo e 9 com distúrbio restritivo	Taxa de resposta de 32% e taxa de sobrevivência em 5 anos de 61% para todos os pacientes e de 90% para aqueles que responderam à terapia. Sem ocorrência de complicações infecciosas
Infliximabe	Successful Treatment of Bronchiolitis Obliterans in a Bone Marrow Transplant Patient with Tumor Necrosis Factor - Blockade	Fullmer et al. (2005)	Relato de caso. Descrever um caso de paciente pediátrico, com BOS pós-TCHP, que fez uso de infliximabe após falha com corticosteroides	Paciente de 8 anos, com BOS pós-TCHP, confirmado por biópsia após 5 meses de transplante	Resposta à terapia, com resolução dos sintomas respiratórios, melhora da espirometria e das alterações tomográficas
Rituximabe	Effect of Rituximab on Pulmonary Function in Bronchiolitis Obliterans Syndrome due to Graft- Versus-Host- Disease	Brownback et al. (2017)	Estudo prospectivo, não randomizado. Determinar os efeitos do tratamento com rituximabe na função pulmonar em pacientes com BOS pós-TCHP	Treze pacientes, de 19 a 65 anos, avaliados durante 12 meses de tratamento com rituximabe. Melhora na taxa de declínio da função pulmonar	Aumento do VEF ₁ em 7 de 13 pacientes. Diminuição da dose média diária de prednisona
Células-tronco mesenquimais	The efficacy of mesenchymal stem cells in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic HSCT: A multicenter prospective cohort study	Chen et al. (2019)	Estudo multicêntrico e de coorte prospectiva. Avaliar eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais em pacientes com BOS pós-TMO	81 pacientes com BOS pós-TMO, entre 18 e 59 anos, que receberam infusões de células-tronco mesenquimais em combinação com prednisona e azitromicina ou isoladamente	Melhorias significativas no VEF ₁ e uma redução na dose de corticosteroides. Além disso, a terapia com células-tronco mesenquimais mostrou-se mais eficaz do que o tratamento apenas com esteroides e azitromicina

BOS = Síndrome da Bronquiolite Obliterante, TCTH = Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo, DECH= Doença Enxerto Contra Hospedeiro, TMO = Transplante de Medula Óssea.

Tabela 2 (continuação)

Resumos dos resultados das principais publicações sobre abordagem da BOS pós-TCTH

Medicação	Artigo	Autores/ano	Objetivos/métodos	População estudada	Resultados/comentários
Terapias de segunda linha / Alternativas					
Ciclosporina inalatória	Effect of Cyclosporine Inhalation Solution (CIS) on Lung Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Associated Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)	Athale et al. (2019)	Estudo de fase 2. Avaliar resposta ao tratamento com ciclosporina inalada em paciente com BOS pós-TMO através de testes de função pulmonar com 18 semanas de uso. Citologia e mediadores inflamatórios do lavado broncoalveolar foram avaliados no início do estudo e após 18 semanas	20 pacientes com BOS pós-TMO, entre 14 e 71 anos	Houve melhora ou estabilização nas provas de função pulmonar. Entre os que completaram o estudo, 4 apresentaram melhora no VEF ₁ . 5 apresentaram doença estável, e 2 não responderam. Ocorrência de tosse e broncoespasmo em 9 pacientes
Mesilato de Imatinibe	Imatinib mesylate as second-line treatment of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children	Faraci et al. (2020)	Estudo pediátrico observacional e retrospectivo. Avaliação da sobrevida global de crianças com BOS pós-TCHP tratadas com mesilato de imatinibe	26 casos de BOS em uma série de 293 crianças submetidas ao transplante de medula óssea. Idade média de 8,3 anos (3,5–12,5 anos)	Menor taxa de mortalidade e maior sobrevida no grupo que utilizou a medicação
Belimumabe	Use of Belimumab for Prophylaxis of Chronic Graft-Versus-Host Disease	Pusic et al. (2021)	Estudo de fase I, centro único. Avaliar o uso de belimumabe após o TCHP alogênico e seu efeito sobre a incidência ou a gravidade da DECH crônica	9 pacientes adultos que receberam belimumabe, entre 50-80 dias após o transplante	Nenhum evento adverso ≥ grau 3 relatado. Sem infecções significativas ou mielossupressão. 5 pacientes vivos sem DECH crônica com 20 meses de acompanhamento
Nintedanibe	Nintedanib in Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Tang et al. (2020)	Relato de caso. Descrever um caso de paciente com BOS pós-TCHP que foi tratado com nintedanibe, aprovado para fibrose pulmonar idiopática	Paciente de 18 anos com BOS pós-TCHP que fez uso de nintedanibe	Melhora dos sintomas respiratórios, testes de função pulmonar e achados da tomografia de tórax

BOS = Síndrome da Bronquiolite Obliterante, TCTH = Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo, DECH= Doença Enxerto Contra Hospedeiro, TMO = Transplante de Medula Óssea.

Tabela 2 (continuação)

Resumos dos resultados das principais publicações sobre abordagem da BOS pós-TCTH

Medicação	Artigo	Autores/ano	Objetivos/métodos	População estudada	Resultados/comentários
Terapias de segunda linha / Alternativas					
Pirfenidona	The Safety and Tolerability of Pirfenidone for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplant (STOP-BOS) trial	Matthaiou et al. (2022)	Estudo de fase I, não randomizado, centro único. Avaliar a tolerabilidade ao uso da pirfenidona e os testes de função pulmonar durante 1 ano em pacientes com diagnóstico de BOS pós-TCHP	22 pacientes com diagnóstico de BOS pós-TCHP, média de idade de 53,8 anos	Tolerabilidade da medicação. Estabilização das provas de função pulmonar. Melhora dos desfechos relatados pelos pacientes (capacidade física e dispneia)
Transplante pulmonar	Living-Donor Lobar Lung Transplantation for Bronchiolitis Obliterans After Bone Marrow Transplantation	Sano et al. (2005)	Relato de caso de paciente com BOS pós-TMO submetida a transplante pulmonar	Paciente feminina, 29 anos, com BOS refratária ao tratamento com ciclosporina, prednisona, metotrexate e tacrolimus	Boa evolução do quadro com 38 meses após o transplante
	Successful lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic marrow transplantation	Rabitsch et al. (2011)	Relato de caso de paciente com BOS pós-TMO submetida a transplante pulmonar	Paciente feminina, 37 anos, submetida a transplante pulmonar 1 ano após TMO devido refratariedade ao tratamento com corticosteroides, fotoferece extracorpórea e ciclosporina	23 meses após o transplante, encontra-se com boa evolução

BOS = Síndrome da Bronquiolite Obliterante, TCTH = Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo, DECH= Doença Enxerto Contra Hospedeiro, TMO = Transplante de Medula Óssea.

Conclusão

Complicações pulmonares, como a síndrome da bronquiolite obliterante (BOS), são frequentes após o transplante de medula óssea e importante causa de morbidade e mortalidade em adultos e crianças. Detectar a doença precocemente e instituir um tratamento adequado são fatores determinantes para o prognóstico desses pacientes.

Respostas individuais e variadas são esperadas, e a busca incessante dos autores por fármacos

isolados ou em combinações que possam poupar estes pacientes do uso prolongado e de altas doses de corticosteroides sistêmicos é nobre e justifica-se, especialmente, na população pediátrica.

O tratamento da síndrome da bronquiolite obliterante pós-TCTH representa um desafio para especialistas no mundo todo. Estudos que compreendam profundamente a inflamação bronquiolar e demais fatores envolvidos na BOS pós-TCTH são necessá-

rios para o melhor entendimento da fisiopatologia da doença, e podem ser o ponto de partida na escolha do tratamento eficaz e de precisão.

Referências

- Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Jul;13(7):749-59.
- Chong-Silva DC, Schneider PM, Jardim TAP, Nichele S, Loth G, Riedi CA, et al. Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation in children: a functional and tomographic evaluation. *J Bras Pneumol*. 2022 Sep 26;48(5):e20220134.
- Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest*. 2012 Feb;141(2):442-50.
- Elssner A, Jaumann F, Dobmann S, Behr J, Schwaiblmair M, Reichenspurner H, et al. Elevated levels of interleukin-8 and transforming growth factor-beta in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchiolitis obliterans syndrome: proinflammatory role of bronchial epithelial cells. *Munich Lung Transplant Group. Transplantation*. 2000 Jul 27;70(2):362-7.
- Williams KM. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017 Jan;129(4):448-55.
- Tamburro RF, Cooke KR, Davies SM, Goldfarb S, Hagood JS, Srinivasan A, et al.; Pulmonary Complications of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Workshop Participants. Pulmonary Complications of Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. A National Institutes of Health Workshop Summary. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Mar;18(3):381-94.
- Bergeron A, Cheng GS. Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Other Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017 Dec;38(4):607-21.
- Kavaliunaitė E, Aurora P. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(5):481-8.
- Glanville AR, Benden C, Bergeron A, Cheng GS, Gottlieb J, Lease ED, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or hematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. *ERJ Open Res*. 2022 Jul 25;8(3):00185-2022.
- Cavallaro D, Guerrieri M, Cattelan S, Fabbri G, Croce S, Armati M, et al., Tuscany Transplant Group, Bergantini L. Markers of Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Lung Transplant: Between Old Knowledge and Future Perspective. *Biomedicines*. 2022 Dec 17;10(12):3277.
- Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, eds. *JB1 Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2024. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. doi: 10.46658/JBIMES-24-01.
- Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM, Au BK, Au MA, Lee SJ, et al. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight patients. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Oct;46(10):1369-73.
- Ratjen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jul;36(2):135-8.
- Koc S, Leisenring W, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002 Jul 1;100(1):48-51.
- Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020 Feb;7(2):e157-e167.
- Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 1;174(5):566-70.
- Lam DC, Lam B, Wong MK, Lu C, Au WY, Tse EW, et al. Effects of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT—a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Dec;46(12):1551-6.
- Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J*. 2005 Mar;25(3):490-3.
- Bergeron A, Chevret S, Granata A, Chevallier P, Vincent L, Huynh A, et al.; ALLOZITHRO Study Investigators. Effect of Azithromycin on Airflow Decline-Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Aug 8;318(6):557-66.
- Cheng GS, Bondeelle L, Gooley T, He Q, Jamani K, Krawow EF, et al. Azithromycin Use and Increased Cancer Risk among Patients with Bronchiolitis Obliterans after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Feb;26(2):392-400.
- Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM, Au BK, Au MA, Lee SJ, et al. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight patients. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Oct;46(10):1369-73.
- Williams KM, Cheng GS, Pusic I, Jagasia M, Burns L, Ho VT, et al. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr;22(4):710-6.
- Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, Godet C, Bergot E, Peffault de Latour R, et al. Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jun 1;191(11):1242-9.
- Kim SW, Rhee CK, Kim YJ, Lee S, Kim HJ, Lee JW. Therapeutic effect of budesonide/formoterol, montelukast and N-acetylcysteine for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Res*. 2016 May 26;17(1):63.
- Lim JU, Park S, Yoon JH, Lee SE, Cho BS, Kim YJ, et al. Efficacy of inhaled tiotropium add-on to budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans developing after hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Med*. 2023 Nov;218:107410.
- Rhee CK, Yoshisue H, Lad R. Fixed-Dose Combinations of Long-Acting Bronchodilators for the Management of COPD: Global and Asian Perspectives. *Adv Ther*. 2019 Mar;36(3):495-519.
- Lucid CE, Savani BN, Engelhardt BG, Shah P, Clifton C, Greenhut SL, et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Mar;46(3):426-9.
- Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Solves Alcaína P, de la Rubia Comos J, Gómez Seguí I. Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther*. 2023 Sep;29(9):556-66.
- Yanik GA, Mineishi S, Levine JE, Kitko CL, White ES, Vander Lugt MT, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for subacute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jul;18(7):1044-54.
- Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK, Rodgers C, Krance R. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):767-70. doi: 10.1542/peds.2005-0806. PMID: 16140721.

31. Brownback KR, Thomas LA, McGuirk JP, Ganguly S, Streiler C, Abhyankar S. Effect of Rituximab on Pulmonary Function in Bronchiolitis Obliterans Syndrome due to Graft-Versus-Host-Disease. *Lung*. 2017 Dec;195(6):781-8. doi: 10.1007/s00408-017-0051-0. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28894914.
32. Chen S, Zhao K, Lin R, Wang S, Fan Z, Huang F, et al. The efficacy of mesenchymal stem cells in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic HSCT: A multicenter prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2019 Nov;49:213-22.
33. Athale J, Gormley NJ, Reger R, Alsaaty A, Reda D, Worthy T, et al. Effect of Cyclosporine Inhalation Solution (CIS) on Lung Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Associated Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS). *Blood*. 2019;134 (Supplement 1):4552.
34. Faraci M, Ricci E, Bagnasco F, Pierri F, Giardino S, Girosi D, et al. Imatinib myelate as second-line treatment of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Mar;55(3):631-7.
35. Vincent FB, Saulep-Easton D, Figgett WA, Fairfax KA, Mackay F. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013 Jun;24(3):203-15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.04.003.
36. Jeon Y, Lim JY, Im KI, Kim N, Cho SG. BAFF blockade attenuates acute graft-versus-host disease directly via the dual regulation of T- and B-cell homeostasis. *Front Immunol*. 2022 Dec 6;13:995149. doi: 10.3389/fimmu.2022.995149.
37. Pusic I, Johanns T, Sarantopoulos S, Westervelt P, Cashen A, Uy G, et al. Use of belimumab for prophylaxis of chronic graft-versus-host disease. Presented at: 2022 Tandem Meetings Transplantation & Cellular Therapy Meetings of ACTCT and CIBMTR; April 23-26, 2022; Salt Lake City, UT. Abstract 34.
38. Tang W, Yu T, Dong T, Liu T, Ji J. Nintedanib in Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Chest*. 2020 Sep;158(3):e89-e91.
39. Matthaiou EI, Sharifi H, O'Donnell C, Chiu W, Owyang C, Chatterjee P, et al. The safety and tolerability of pirfenidone for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplant (STOP-BOS) trial. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Aug;57(8):1319-1326. doi: 10.1038/s41409-022-01716-4.
40. Sano Y, Date H, Nagahiro I, Aoe M, Shimizu N. Living-donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2005 Mar;79(3):1051-2.
41. Rabitsch W, Deviatko E, Keil F, Herold C, Dekan G, Greinix HT, et al. Successful lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation*. 2001 May 15;71(9):1341-3.
42. A Phase 1b/2 Study of alvelestat (MPH966), an Oral Neutrophil Elastase Inhibitor, in Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

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

Correspondência:

Débora Carla Chong-Silva

E-mail: debchong@uol.com.br / debora.chong@ufpr.br

Tosse crônica e síndrome de hipersensibilidade à tosse

Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome

Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

A tosse crônica é uma condição prevalente no mundo, em todas as faixas etárias. Trata-se de um distúrbio complexo e de difícil tratamento, pois diversas condições pulmonares e extrapulmonares podem se manifestar com tosse crônica, que, por sua vez, pode ocorrer sem uma causa identificável ou ser resistente a terapias destinadas a tratar as diversas condições associadas à tosse crônica. A maioria dos pacientes com tosse crônica apresenta hipersensibilidade ao reflexo da tosse, ou seja, apresenta tosse em resposta a estímulos relativamente inócuos, o que causa considerável comprometimento de qualidade de vida e impacto psicológico. Nos últimos anos, houve uma mudança de paradigma no diagnóstico de tosse crônica refratária, reconhecendo-a como uma condição distinta, resultado da hipersensibilidade ao reflexo da tosse ao invés de ser apenas um sintoma decorrente de condições subjacentes. Nesta revisão, temos uma atualização sobre tosse crônica, realçando a hipersensibilidade ao reflexo à tosse.

Descritores: Tosse crônica, hipersensibilidade, receptores de neurotransmissores, reflexo.

ABSTRACT

Chronic cough is a prevalent condition worldwide, affecting individuals across all age groups. It is a complex and difficult-to-treat disorder, as multiple pulmonary and extrapulmonary conditions can present with chronic cough, which in turn may occur without an identifiable cause or be resistant to therapies targeting the various associated conditions. Most patients with chronic cough exhibit cough reflex hypersensitivity – that is, they cough in response to relatively innocuous stimuli –, causing significant impairment in quality of life and psychological burden. In recent years, there has been a paradigm shift in the diagnosis of refractory chronic cough, recognizing it as a distinct condition resulting from cough reflex hypersensitivity rather than merely a symptom of underlying conditions. In this review, we provide an update on chronic cough, highlighting cough reflex hypersensitivity.

Keywords: Chronic cough, hypersensitivity, neurotransmitter receptors, reflex.

Introdução

O reflexo da tosse é um mecanismo fisiológico vital para proteger as vias aéreas de irritantes químicos e mecânicos e prevenir a aspiração. A tosse preserva as funções de troca gasosa dos pulmões ao facilitar a eliminação de material particulado aspirado e inalado, e de irritantes que são inalados ou formados nos locais de inflamação da mucosa^{1,2}. O reflexo da tosse é regulado pela interação coordenada entre nervos sensoriais periféricos, presentes em todo trato

respiratório, e o centro da tosse localizado no núcleo do trato solitário, no tronco encefálico¹.

A tosse também pode ser um sinal de alerta para condições patológicas, como vômitos, fraturas de costelas, incontinência urinária, síncope, dores musculares, cansaço e depressão. Pacientes com tosse crônica refratária ou inexplicável apresentam grande comprometimento da qualidade de vida, com influências negativas na saúde física e psicológica. Estudos

1. Universidade de São Paulo, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica - São Paulo, SP, Brasil.

recentes focam em entender os mecanismos que regulam os processos periférico e central envolvidos na atividade do circuito nervoso da tosse³⁻⁵.

Este mecanismo de defesa reflexa se divide em três fases: (1) uma fase inspiratória; (2) um esforço expiratório forçado contra uma glote fechada; (3) abertura da glote, com subsequente expiração rápida, que gera um som de tosse característico³.

O reflexo da tosse compreende as vias nervosas vagais aferentes presentes em abundância em toda via respiratória, superior e inferior, incluindo a laringe, traqueia, carina, brônquios intrapulmonares e parênquima pulmonar⁶. Ramos aferentes do vago também estão presentes no esôfago, membrana timpânica, diafragma e pericárdio^{7,8}.

Estímulos inflamatórios, mecânicos ou químicos ativam os receptores periféricos nos nervos sensoriais das vias aéreas (fibras Aδ – ou mecanorreceptores, e fibras C – ou quimiorreceptores, originárias dos gânglios jugulares ou nodosos). Estes estímulos são então transmitidos através do nervo vago para o núcleo paratrigeminal e o núcleo do trato solitário localizado na medula oblonga⁹. Os receptores centrais da tosse enviam sinais através de vias eferentes nos nervos motores vago, frênico e espinhal para ativar o diafragma e os músculos expiratórios envolvidos na tosse⁸.

Epidemiologia e classificação da tosse

A tosse é um dos sintomas mais comuns que faz um indivíduo procurar atendimento médico. A tosse é classificada conforme sua duração. Tosse *aguda* é definida como aquela que dura menos de 3 semanas; tosse *subaguda* quando os sintomas se mantêm entre 3 e 8 semanas; e tosse *crônica* é definida como aquela que dura mais de 8 semanas¹⁰.

A tosse aguda é geralmente resultado de infecção viral do trato respiratório alto, mas também pode ter outras etiologias, como pneumonia ou aspiração de corpo estranho. A infecção sintomática do trato respiratório superior (IVAS) ocorre numa frequência de 2 a 5 vezes ao ano no adulto; e nas crianças em idade escolar, 7 a 10 episódios por ano, porém, apenas 40% a 50% dos pacientes apresentam tosse. Na ausência de uma comorbidade subjacente, a tosse aguda é normalmente benigna e autolimitada. A tosse aguda também pode ser uma manifestação de uma exacerbação de doença crônica, como asma ou DPOC¹⁰.

A tosse que dura entre 3 e 8 semanas é denominada de tosse subaguda. Os diagnósticos mais

prováveis são a síndrome da tosse pós-infecciosa ou uma exacerbação de asma ou DPOC. O mecanismo proposto para tosse subaguda por infecção viral inclui o aumento da sensibilidade do reflexo da tosse induzida pela infecção viral¹¹.

A tosse crônica, definida pela tosse que se mantém por mais de 8 semanas nos adultos, tem uma prevalência de 4% a 10% da população mundial e frequentemente está associada com dor, vertigem, incontinência urinária e mesmo perda de consciência. Como resultado, a tosse crônica está associada com estresse psicológico considerável, estigma social, redução da qualidade de vida e comprometimento das atividades da vida diária e produtividade do trabalho. Além disso, devido, em parte, à ineficácia dos tratamentos antitussígenos existentes, as pessoas com tosse frequentemente passam por consultas médicas repetidas, envolvendo exames diagnósticos caros e extensos, além de testes terapêuticos malsucedidos^{12,13}.

Tosse crônica

A tosse crônica afeta cerca de 40% da população mundial em algum momento da vida¹⁴. No fim do século XX, um “protocolo de diagnóstico anatômico” foi proposto para investigação de tosse persistente isolada na ausência de uma patologia subjacente identificada. A tosse crônica era considerada meramente um sintoma de uma condição subjacente, como asma, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ou rinosinusite, e o tratamento poderia ser utilizado empiricamente mesmo na ausência de características típicas dessas doenças¹⁵.

Principais causas de tosse crônica¹⁶.

- Síndrome da tosse de vias aéreas superiores.
- DRGE.
- Medicamentos: inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA).
- Asma.
- Tosse variante de asma.
- Bronquite eosinofílica não asmática.
- Bronquite crônica.
- Bronquiectasias.
- Tuberculose.
- Exposições ocupacionais.
- Doenças intersticiais.
- Broncoaspiração/corpo estranho.

- Tabagismo.
- Causas cardíacas.
- Tumor.
- Psicogênica.

Síndrome da tosse de vias aéreas superiores (STVAS)¹⁷

A rinite crônica ou rinossinusite demonstrou ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de tosse crônica. No entanto, os mecanismos exatos da tosse crônica em pacientes com rinossinusite não estão completamente esclarecidos. Inicialmente, a patogênese da STVAS era considerada uma manifestação consequente ao gotejamento pós-nasal. Entretanto, estudos mostraram que apenas uma pequena proporção de pacientes com gotejamento pós-nasal se queixava de tosse crônica e, por outro lado, alguns pacientes com STVAS não apresentavam gotejamento pós-nasal. A tosse crônica relacionada à STVAS inclui a rinite alérgica, rinite não alérgica e a rinossinusite crônica¹⁸.

Na literatura, a STVAS como causa da tosse crônica varia de 9% a 82% na população em geral. Essa ampla variação na prevalência se deve principalmente à lenta adaptação do termo à prática clínica e à diferença nos padrões de tratamento entre diferentes países. Há um acordo relativo de que, em não fumantes, a STVAS é considerada a primeira ou segunda causa mais comum de tosse crônica no mundo. A STVAS também é frequentemente associada a outras condições que podem causar tosse crônica¹⁷.

Postula-se que a patogênese da STVAS seja secundária a fatores que incluam a drenagem pós-nasal, a inflamação crônica de vias aéreas superiores e a hipersensibilidade de nervos sensoriais. As secreções das vias aéreas superiores sinalizariam uma resposta química, térmica ou mecânica que provocaria a tosse observada na STVAS. A sinalização nervosa é predominantemente mediada por fibras C não mielinizadas. Essas fibras C são sensíveis a um grande número de mediadores químicos e inalados, incluindo a capsaicina. Os receptores de capsaicina são encontrados nos receptores TRPV1 (vaniloide), que é altamente expresso nas fibras nervosas aferentes sensoriais das vias aéreas¹⁷.

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)^{19,20}

A DRGE é uma condição clínica causada pelo refluxo retrógrado crônico de conteúdo ácido do estô-

mago para o esôfago com sintomas desconfortáveis, complicações ou ambos. O diagnóstico da DRGE é baseado em sintomas clínicos (pirose, regurgitação e dor torácica não cardíaca) e na resposta empírica a inibidores de bomba de prótons (IBPs).

No entanto, estudos mostraram limitações do diagnóstico não objetivo; como resultado, a avaliação diagnóstica, como a endoscopia digestiva alta, é recomendada com base no cenário clínico, especialmente em pacientes com sinais de alerta, como disfagia²¹.

A tosse crônica pode ser uma manifestação extraesofágica da DRGE¹⁹. A fisiopatologia da DRGE é multifatorial e os mecanismos propostos incluem a hipotonia do esfíncter inferior do esôfago, hérnia de hiato, pressão intra-abdominal elevada. Três mecanismos fisiopatológicos possíveis contribuem para o desenvolvimento de tosse crônica relacionada à DRGE. O primeiro é chamado de “teoria do refluxo”, que inclui refluxo ácido, microaspiração e refluxo brônquico; o segundo mecanismo, “teoria do reflexo”, inclui o reflexo esofagotraqueobrônquico, que está associado ao aumento de sensibilidade ao reflexo da tosse e ao desenvolvimento de inflamação neurogênica; e o terceiro mecanismo proposto é a dismotilidade esofágica. A “teoria do reflexo” propõe que estímulos dos receptores da mucosa subesofágica por substâncias do refluxo ativem o centro da tosse através do esôfago e causem o reflexo da tosse²².

Medicamentos – inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA)

Os efeitos colaterais comuns dos inibidores da ECA incluem tosse seca, hipotensão, hipercalcemia, cefaleia, tontura e insuficiência renal. O mecanismo de ação dos iECAs se baseia no bloqueio da enzima de conversão da angiotensina, a enzima responsável pela conversão de angiotensina-I em angiotensina-II, e também pela degradação de vários peptídeos hemodinamicamente ativos, incluindo a bradicinina. A tosse seca persistente é o efeito adverso mais comum dos iECA, efeito provavelmente relacionado ao aumento de produção de bradicinina. A prevalência de tosse seca nos pacientes usuários de iECA varia de 10% a 35%. O sintoma se desenvolve na primeira semana, primeiro mês ou após vários anos do início do medicamento, é dose-independente e mais frequente em mulheres²³⁻²⁵.

Tosse variante de asma e bronquite eosinofílica não asmática

Ambas são consideradas condições inflamatórias brônquicas que, com frequência, se manifestam como tosse crônica, com diferentes critérios diagnósticos e diferentes respostas à terapia de asma comumente usada para seus respectivos diagnósticos²⁶.

Tosse variante de asma (TVA)

Às vezes a tosse pode ser o único sintoma de asma. TVA é o termo usado para se referir à asma quando a tosse ocorre como o único ou predominante sintoma, com ausência de queixas como chiado ou aperto no peito. O diagnóstico de TVA foi descrito pela primeira vez no final da década de 1970 quando pacientes com hiper-responsividade brônquica à metacolina tiveram melhora da tosse após o tratamento com um β_2 -agonista de curta duração, associada à reversibilidade de 12% e 200 mL, indicando uma relação direta entre o calibre das vias aéreas e a tosse. No entanto, esses critérios podem não ser mais válidos, com um estudo mostrando que até um terço dos pacientes com TVA apresentam espirometria normal e não tem resposta broncodilatadora. Nessas situações, o diagnóstico pode ser estabelecido pela demonstração de hiper-responsividade brônquica à metacolina ou manitol²⁶.

Bronquite eosinofílica não asmática

A bronquite eosinofílica não asmática (NAEB, do inglês *nonasthmatic eosinophilic bronchitis*) foi descrita pela primeira vez em 1989, e é caracterizada por tosse crônica e eosinofilia das vias aéreas sem evidência objetiva de asma, ou seja, ausência de reversibilidade e/ou ausência de hiper-responsividade brônquica. A investigação de eosinofilia brônquica deve ser realizada através de coleta de escarro induzido, de lavado broncoalveolar e/ou biópsia brônquica. Os pacientes com NAEB apresentam eosinófilos acima de 2,5%. Outro teste não invasivo que mede a fração de óxido nítrico exalado (FeNO) pode ser considerado, mas não é recomendado rotineiramente em todos os pacientes. A NAEB não responde a broncodilatadores, e os sintomas são tipicamente responsivos a corticosteroides inalados²⁶.

Em um adulto imunocompetente, não tabagista e com resultados radiográficos de tórax normais, excluída tuberculose e que não esteja em uso de iECA, a causa subjacente da tosse crônica na maioria dos pacientes será devido a um ou a uma combinação

dos seguintes: (1) síndrome da tosse de vias aéreas inferiores (asma, tosse variante de asma ou NAEB); (2) síndrome da tosse das vias aéreas superiores; ou (3) doença do refluxo gastroesofágico²⁷.

A tosse crônica pode afetar até 10% da população em geral, entretanto, cerca de 5% desses pacientes apresentam tosse crônica inexplicável ou refratária apesar de extensa investigação e tratamento de uma doença subjacente diagnosticada, ou mesmo empiricamente²⁸.

Indivíduos com tosse crônica frequentemente relatam uma necessidade persistente de tossir e um aumento da sensibilidade aos estímulos, como alteração de temperatura ambiental e exposição a aerossóis e perfumes. Em algumas situações, o simples ato de conversar ou cantar provoca acessos de tosse¹³.

Atualmente, considera-se a tosse crônica uma condição de desregulação nervosa. Ambas as vias nervosas, central e periférica, regulam a tosse, e, embora os mecanismos que impulsionem o desenvolvimento da hipersensibilidade à tosse não sejam totalmente conhecidos, a sensibilização dessas vias nervosas contribui para o desencadeamento da resposta exagerada à hipersensibilidade ao reflexo da tosse^{12,13}.

Receptores de potencial transitório (TRP) e purinérgicos (P2X3)

O reflexo da tosse pode ser desencadeado por várias alterações inflamatórias ou mecânicas nas vias aéreas e outros locais, como terço inferior do esôfago. Os receptores nervosos sensoriais que respondem a esses estímulos são definidos por suas propriedades condutoras como receptores de adaptação rápida (RARs), receptores de adaptação lenta (SARs), ou receptores de fibra C. Os RARs são estimulados por fumaça de cigarro, soluções ácidas e alcalinas, soluções salinas hipotônicas e hipertônicas, estimulação mecânica, congestão pulmonar, atelectasia, broncoconstricção e redução da complacência pulmonar — todos os quais podem causar tosse. Os receptores de fibra C, um tipo de nociceptores, são altamente sensíveis a produtos químicos como bradicinina, capsaicina (um extrato vaniloide de pimentas) e íons de hidrogênio (pH ácido)²⁹.

Os neurônios quimiorreceptores (ou nociceptores) enviam sinais da periferia, através de fibras aferentes, para o centro da tosse no sistema nervoso central, servindo como mediador da transmissão entre os

sistemas nervosos central e periférico. Esses neurônios expressam uma grande variedade de receptores e canais iônicos que estão distribuídos ao longo das fibras periféricas. A família de canais iônicos mais importante que detecta e transmite estímulos nocivos é a família de potencial transitório (TRP). Esta família consiste de proteínas que são canais conservados, não seletivos e permeáveis ao cálcio. Em geral, os canais TRP atuam como sensores moleculares de múltiplos estímulos, variando de alteração de pH, agentes químicos, temperatura e osmolaridade³⁰.

A superfamília dos receptores de potencial transitório (TRP) abrange 28 membros, que são subdivididos em 6 subfamílias conforme sua homologia de sequência: TRPC (canônico, 7 membros), TRPV (vaniloide, 6 membros), TRPM (melastatina, 8 membros), TRPA (anquirina, 1 membro), TRPP (policistina, 3 membros) e TRPML (mucolipina, 3 membros). As proteínas de TRP compartilham uma estrutura comum que consiste de seis domínios transmembrana. Os canais de TRP são compostos por quatro subunidades de proteína TRP formadoras de poros que podem se reunir como homo ou heterotetrâmeros. Os canais de TRP modulam a função celular através da abertura dos canais iônicos dependentes de voltagem que, consequentemente, leva a eventos intracelulares, como despolarização de neurônios e contração de musculatura lisa²⁹.

TRPV1, o receptor de potencial transitório vaniloide, está presente em todo o trato respiratório, do nariz aos brônquios e parede vascular. O TRPV1 é ativado por irritantes químicos exógenos (por exemplo, etanol), temperaturas elevadas (> 43 °C), pH extracelular baixo e alguns mediadores endógenos. O principal ligante exógeno é a capsaicina, o princípio ativo da pimenta malagueta. Agentes pró-inflamatórios ou estímulos físicos podem reduzir o limiar de ativação para os agonistas de TRPV1. Sob condições normais, somente temperaturas acima de 43 °C ativam o TRPV1, mas este limiar pode diminuir para 35-37 °C após acidificação do meio. Este fenômeno é muito importante na inflamação, porque essa condição drasticamente reduz o pH (até pH de 6,4) e rapidamente ativam TRPV1. A sensibilização do TRPV1 é o fenômeno que facilita a ativação do canal por estímulos de baixa intensidade, e o processo ocorre após inflamação ou dano tecidual, que é desencadeado por várias substâncias pró-inflamatórias, como substância P, bradicinina e prostaglandinas. TRPV1 medeia sinalização iniciada por receptores GPCRs, incluindo a bradicinina e a prostaglandina E2^{29,30}.

TRPA1, receptor de potencial transitório anquirina, é um canal iônico sensor de frio nocivo. Este receptor funciona como um sensor térmico à temperatura fria, que pode ser ativado por temperaturas abaixo de 17 °C. Do mesmo modo, isotiocianatos são componentes naturais que podem ativar os canais de TRPA1 e são encontrados em produtos naturais como wasabi, mostarda e raiz-forte³⁰.

TRPM8, receptor de potencial transitório do tipo melastatina, é expresso em todo tecido pulmonar e células epiteliais brônquicas, em humanos. O TRPM8 é principalmente reconhecido como um termorregulador, ativado por temperaturas baixas (entre 15 e 28 °C), mas também pode ser ativado por substâncias químicas exógenas que provocam uma sensação de resfriamento, com mentol e eucaliptol²⁹. Na Tabela 1, podemos observar um resumo dos principais TRP.

Outra família de receptores envolvida em várias atividades celulares, como a tosse, é a família de receptores purinérgicos. Estes são ativados por nucleotídeos de purina, como adenosina 5'-trifosfato (ATP ou adenosina e três grupos fosfato) e adenosina (ou adenina), como moléculas que sinalizam a estimulação celular. Um desses receptores é o P2, subtipo de receptor purina que compreende os canais iônicos controlados por ligantes, conhecidos como P2X, e os receptores acoplados à proteína G (GPCRs), conhecidos como P2Y^{31,32}.

Os receptores P2X são homotrímeros ou heterotrímeros e sua ativação induz o fluxo de íons catiônicos extracelulares, como sódio e cálcio, para dentro da célula, deste modo, despolarizando a membrana celular. Os receptores P2X estão expressos em todo o corpo e estão associados a uma variedade de processos fisiológicos e patológicos³¹.

Existem 7 receptores P2X (P2X1-7), e a expressão destes receptores de P2X3 nos neurônios aferentes do nervo vago tem se tornado extremamente importante para entender os mecanismos envolvidos na tosse crônica. A ativação aberrante desses receptores leva à hipersensibilidade destas terminações nervosas, que é uma das características da “Síndrome de hipersensibilidade à tosse” (SHT, que será descrito a seguir)³¹.

O principal ligante do receptor P2X3 é o ATP. O ATP é liberado das células em resposta a danos causados por fatores exógenos e endógenos e, posteriormente, participa do fluido extracelular das vias aéreas, agindo como uma alarmina, ou seja, gerando mais inflamação. A causa subjacente para liberação

Tabela 1

Principais receptores de potencial transitório envolvidos no desencadeamento de tosse crônica

Receptores	Subfamília		Ativação por temperatura	Estímulos
Família receptor de potencial transitório (TRP)	TRPV1	Vaniloide	> 43 °C	Capsaicina, redução de pH
	TRPV4	Vaniloide	> 25 °C	Pro-inflamatórios como PgE2, histamina, serotonina
	TRPM8	Melastatina	< 25 °C	Mentol, eucaliptol, temperatura fria
	TRPA1	Anquirina	< 17 °C	Alho, mentol, acroleína, isotiocianatos (mostarda, wasabi, raiz-forte)

de ATP ainda é motivo de debate, provavelmente se deve a estímulos inflamatórios, produtos de poluição do ar, fumaça de cigarro e conteúdo de refluxo gastroesofágico³².

Síndrome de hipersensibilidade à tosse (SHT)

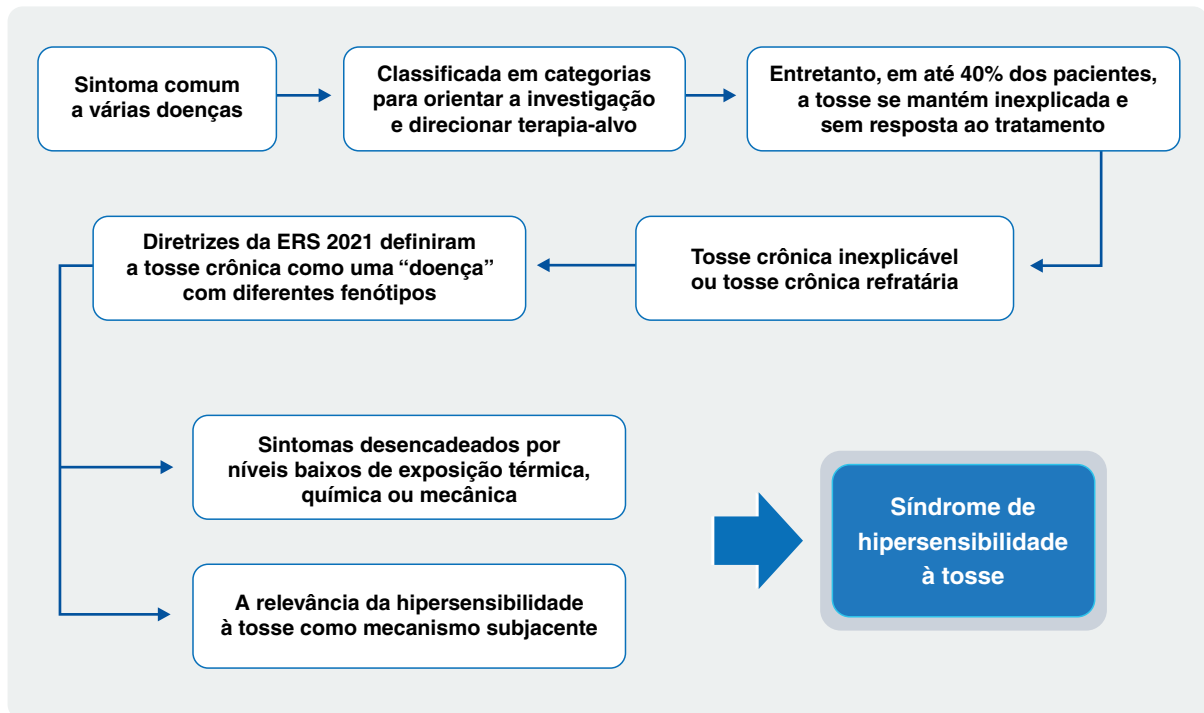
No fim do século XX, um “protocolo diagnóstico anatômico” foi proposto para investigação de causas de tosse persistente isolada na ausência de uma patologia pulmonar facilmente identificável, onde sintomas estariam classificados em categorias para orientar a investigação diagnóstica e direcionar a terapia alvo. A etiologia da tosse crônica mudou significativamente nos últimos anos, previamente era considerada meramente um sintoma de condições subjacentes, como asma, refluxo gastroesofágico ou rinosinusite, cujo tratamento era instituído, muitas vezes, de forma empírica, na ausência de características típicas dessas doenças. Atualmente, a tosse crônica refratária (tosse persistente apesar do tratamento otimizado das condições associadas à tosse crônica) ou que permanece inexplicável (sem causa subjacente identificada) é considerada uma entidade única e essencialmente uma doença por si (Figura 1)^{9,15,33}.

Tosse crônica refratária pode ser o diagnóstico em cerca de 40% dos pacientes com tosse crônica encaminhados para especialistas e, atualmente, doenças antes consideradas as principais causas de tosse crônica, asma e outras, são consideradas traços tra-

táveis que contribuem mais do que seriam os fatores causais da tosse, para muitos pacientes¹⁵.

As diretrizes da *European Respiratory Society* de 2021 sobre tosse crônica adotaram um paradigma diferente. A maioria dos pacientes com tosse crônica apresenta hipersensibilidade do reflexo da tosse, que se caracteriza pela parestesia laríngea e um aumento de resposta ao estímulo tussígeno ou a um estímulo inócuo que não desencadearia tosse em um indivíduo saudável. A tosse crônica era “a doença”. Esta hipótese surgiu da observação de que a maioria dos pacientes relatava tosse desencadeada por baixos níveis de exposição térmica, química ou mecânica, incluindo ar frio, perfumes, odores e aerossóis. Esses estímulos externos sugerem uma hipersensibilidade a outros estímulos inócuos. A hipersensibilidade ao reflexo da tosse foi considerada como o mecanismo fisiopatológico subjacente da tosse crônica, e denominada de SHT³³.

Os mecanismos propostos para hipersensibilidade ao reflexo da tosse seriam a hiperinervação das vias aéreas, aumento da ativação central da tosse e redução da supressão central da tosse. Na investigação da SHT deve-se excluir os traços tratáveis, ou seja, excluir fatores secundários que agravam a tosse crônica, e, se possível, realizar um teste de provocação da tosse, por exemplo, com capsaicina ou ATP. As intervenções não farmacológicas da SHT incluem evitar desencadeantes, tratar os traços tratáveis e

**Figura 1**Mudança de paradigma da tosse crônica^{9,33}ERS 2021: Diretrizes da *European Respiratory Society* de 2021.

tratamento com fonoaudiólogo e fisioterapeuta, e têm se mostrado eficazes. O tratamento medicamentoso está direcionado às vias anormais do reflexo da tosse, periférica e central. Os medicamentos neuromoduladores amitriptilina, gabapentina e pregabalina foram testados com sucesso moderado, embora os efeitos colaterais sejam comuns¹⁵.

Novos antitussígenos que têm como alvo terapêutico os receptores periféricos, como P2X3, reduzem eficazmente a frequência da tosse e parecem seguros. Gefapixant foi o primeiro antagonista do receptor P2X3 a concluir com sucesso os ensaios de fase 3 e, no final de 2023, foi aprovado para uso na União Europeia, Suíça e Japão. A eficácia do medicamento é consistente em todas as idades, sexo, frequência de tosse e gravidade. Embora o antagonismo dos receptores heterotrímeros P2X2/3 também resulte em disgeusia, os efeitos colaterais do gefapixant são, em sua maioria, leves em gravidade, reversíveis com a descontinuação e, em geral, toleráveis, levando à descontinuação do tratamento em 22,1%, em comparação com 5,7% com placebo em 52 semanas em ensaios clínicos. Outros antagonistas, atualmente em

ensaios de fase 3, são mais seletivos para o receptor P2X3 e estão associados a menos distúrbios de paladar (disgeusia)¹⁵. Outros antagonistas dos receptores P2X3 mais seletivos em estudo são eliapixant, filapixant e camlipixant²⁸.

Neuromoduladores

A maioria dos pacientes com tosse crônica refratária se beneficia com o uso de neuromoduladores, entretanto, taquifilaxia e dependência podem ocorrer, e os pacientes devem ser monitorados quanto a estas complicações³⁴.

Sulfato de morfina em dose baixa

Estudos utilizando 5 mg e 10 mg de sulfato de morfina de liberação lenta mostraram que aproximadamente 60% dos pacientes com tosse crônica refratária obtiveram boa resposta clínica, entretanto, os efeitos colaterais foram frequentes, sendo que 40% apresentaram constipação. A morfina é principalmente um agonista de receptor opioide e atua nas vias inibitórias centrais da tosse. A principal preocupação

sobre o uso de morfina em baixas doses tem sido o potencial de dependência e abuso. Alguns países não recomendam a sua utilização para tratamento de tosse crônica³⁴.

Amitriptilina

É um antidepressivo tricíclico e inibidor de recaptação de serotonina. Pode ser um tratamento para tosse crônica refratária eficaz e bem tolerada em curto e longo prazo, em adultos. A amitriptilina reduziu a frequência e a gravidade da tosse, e melhorou a qualidade de vida em pacientes com tosse crônica refratária. Reduzir a dose e reiniciar são frequentemente necessários. Estudos maiores e ensaios clínicos randomizados são necessários para entender melhor os resultados do uso da amitriptilina para tratar a tosse idiopática^{35,36}.

Gabapentina

É um análogo estrutural lipofílico do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA). A gabapentina é um modulador de canal de cálcio que apresenta ação em ambas as vias nervosas do reflexo da tosse, central e periférica. Pode também modular canais TRP, receptores NMDA, proteína C quinase e citocinas inflamatórias; também pode reduzir os níveis de TNF- α e IL-6 na medula espinhal de ratos e tem um efeito dose-dependente. A gabapentina pode reduzir a sensibilidade periférica do reflexo da tosse, modulando canais TRP periféricos e fatores inflamatórios em locais relacionados à tosse^{28,37}.

A eficácia da gabapentina para o tratamento do paciente com tosse crônica refratária foi investigada através de estudos randomizados e placebo-controlados. Os pacientes que receberam a gabapentina apresentaram melhora da qualidade de vida. A ação nos receptores centrais está associada a efeitos colaterais, incluindo sedação e instabilidade. Eventos adversos graves descritos na literatura incluem rabdomiólise e insuficiência renal aguda em paciente diabético. Também apresenta o potencial para dependência^{28,35}.

Pregabalina

A pregabalina tem uma estrutura semelhante à gabapentina. A pregabalina atua nos canais de cálcio no sistema nervoso central levando à diminuição da liberação de neurotransmissores como glutamato, noradrenalina e substância P. Estudos mostraram

melhora no escore de hipersensibilidade laríngea, porém, os efeitos colaterais são elevados e incluem visão turva, alterações cognitivas, tontura e ganho de peso^{28,35}.

Baclofeno

É um agonista do receptor do GABA. Inibe a liberação de substância P e interage com serotonina, dopamina e outros neurotransmissores. O baclofeno inibe a tosse induzida pela capsaicina, entretanto, estudos mostraram que o baclofeno foi muito benéfico no tratamento da DRGE refratária e na tosse crônica consequente à DRGE. O reflexo vasovagal relaxa o esfíncter inferior do esôfago (EIE) e predispõe ao refluxo ácido. A baixa pressão basal do EIE e ensaios clínicos mostraram um efeito significativo do baclofeno no EIE e no relaxamento transitório do EIE, embora alguns autores não tenham encontrado esse resultado. Efeitos colaterais do SNC podem incluir tontura, sonolência, astenia, náusea. Esses efeitos são dose-dependente e relacionados à ação farmacológica de ligação aos receptores pré-sinápticos GABA no tronco cerebral e outras partes do SNC, ao mesmo tempo em que reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios^{38,39}.

Conclusão

A tosse crônica está rapidamente sendo reconhecida como uma entidade única, podendo ou não estar associada a outras comorbidades, como asma, rinossinusite e/ou doença do refluxo gastroesofágico. O maior conhecimento sobre os receptores da tosse e a nova valorização do reflexo da tosse levaram ao novo paradigma de diagnóstico, investigação e tratamento da tosse crônica. Além disso, novas terapias seguras e eficazes estão sendo desenvolvidas, tendo como alvo principal os receptores periféricos da tosse, onde, provavelmente, a hipersensibilidade ao reflexo da tosse se inicia.

Referências

1. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L. Anatomy and neurophysiology of cough. *Chest*. 2014;146:1633-48.
2. Song WJ, An J, McGarvey L. Recent progress in the management of chronic cough. *Korean J Intern Med*. 2020;35:811-22.
3. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008;371:1364-74.

4. Gibson PG. Management of cough. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1724-9.
5. Kantar A. P2X3 receptor antagonists in chronic cough: "De gustibus non disputandum est". *Chest*. 2024;166: 911-2.
6. Canning BJ. Anatomy and neurophysiology of the cough reflex. *Chest*. 2006;129:33S-47S.
7. Widdicombe JG. Sensory neurophysiology of the cough reflex. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:S84-S90.
8. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Ando F, Alfieri A, De Blasio F. Anatomy and neuropathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscipl Respir Med*. 2012;7:5.
9. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ, Birring SS, Smith JA, Mazzone SB. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:45.
10. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61: i1-i24.
11. Gibson PG. Management of cough. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1724-9.
12. Morice A, Dicpinigaitis P, McGarvey L, Birring SS. Chronic cough: new insights and future prospects. *Eur Respir J*. 2021;30:210127.
13. Drake MG, McGarvey LP, Morice AH. From bench to bedside: the role of cough hypersensitivity in chronic cough. *Clin Transl Med*. 2023;13:e1343.
14. Bonvini SJ, Smith JA, Birrell MA, Birring SS, Belvisi MG. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2015;388:401-20.
15. Hirons B, Turner R, Cho PSP. Chronic cough: is the end nigh? *Breathe*. 2023;19:230165.
16. Davis JA, Gudi K. Approach to the patient with cough. *Med Clin Am*. 2021;105:31-8.
17. Donaldson AM. Upper airway cough syndrome. *Otolaryngol Clin N Am*. 2023;56:147-55.
18. Dabrowska M, Arcimowicz M, Grabczak EM, Truba O, Rybka A, Bialek-Gosk K, et al. Chronic cough related to the upper airway cough syndrome: one entity but not Always the same. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 2020;277:2753-9.
19. Vakili N, Van Zanten S, Kahrlas P, Dent J, Jones R. The montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am Coll Gastroenterol*. 2006;101:1900-20.
20. Katz P, Gerson L, Vela M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-28.
21. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73:361-71.
22. Durazzo M, Lupi G, Cicerchia F, Ferro A, Barutta F, Beccuti G, et al. Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 update. *J Clin Med*. 2020;9:2559.
23. Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med*. 2016;375:1544-51.
24. Brugs JJ, Arima H, Remme W, Bertrand M, Ferrari R, Fox F, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol*. 2014;176:718-23.
25. Borghi C, Cicero AFG, Agnoletti D, Fiorini G. Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: how to explain within-class differences? *Eur J Int Med*. 2023;110:10-5.
26. Diab N, Patel M, O'Byrne P, Satia I. Narrative review of the mechanisms and treatment of cough in asthma, cough variant asthma, and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung*. 2022;200:707-16.
27. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:1S-23S.
28. Smith JA. The therapeutic landscape in chronic cough. *Lung*. 2024;202:5-16.
29. Benemei S, Patacchini R, Trevisano M, Geppetti P. TRP channels. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:18-23.
30. Gonzáles-Ramírez R, Chen Y, Liedtke WB, Morales-Lázaro SL. TRP channels. In: Emir TLR, ed. *Neurobiology of TRP Channels*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2017: chapter 8.
31. Sheng D, Hattori M. Recent progress in the structural biology of P2X receptors. *Proteins*. 2022;90:1779-85.
32. Sykes DL, Zhang M, Morice AH. Treatment of chronic cough: P2X3 receptor antagonists and beyond. *Pharmacol Ther*. 2022;237:108166.
33. Zhang M, Morice A. Unravelling vagal hypersensitivity in chronic cough: a distinct disease. *J Physiol*. 2023;602:6039-46.
34. Bowen AJ, Huang TL, Nowacki AS, Trask D, Kaltenbach J, Talierco R, et al. Tachyphylaxis and dependence in pharmacotherapy for unexplained chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159:705-11.
35. Ryan NM, Vertigan AE, Birring SS. An update and systematic review on drug therapies for the treatment of refractory chronic cough. *Exp Opin Pharmacol Ther*. 2018;19:687-711.
36. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope*. 2006;116:2108-12.
37. Xie S, Xie M, Shen Y, Cheng D. Gabapentin for chronic refractory cough: a system review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9:e15579.
38. Chung KF. NMDA and GABA receptors as potential targets in cough hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:29-36.
39. Arabpour E, Khoshdel S, Akhgarzad A, Abdi M, Tabatabaie N, Alijanzadeh D, et al. Baclofen as a therapeutic option for gastroesophageal reflux disease: a systematic review of clinical trials. *Front Med*. 2023;10:997440.

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

Correspondência:
Rosana Câmara Agondi
E-mail: ragondi@gmail.com / rosana.agondi@hc.fm.usp.br

Imunobiológicos em doenças alérgicas – desafios e novos rumos

Biologics in allergic diseases – challenges and new directions

Sergio Duarte Dortas-Junior^{1,2,3}, Norma de Paula M. Rubini^{3,4}, Filipe Wanick Sarinho^{3,5}, Aldo José Fernandes Costa^{3,6}, Eduardo Costa Silva^{3,7}, Fabrício Prado Monteiro^{3,8}, Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci^{3,9}, Martti Anton Antila^{3,10}, Ekaterini Simões Goudoris^{11,12}, Fabio Chigres Kuschner^{13,14}, João Negreiros Tebyriça^{3,15}, Nelson Augusto Rosario-Filho^{3,16}

RESUMO

O desenvolvimento e a disponibilização do primeiro anticorpo monoclonal para o tratamento da asma, ocorrido há duas décadas, deu início a uma nova era no tratamento das doenças alérgicas. Desde então, novas terapias foram experimentadas com sucesso utilizando-se anticorpos monoclonais direcionados contra as principais citocinas envolvidas nas reações alérgicas tipo 2 ou os seus receptores, possibilitando o controle de diversas desordens imunoalérgicas como asma, dermatite atópica, esofagite eosinofílica, granulomatose eosinofílica com poliangite, rinossinusite crônica com pólipos nasais, síndromes hipereosinofílicas e urticária crônica espontânea. Os avanços científicos, ao mesmo tempo que trazem respostas, levantam novas questões. O presente artigo procura discutir e aprofundar estas questões como, por exemplo, o uso combinado de imunobiológicos, o conceito de remissão clínica, a potencial influência sobre a marcha atópica e as possibilidades terapêuticas que se descortinam com os ensaios clínicos de novos biológicos para as doenças imunoalérgicas.

Descritores: Anticorpos monoclonais, imunoterapia, imunoterapia sublingual, indução de remissão, remissão espontânea.

ABSTRACT

The introduction of the first monoclonal antibody for asthma treatment two decades ago marked the beginning of a new era in the management of allergic diseases. Since then, new therapies using monoclonal antibodies targeting cytokines involved in type II hypersensitivity reactions or their receptors have been successfully developed, allowing control of several immunoallergic disorders, including asthma, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, hypereosinophilic syndrome, and chronic spontaneous urticaria. While scientific advances provide important answers, they also raise new questions. The objective of this article was to discuss and explore these issues, including the combined use of biologics, the concept of clinical remission, their potential influence on the atopic march, and the therapeutic possibilities emerging from clinical trials of new biologics for immunoallergic diseases.

Keywords: Monoclonal antibodies, immunotherapy, sublingual immunotherapy, remission induction, spontaneous remission

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE), Departamento de Clínica Médica - Petrópolis, RJ, Brasil.
3. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Departamento Científico de Imunobiológicos - São Paulo, SP, Brasil.
4. Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Professora Titular Emérita de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - Centro de Pesquisa em Alergia e Imunologia (HC-UFPE), Professor Assistente - Recife, PE, Brasil.
6. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Doutor em Nutrição - Recife, PE, Brasil.
7. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Doutor em Medicina - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
8. Faculdade de Medicina da Universidade Vila Velha (UVV), Professor Assistente de Imunologia e Genética - Vila Velha, ES, Brasil.

Submetido em: 24/11/2024, aceito em: 21/12/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(2):196-215.

9. Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Médica - Brasília, DF, Brasil.
10. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Médico Preceptor dos Programas de Residência Médica em Dermatologia, Pediatria e Otorrinolaringologia - São Paulo, SP, Brasil.
11. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ASBAI, Diretora Científica 2023-2024 - São Paulo, SP, Brasil.
12. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Diretora Científica - São Paulo, SP, Brasil.
13. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
14. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Presidente 2023-2024 - São Paulo, SP, Brasil.
15. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Professor Livre Docente em Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
16. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Professor Titular de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.

Introdução

O desenvolvimento e a disponibilização do primeiro anticorpo monoclonal anti-IgE para o tratamento da asma – omalizumabe, ocorrido há duas décadas, deu início a uma nova era no tratamento das doenças alérgicas¹.

Os primeiros ensaios clínicos com o omalizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado para a fração Fc da Imunoglobulina E (anti-IgE), demonstraram resultados surpreendentes no controle da asma e rinite alérgica, principalmente em pacientes com asma grave em tratamento com corticosteroides inalatórios em altas doses, associados a um segundo/terceiro controlador, ou mesmo em pacientes dependentes de corticosteroides orais².

O entusiasmo com essa nova forma de terapia foi, inicialmente, tão grande que muitos chegaram a conjecturar que o problema da terapia da asma e de outras doenças IgE mediadas tinha chegado a um fim. Porém, como logo se viu adiante, a terapia com anti-IgE era apenas o começo de uma nova era, a era da medicina de precisão nas doenças alérgicas^{3,4}.

Desde então, novas terapias foram experimentadas, com sucesso, utilizando-se anticorpos monoclonais direcionados contra as principais citocinas envolvidas nas reações alérgicas tipo 2 ou os seus receptores, possibilitando o controle de diversas desordens imunoalérgicas como asma, dermatite atópica (DA), esofagite eosinofílica (EoE, do inglês *eosinophilic esophagitis*), granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA), rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN), síndromes hipereosinofílicas (SHE) e urticária crônica espontânea (UCE)^{3,4}.

Recentemente, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) publicou um Guia Prático para o uso de imunobiológicos abrangendo mecanismo de ação, indicações e contraindicações dos fármacos autorizados para uso em doenças alérgicas no Brasil: omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe, dupilumabe e tezepelumabe⁴. Entretanto, na prática

médica, os avanços científicos, ao mesmo tempo em que trazem respostas, levantam novas questões. O presente artigo procura discutir e aprofundar estas questões como, por exemplo, o uso combinado de imunobiológicos, o conceito de remissão clínica, a potencial influência sobre a marcha atópica e as possibilidades terapêuticas que se descortinam com os ensaios clínicos de novos biológicos para as doenças imunoalérgicas.

Imunobiológicos em combinação com imunoterapia

A imunoterapia com alérgenos (AIT, do inglês *allergen immunotherapy*) é um tratamento para doenças alérgicas que visa induzir a tolerância imunológica. Embora com eficácia comprovada, a imunoterapia é associada a potenciais riscos de eventos adversos, com destaque para a anafilaxia.

A combinação com imunobiológicos é considerada uma abordagem promissora para aumento da segurança do tratamento. Evidências emergentes sugerem que essa combinação pode também aumentar a eficácia da AIT no tratamento de rinite alérgica, asma e hipersensibilidade ao veneno de insetos⁵.

Racional para uso de imunobiológicos como adjuvante na AIT

O uso de imunobiológicos baseia-se na imunomodulação da resposta inflamatória tipo 2, reduzindo essa resposta e permitindo que os pacientes tolerem doses maiores de alérgenos com maior segurança durante a dessensibilização⁵.

ANTI-IgE

O omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, impede a ligação da IgE livre aos receptores FcεRI em mastócitos e basófilos, reduzindo a ativação dessas células e a subsequente liberação de media-

dores inflamatórios como histamina e leucotrienos, responsáveis por reações alérgicas imediatas, como a anafilaxia. Adicionalmente, ao diminuir os níveis de IgE circulante, o omalizumabe reduz a expressão dos receptores FcεRI, diminuindo a ativação celular quando ocorre exposição ao alérgeno⁶. O omalizumabe está licenciado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da asma moderada e grave, urticária crônica espontânea, rinossinusite crônica com pólipos nasais e alergia alimentar a múltiplos alimentos⁷. No Brasil, está aprovado para todas estas indicações, exceto a alergia alimentar⁴.

Anti-receptor de IL-4/IL-13

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à cadeia alfa do receptor de interleucina-4 (IL-4), que também está presente no receptor de interleucina-13 (IL-13) e, desse modo, bloqueia ambos os receptores, relacionados à produção de citocinas-chave na via inflamatória tipo 2. Com esse bloqueio, o dupilumabe reduz clinicamente a inflamação tipo 2 e pode minimizar a gravidade das reações alérgicas⁸. Adicionalmente, pode haver um impacto positivo na modulação imunológica em longo prazo, promovendo uma maior tolerância ao alérgeno sem a necessidade de doses frequentes durante a manutenção^{9,10}. É uma medicação atualmente aprovada pela FDA para dermatite atópica, asma grave, rinossinusite crônica com pólipos nasais, esofagite eosinofílica, prurigo nodular e DPOC eosinofílica¹¹. No Brasil, também está aprovado para todas estas indicações⁴.

Anti-IL5 / Anti-IL5R

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado que se liga com alta afinidade à interleucina-5 (IL-5) humana e previne a interação dessa citocina com a subunidade alfa do receptor de IL-5 (IL-5R)⁶.

O benralizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado, afucosilado, que se liga à subunidade alfa do IL-5R, impedindo a conformação do receptor e a ligação à IL-5. Além do bloqueio da ligação da IL-5 com o receptor, o benralizumabe interage com o receptor de células *natural killer* (NK), via sua porção Fc, induzindo a morte de eosinófilos residentes e circulantes por citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC, do inglês *antibody-dependent cellular cytotoxicity*)⁶.

A IL-5 é uma importante citocina da resposta tipo 2, essencial para a maturação de eosinófilos na medula óssea e sua liberação para o sangue e, portanto, sendo fundamental na inflamação eosinofílica. Essa citocina parece ainda modular o desenvolvimento e o funcionamento de basófilos e mastócitos, aumentando a liberação de mediadores por meio da ligação ao IL-5R. Dessa forma, ao inibir a IL-5, é possível minimizar as reações desencadeadas especialmente pela liberação de grânulos de eosinófilos, basófilos e mastócitos⁶.

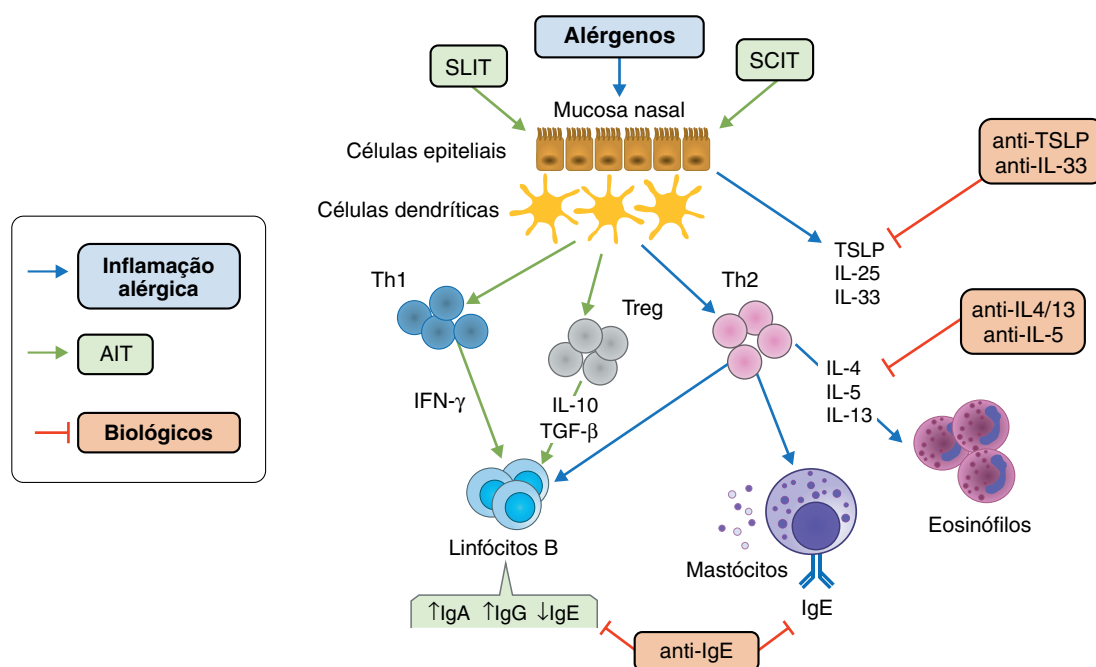
Anti-TSLP

Tezepelumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2λ) que se liga especificamente à linfopoeitina do estroma tímico (TSLP, do inglês *thymic stromal lymphopoietin*) inibindo a sua ligação ao complexo receptor de TSLP em diferentes células-alvo. A TSLP é uma citocina da imunidade inata pertencente ao grupo das alarminas, que atua como ativador de vias celulares e moleculares que promovem inflamação das vias aéreas. A TSLP interfere nas funções de várias células imunoinflamatórias e estruturais que coexpressam o receptor de TSLP. Juntamente com outras alarminas, como interleucina-25 (IL-25) e interleucina-33 (IL-33), a TSLP prolonga a sobrevivência de células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) e estimula estas células a produzirem grandes quantidades de IL-5, interleucina-9 (IL-9) e interleucina-13 (IL-13)(6) (Figura 1).

Combinação da imunoterapia para aeroalérgenos e imunobiológicos

A AIT com aeroalérgenos oferece uma abordagem modificadora no tratamento de doenças alérgicas, como a rinite e a asma alérgica. Ao contrário dos medicamentos tradicionais que fornecem alívio temporário dos sintomas, a AIT visa alterar a resposta do sistema imunológico aos alérgenos por meio da administração de doses crescentes de extratos de alérgenos diluídos, por um período recomendado de 3 a 5 anos.

Esse procedimento pode ser realizado tanto por via subcutânea (SCIT) ou sublingual (SLIT), sendo dividido em duas fases: a fase de indução, que utiliza doses crescentes e padronizadas de alérgenos específicos, e a fase de manutenção, com doses fixas de aeroalérgenos. As diretrizes internacionais recomendam que a duração da AIT deve ser de, no mínimo, 3 anos para garantir benefícios duradouros em longo prazo¹².

**Figura 1**

Interação entre AIT e produtos biológicos na modulação da inflamação alérgica. SLIT e SCIT promovem a mudança do perfil inflamatório de Th2 para Th1. Produtos biológicos têm como alvo TSLP, IL-33 e eixo IL-4/13, modulando alarminas epiteliais e citocinas Th2. Além disso, produtos biológicos anti-IgE previnem a degranulação de mastócitos mediada por IgE⁵

AIT: imunoterapia com alérgenos, IG: imunoglobulina, IL: interleucina, SCIT: imunoterapia subcutânea, SLIT: imunoterapia sublingual, TSLP: linfopoietina estromal tímica.

A combinação de AIT com imunobiológicos direcionados ao bloqueio da resposta T2 pode melhorar a eficácia e a segurança em curto prazo da imunoterapia. Há evidências cada vez mais robustas da eficácia dessa combinação, especialmente para o omalizumabe¹³.

Embora essa abordagem pareça ser promissora, ainda é considerada uma indicação sob investigação, com estudos em andamento visando verificar os benefícios em longo prazo, como seu potencial para promover tolerância clínica e imunológica duradoura.

Omalizumabe

O uso de omalizumabe como adjuvante à AIT com aeroalérgenos parece ser especialmente útil para a

redução de reações adversas sistêmicas durante a fase de indução da SCIT. Entretanto, é possível que também possa aumentar a eficácia da imunoterapia. Estudos duplo-cego placebo-controlados sugerem que a combinação de SCIT com aeroalérgenos e omalizumabe diminui a necessidade de medicação de resgate, reduz os sintomas de rinite e asma e melhora a qualidade de vida, quando comparada ao placebo¹⁴⁻¹⁸.

Em esquemas acelerados, como *rush* e *cluster*, existem evidências de que o omalizumabe aumenta a segurança, promovendo redução significativa na taxa de reações adversas sistêmicas¹⁷⁻¹⁹.

A Tabela 1 sumariza as principais evidências disponíveis sobre a investigação do omalizumabe em associação à AIT com aeroalérgenos¹⁴⁻¹⁹.

Tabela 1

Sumário de evidências sobre o uso do omalizumabe como adjuvante na imunoterapia com aeroalérgenos

Estudo	Pacientes	Desenho do estudo	Resultados
ERDCCP (Casale et al., 2006)	N = 159 Idade: 18 a 50 anos. Rinite alérgica sazonal com sensibilização ao pólen de ambrósia	OMZ ou placebo – 9 semanas pré-SCIT SCIT <i>rush</i> + OMZ ou SCIT <i>rush</i> + placebo – 12 semanas	Grupo OMZ x placebo: ↓ escore de gravidade dos sintomas de rinite (p = 0,04) ↓ risco de anafilaxia (p = 0,02)
ERDCCP (Kamin et al., 2010)	N = 221 Idade: 6 a 16 anos. Rinite alérgica sazonal com sensibilização a polens (gramíneas e bétula)	SCIT – 12 semanas. Randomização para placebo ou OMZ por 24 semanas	Grupo OMZ x placebo: ↓ reações adversas durante a SCIT (p < 0,05)
ERDCCP (Kopp et al., 2009; Kopp et al., 2013)	N = 140 Idade: 11 a 46 anos. Rinite alérgica e asma com sensibilização a pólen de gramíneas	Etapa 1 OMZ ou placebo – 2 semanas pré-SCIT SCIT + OMZ ou SCIT + placebo – 18 semanas Etapa 2 Manutenção da SCIT após a suspensão do OMZ – 2 anos subsequentes	Etapa 1 Grupo OMZ x placebo: ↓ sintomas de rinite (p < 0,04) ↓ gravidade dos sintomas (p = 0,004) Melhora do controle da asma (p = 0,02) Melhora da QoL na asma (p = 0,02) Melhora da QoL na rinite (p = 0,05) Etapa 2 Sem diferença significativa entre os dois grupos
ERDCCP (Massanari et al., 2016)	N = 248 Idade: 18 a 55 anos. Asma persistente com sensibilização a cão, gato e ácaro	Esquema SCIT: SCIT <i>cluster</i> – 4 semanas. SCIT manutenção – 7 semanas. Grupos: OMZ + SCIT OMZ + placebo	Grupo OMZ x placebo: ↓ reações adversas sistêmicas (p = 0,01) > percentual de pacientes atingiu a dose alvo de manutenção (p = 0,004)
Estudo retrospectivo de mundo real (Valdesoiro-Navarrete et al., 2022)	N = 29 Idade: 4 a 16 anos. Asma grave com sensibilização a ácaros, <i>Alternaria spp.</i> ou pólen, após controle da asma com OMZ	Após OMZ por um ano e asma controlada, mantido OMZ e iniciada SCIT <i>cluster</i> , seguida de manutenção (2 anos)	OMZ x OMZ + SCIT: – Melhora no controle dos sintomas (p < 0,001) – Melhora do VEF ₁ (p < 0,001) – Reações adversas sistêmicas (n): SCIT <i>cluster</i> – 3/64 aplicações SCIT manutenção – ausência de reações

Dupilumabe

Nos últimos anos, o papel do dupilumabe em associação com a AIT com aeroalérgenos tem sido objeto de investigação. Em estudo duplo-cego placebo-controlado com pacientes com rinite alérgica em uso de SCIT com pólen de gramíneas associada ao dupilumabe, foi observada melhora significativa no teste de provocação nasal com o alérgeno e na pontuação total de sintomas nasais após 16 semanas de terapia, em comparação com o grupo de pacientes em uso de SCIT isoladamente. A combinação melhorou significativamente a resposta ao alérgeno, propiciou redução de eventos adversos e maior tolerância ao tratamento, com menor necessidade de uso de adrenalina para o tratamento de reações adversas e uma maior proporção de pacientes atingindo a dosagem de manutenção. Além disso, o uso de dupilumabe como adjuvante da SCIT reduziu significativamente os níveis séricos de IgE específica (sIgE) para pólen de gramíneas, ao mesmo tempo em que aumentou os níveis séricos de imunoglobulina G específica e imunoglobulina IgG4 específica (sIgG4) para o mesmo alérgeno. Houve, portanto, um aumento da relação sIgG4/sIgE em comparação com a SCIT isolada, o que pode explicar a melhora na tolerância à progressão da SCIT²⁰.

Estudo observacional avaliando a utilização de SLIT em associação com o dupilumabe também apontou benefícios dessa associação. Hoshino e cols. avaliaram 47 pacientes com asma e rinite alérgica com sensibilização a ácaros, em um período de 48 semanas, em uso de SLIT com ácaros associada ao dupilumabe, e observaram melhora no controle da asma, aumento da qualidade de vida tanto para asma quanto na rinite, elevação do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e redução da fração exalada do óxido nítrico (FeNO)⁸.

Tezepelumabe

A utilização do tezepelumabe em conjunto à AIT está atualmente sob investigação, e os resultados preliminares parecem ser promissores.

Um ensaio clínico recente avaliou a combinação de imunoterapia subcutânea para epitélio de gato com tezepelumabe intravenoso em pacientes com rinite alérgica. Na análise comparativa entre o grupo de pacientes recebendo somente SCIT e o grupo recebendo a combinação de SCIT com tezepelumabe, os resultados mostraram que a terapia combinada foi mais eficaz na redução do escore total de sintomas

nasais durante o teste de provocação nasal com epitélio de gato, com efeitos mantidos após um ano de tratamento²¹.

Assim, a combinação de tezepelumabe com a SCIT convencional pode, potencialmente, gerar maior eficácia em comparação com a SCIT isoladamente e resultar em maior tolerância em longo prazo.

Combinação de imunoterapia para veneno de himenópteros (VIT, do inglês venom immunotherapy) e imunobiológicos

As reações alérgicas a venenos de himenópteros podem variar desde manifestações locais até reações sistêmicas graves, como a anafilaxia. Estima-se que entre 0,3% e 7,5% dos adultos possam experimentar alguma reação sistêmica após picadas desses insetos²².

A dessensibilização por meio da VIT pode alcançar taxas de sucesso de até 96%, dependendo da espécie do inseto (abelhas, vespas ou formigas) e do veneno utilizado²³.

Os imunobiológicos têm sido explorados como uma opção adjuvante na VIT, especialmente nos pacientes com alergias graves e reações anafiláticas recorrentes, onde o tratamento convencional pode se relacionar a maior risco de reações adversas graves. Essa combinação tem permitido que os pacientes atinjam e mantenham doses de VIT que, de outra forma, seriam intoleráveis²⁴. As evidências, no entanto, se compõem, em sua grande maioria, de relatos de caso ou estudos retrospectivos.

O uso do omalizumabe como adjuvante na VIT tem sido documentado em pacientes que apresentam reações anafiláticas graves durante a imunoterapia com venenos, especialmente em indivíduos com histórico de múltiplas reações sistêmicas²⁵.

Uma série comparativa de 10 casos demonstrou que a combinação de omalizumabe com uma dose de manutenção elevada de veneno (200-300 µg) resultou em uma tolerância duradoura à VIT em pacientes que anteriormente apresentaram reações adversas graves. Todos os 10 pacientes do grupo que recebeu omalizumabe toleraram o término da fase de indução, enquanto que, no grupo controle (5 pacientes), a VIT teve que ser interrompida permanentemente devido a repetidas reações sistêmicas²⁵.

Recentemente, foram publicadas as diretrizes do *American College of Allergy, Asthma & Immunology* (ACAAI) em que o uso de omalizumabe é recomen-

dado para reduzir o risco de anafilaxia durante a VIT em casos selecionados, especialmente em pacientes com mastocitose²⁶.

Combinação de imunoterapia oral para alimentos (OIT, do inglês oral immunotherapy) e imunobiológicos

A alergia alimentar afeta entre 4% a 8% das crianças e 3% a 4% dos adultos, podendo se manifestar com reações alérgicas graves, como a anafilaxia. Embora a tolerância espontânea possa ocorrer em até 80% dos casos, alguns pacientes evoluem com quadros graves e persistentes²⁷.

A OIT é uma terapia recentemente incorporada à prática clínica, capaz de induzir tolerância em casos persistentes de alergia alimentar, incluindo aqueles com reações anafiláticas, oferecendo uma alternativa potencialmente mais segura em comparação às dietas de exclusão. No entanto, estudo de revisão sistemática com metanálise concluiu que a OIT, apesar de eficaz e segura, aumenta consideravelmente o risco de reações anafiláticas²⁸. Assim, abordagens mais seguras, como o uso de imunobiológicos como adjuvantes, têm sido estudadas.

Um estudo piloto investigou os benefícios do uso de omalizumabe em associação à OIT em 13 pacientes com alergia a amendoim IgE-mediada com alto risco para reações anafiláticas. Os resultados indicaram os benefícios da associação do omalizumabe à OIT, principalmente com relação à possibilidade de atingir a dose de manutenção em um maior percentual de pacientes²⁹.

Wood e cols. conduziram o primeiro estudo duplo-cego controlado e randomizado avaliando a associação de omalizumabe com imunoterapia oral para leite de vaca. Após 32 meses, foi demonstrada tolerância mantida ao alimento em 48% do grupo em uso de OIT + omalizumabe *versus* 35% no grupo em uso somente de OIT, sem diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,42$). Contudo, houve diferença significativa com relação à taxa de eventos adversos requerendo tratamento, sendo observadas taxas de ocorrência de 2,1% no grupo OIT + omalizumabe e 16,1% no grupo de OIT isolada ($p = 0,0005$)³⁰. Esses dados confirmam o papel do omalizumabe em aumentar a segurança da OIT.

Um estudo de fase 2 investigou os benefícios do uso combinado do omalizumabe com OIT em pacientes com múltiplas alergias alimentares. O desfecho primário estabelecido foi a proporção de participantes

que passaram em testes de provocação duplo-cegos controlados com placebo para pelo menos dois dos alimentos causadores de alergia, utilizados na OIT. No grupo em uso da combinação OIT e omalizumabe houve uma maior proporção de pacientes atingindo o desfecho primário (83%) quando comparado ao grupo OIT + placebo (33%) [$p = 0,004$]. Não ocorreu nenhum evento adverso grave ao longo do estudo e não foram observadas diferenças estatísticas significantes em relação à taxa global de eventos adversos entre os dois braços do estudo. Os autores concluíram que em pacientes alérgicos a múltiplos alimentos, o omalizumabe foi capaz de melhorar a eficácia da imunoterapia oral multialimentar, permitindo uma dessensibilização rápida e segura³¹.

Em fevereiro de 2024, o omalizumabe foi aprovado pela FDA para o tratamento de alergia alimentar, com base em dados do ensaio clínico de Fase 3 “Omalizumabe como monoterapia e como terapia adjuvante em crianças e adultos com múltiplas alergias alimentares (OItMATCH)”, no qual foi avaliada a eficácia desse imunobiológico em pacientes com alergia a amendoim, associada à alergia a pelo menos dois outros alérgenos alimentares^{7,32}. Esse estudo envolveu três estágios, mas somente os resultados do estágio 1 – omalizumabe *versus* placebo foram publicados até o presente momento. Nessa etapa do estudo, foram avaliados 177 pacientes, na faixa etária de 1 a 17 anos, sendo 118 participantes no grupo omalizumabe e 59 no grupo placebo, sendo estabelecido como desfecho primário a ingestão de pelo menos 600 mg de amendoim sem sintomas que limitassem essa dose. Foi observado que no grupo omalizumabe 67% dos pacientes atingiram o desfecho primário, enquanto apenas 4% do grupo placebo alcançaram o mesmo resultado³³.

Outros ensaios clínicos estão em andamento e devem demonstrar com maior nível de evidências os benefícios de omalizumabe como adjuvante na OIT com relação à eficácia e à segurança. Na Tabela 2 estão sumarizados os principais estudos investigando o papel adjuvante do omalizumabe na OIT²⁹⁻³³.

Uso combinado de biológicos

Uso combinado de biológicos em doenças alérgicas

As indicações para terapia biológica de doenças alérgicas estão em expansão. À medida que isso ocorre, os pacientes podem se beneficiar de diferentes

Tabela 2

Sumário de evidências sobre o uso do omalizumabe como adjuvante na imunoterapia oral para alimentos

Estudo	Pacientes	Desenho do estudo	Desfechos / Resultados
Estudo Piloto (Schneider et al., 2013)	N = 13 8 a 16 anos. Alto risco para reações anafiláticas com amendoim. Nível médio de IgE específico para amendoim = 229 kU /L; nível médio de IgE sérica total = 621 kU/L	OMZ antes (12 semanas) e durante a OIT (8 semanas) A partir da 21ª semana, suspensão do OMZ e manutenção da OIT (manutenção)	Primário: Dose de manutenção – 4 g Resultados: – 92% dos pacientes toleraram a dose de manutenção em 8 semanas. – Pacientes (n) com reações à OIT durante a indução: Ausência de reação – 3 Grau 1 – 9 Grau 2 – 2 Grau 3 – 0 – Pacientes sem reação no TPO na 32ª semana – 85% – Pacientes (n) com reações à OIT durante a manutenção: Ausência de reação – 6 Grau 1 – 5 Grau 2 – 4 Grau 3 – 2
ERDCCP (Wood et al. 2016)	N = 48 Leite de vaca	OIT+ OMZ OIT+ placebo 32 meses	Primários Tolerância mantida: OIT + OMZ – 48% OIT + placebo – 35% (p=0,42; NS) Taxa de eventos adversos requerendo tratamento: OIT + OMZ – 2,1% OIT + placebo – 16,1% (p = 0,0005)
ERDCCP (Andorf, 2018)	N = 48 Idade: 4 a 15 anos. 2 a 5 alergias alimentares	OIT + OMZ (N = 36) 12 semanas. OIT + placebo (N = 12) Estudo por 36 semanas	Primário: Dose de manutenção de 2 g para cada um de dois alimentos utilizados na OIT. Resultados: OIT + OMZ: 83% OIT + placebo: 33% (p=0,004) Sem diferenças estatísticas significantes com relação à taxa global de eventos adversos
Estudo clínico Fase 3 OUtMATCH (Wood et al., 2022) ((Wood et al., 2024)	N = 177 1 a 55 anos, alérgicos a amendoim e pelo menos dois outros alimentos (leite, ovo, trigo, castanha de caju, avelã e noz)	Estágio 1: OMZ vs. placebo. Estágio 2: OMZ monoterapia vs. OIT multialérgenos + OMZ. Estágio 3: resultados de longo prazo (12 a 36 meses) incluindo a introdução de alimentos para induzir ou manter a dessensibilização	Primário: Ingestão > 600 mg de amendoim sem sintomas limitantes. Secundário: – Ingestão de > 1.000 mg de outro alérgeno alimentar sem sintomas limitantes. – Avaliação de eventos adversos. Resultados: Estágio 1: Grupo OMZ – 67% Grupo placebo – 4% (p < 0,001)

ERDCCP: estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; OIT: imunoterapia oral; NS: não significativo; OMZ: omalizumabe; OUtMATCH: *Omalizumab as Monotherapy and as Adjunct Therapy to Multiallergen OIT in Children and Adults with Food Allergy*; TPO: teste de provocação oral.

produtos para uma mesma condição como a asma grave, ou para condições distintas, como por exemplo, urticária crônica espontânea (UCE) concomitante à dermatite atópica (DA), esofagite eosinofílica ou asma não alérgica.

Apesar de vários relatos de casos isolados, os estudos de séries de casos investigando essa abordagem são limitados. Apenas um ensaio clínico recente investigou o tratamento da asma com o uso combinado de dupilumabe (anti-IL-4R) e itepekimabe (anti-IL-33), e não identificou um maior risco de efeitos adversos ou mesmo eficácia adicional³⁴⁻³⁸.

Uma série de casos descreveu 25 pacientes tratados com uma variedade de combinações de biológicos, 15 dos quais estavam em uso de uma combinação de biológicos aprovados para asma (anti-IL-5 + Anti-IgE, Anti-IgE + anti-IL-4/IL-13 e anti-IL-5 + anti-IL-4/IL-13). A duração da terapia combinada, nesse estudo, variou de 3 a 49 meses, e não houve relatos de efeitos adversos que limitassem o tratamento³⁹.

Recentemente, Pitlick & Pongdee, em uma série de casos, descreveram 25 pacientes que estavam utilizando uma combinação de biológicos que incluíam: omalizumabe + mepolizumabe, omalizumabe + dupilumabe, omalizumabe + benralizumabe, mepolizumabe + dupilumabe, e omalizumabe + mepolizumabe + dupilumabe. A duração média do tratamento com uma combinação de biológicos foi de 17,5 meses (intervalo de 1 a 60 meses). Nenhum paciente apresentou anafilaxia ou outra reação alérgica em qualquer momento durante o uso de múltiplos biológicos. Não houve relato de malignidades, insuficiência renal ou hepática, pneumonia ou disfunção imunológica após a terapia combinada, e nenhuma paciente engravidou durante a terapia⁴⁰.

Outras publicações descreveram pacientes com asma grave ou aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) tratados com omalizumabe associado à mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe. Foram identificados quatro pacientes utilizando terapias combinadas anti-IgE e anti-IL5 após falha na terapia com monoclonal único. Três atenderam aos critérios diagnósticos para ABPA. Os autores concluem que a terapia combinada anti-IgE e anti-IL5 deve ser considerada em pacientes com asma grave ou ABPA que continuam a necessitar de corticoides sistêmicos ou apresentam exacerbações frequentes, apesar da única terapia biológica⁴¹.

Yang e cols. realizaram um estudo em pacientes com dermatite atópica em que aqueles com doença

refratária ou resposta insuficiente ao dupilumabe foram divididos em grupos para receber tratamento combinado com inibidores da JAK (iJAK) ou imunossuppressores. Os autores concluíram que a associação dupilumabe + iJAK foi significativamente efetiva, sem a ocorrência de efeitos adversos significativos⁴².

Apesar do pequeno número de publicações sobre o tema, os dados existentes fornecem segurança preliminar para que médicos que tratam pacientes com doenças alérgicas graves considerem o tratamento combinado de biológicos e pequenas moléculas. Entretanto, estudos longitudinais prospectivos são necessários para determinar a eficácia e definir qual é a população ideal de pacientes que poderá se beneficiar dessa terapia combinada.

Uso combinado de biológicos em doenças alérgicas e inflamatórias/autoimunes

O uso combinado de medicamentos no tratamento de doenças alérgicas, inflamatórias e autoimunes tem se mostrado uma abordagem eficaz e promissora para a prática clínica, dado que essas condições muitas vezes compartilham mecanismos patogênicos subjacentes, como mecanismos de hipersensibilidade e vias inflamatórias.

O manejo combinado de doenças alérgicas e desordens inflamatórias/autoimunes requer uma abordagem colaborativa, envolvendo múltiplas especialidades médicas. A integração de terapias tradicionais com inovações terapêuticas, como agentes biológicos, tem melhorado significativamente os resultados de muitos pacientes que apresentam diferentes doenças imunomediadas.

É essencial a elaboração de um plano de tratamento personalizado, com o envolvimento de equipe multidisciplinar (alergista e imunologista, dermatologista, reumatologista, gastroenterologista, etc.); bem como o monitoramento cuidadoso ao longo do tratamento, em função do potencial aumento do risco de infecções e outros eventos adversos. Igualmente importante é a avaliação da eficácia sustentada das terapias concomitantes, considerando os custos elevados das terapias biológicas.

A associação de doenças com participação da inflamação tipo 2 e condições como psoríase, artrite psoriática, artrite reumatoide, lúpus e doença inflamatória intestinal pode representar um desafio terapêutico. Embora seja raro, alguns pacientes apresentam duas dessas doenças inflamatórias sistêmicas simultaneamente. Para estes pacientes,

a terapia combinada com medicamentos biológicos pode oferecer uma solução.

São raros os relatos na literatura sobre o uso concomitante do omalizumabe com outros medicamentos biológicos. Um relato de caso descreveu um paciente tratado com guselkumabe (anti-IL-23 α) para psoríase e omalizumabe para UCE durante 21 meses, sem nenhum efeito adverso relevante ou interações medicamentosas⁴³. Outro relato documentou um paciente que desenvolveu UCE durante o uso de adalimumabe para artrite psoriática e utilizou omalizumabe concomitantemente por 24 semanas. Nesse paciente, o omalizumabe foi interrompido devido ao controle completo da UCE após 24 semanas⁴⁴. Recentemente, um estudo avaliou o uso combinado de omalizumabe com outros quatro diferentes biológicos indicados para tratamento de psoríase ou hidradenite supurativa (adalimumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe) em 31 pacientes. Não foram observados eventos adversos graves em relação a essas combinações, apenas 1 paciente apresentou diarreia após 9 meses do uso da combinação omalizumabe + secuquinumabe, que se resolveu após a interrupção do secuquinumabe⁴⁵.

Um estudo recentemente publicado descreveu, em 12 pacientes com dermatite atópica, a associação de um inibidor do eixo Th2 (dupilumabe ou tralokinumabe) com um inibidor do eixo IL-23/Th17 (guselkumabe, risankizumabe ou tildrakizumabe), ou inibidores de IL-12/IL-23 (ustequinumabe) para o tratamento de psoríase (oito pacientes), artrite psoriática (quatro pacientes) e doença inflamatória intestinal (cinco pacientes). A duração média da terapia combinada foi de 560 dias. Entre os participantes, 75% (n = 9) mostrou melhora clínica da dermatite atópica. Nos demais casos, um paciente não apresentou resposta ao tratamento, outro apresentou piora da artrite após o início do dupilumabe, e um terceiro evoluiu com perda da resposta após boa resposta inicial. A maioria dos pacientes recebeu terapia combinada prescrita para tratar simultaneamente psoríase/ artrite psoriática e dermatite atópica (n = 8). Os eventos adversos observados foram irritação ocular e conjuntivite em 17% (n = 2) dos pacientes⁴⁶.

Remissão

A remissão é um termo utilizado na área da saúde para descrever a redução ou ausência dos sintomas/sinais de uma doença, associada à redução/supressão de mecanismos patológicos subjacentes. Quando

um paciente está em remissão, os sinais e sintomas de sua doença estão controlados ou ausentes, e ele está em um estado de saúde estável. A remissão não necessariamente significa cura, mas sim que a doença não se encontra em atividade. Portanto, a remissão da doença é definida como um estado ou período com baixa ou nenhuma atividade da doença, podendo ocorrer de forma espontânea ou ser alcançada por meio de tratamento⁴⁷.

O conceito de remissão vem sendo utilizado há muito tempo em determinadas malignidades, em especial as hematopoiéticas, nas quais o tratamento pode induzir a remissão total da doença, mesmo após a suspensão do mesmo, à semelhança de doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn e retocolite ulcerativa, em que o tratamento pode alcançar e manter um estado de remissão⁴⁸.

Com o advento de novas terapias-alvo com potencial modificador de doença para o tratamento da asma nas duas últimas décadas, o termo remissão tem sido sugerido como um objetivo a ser alcançado, além dos objetivos habituais de controle de sintomas e redução de risco futuro^{47,49}.

A remissão, definida como controle completo dos sintomas e biomarcadores da doença é um objetivo terapêutico emergente no manejo de várias condições crônicas. A aplicação recente desse conceito no manejo das doenças inflamatórias das vias aéreas promoveu o conceito de remissão clínica, usando uma abordagem de “tratar ao alvo” (*treat-to-target*) ou tratamento direcionado^{50,51}.

Remissão na asma

Alguns pacientes com asma podem se tornar assintomáticos espontaneamente e entrar em um estado prolongado livre de sintomas, mantendo ou não o processo fisiopatológico subjacente. Embora a remissão espontânea na asma na população pediátrica seja um fenômeno relativamente comum, a remissão em adultos com asma é menos frequente e a sua ocorrência, com o tratamento, é um conceito relativamente novo e em discussão^{48,52,53}.

O uso de imunobiológicos que atuam em diferentes pontos da imunopatogênese da asma, assim como os macrolídeos em casos selecionados de asma grave, trouxeram a possibilidade de indução de remissão da doença. Devido à grande variabilidade de expressões fenotípicas da asma, sua remissão pode ser interpretada em diferentes contextos clínicos: re-

missão espontânea sem tratamento, como parte da história natural da doença; remissão durante o tratamento; remissão durante e persistindo mesmo após a interrupção do tratamento; e remissão com relapso da doença, que pode ocorrer em qualquer um dos cenários anteriores. A Figura 2 ilustra as diferentes possibilidades evolutivas da asma⁵⁴.

Estudos anteriores utilizaram uma ampla gama de critérios para definir remissão, considerando períodos livres de sintomas que variaram de 6 meses a 3 anos, sendo a média geralmente de 1 ano. A duração mínima de 12 meses parece ser razoável, pois engloba a sazonalidade da atividade da doença. A taxa de remissão variou de 20 a 70% na asma de início precoce e variou de 2% a 17% para asma de início na idade adulta, atingindo até 29,7% para adultos com asma incluídos nos estudos, independentemente da idade de início da doença. Os fatores associados a remissão foram: menor gravidade da doença, melhor função pulmonar, idade mais jovem, início da asma em idade mais precoce, menor duração da doença, menor hiper-responsividade brônquica (HRB), menor número de comorbidades, e ausência ou suspensão do tabagismo⁵³. Em uma coorte da Tasmânia com mais de oito mil participantes, a HRB e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor- α*) aumentado no sangue durante a remissão espontânea foram associados a um risco aumentado de recidiva da asma⁵².

Em 2020, uma Força Tarefa de especialistas propôs, pela primeira vez, critérios para definir a remissão na asma (Figura 2). Esses critérios foram divididos em remissão clínica e remissão completa, ambas podendo ocorrer com e sem tratamento⁴⁷.

Ainda não está bem definido qual o melhor instrumento para avaliação de sintomas de asma a ser utilizado para definir a remissão, visto que o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) e o *Asthma Control Test* (ACT) foram validados para a avaliação do controle de sintomas em indivíduos sintomáticos, e não para indivíduos em remissão. Sugere-se usar *cut-offs* de ACQ < 0,75 ou ACT $\geq$ 20, mas há diferentes limites usados nos estudos, variando de 0 a 1 para o ACQ e de 20 a 25 para o ACT. Por ora, essa variação de critérios permanecerá enquanto não houver um instrumento específico validado para esse objetivo (Tabela 3).

Alguns autores propõem incluir a ausência de uso de beta-agonistas para alívio de sintomas como critério para a remissão clínica. Para a remissão completa, sugerem a definição de limiares específicos de biomarcadores que indiquem a resolução da inflamação, tais como: eosinófilos sanguíneos < 300/mm³, eosinófilos no escarro < 3%, e FeNO < 40 partes por bilhão (ppb)⁴⁸. Esses biomarcadores são relevantes apenas para a asma com padrão de inflamação tipo 2, enquanto que para a asma não tipo 2 ainda não existem marcadores definidos para remissão completa, sendo a redução da hiper-responsividade

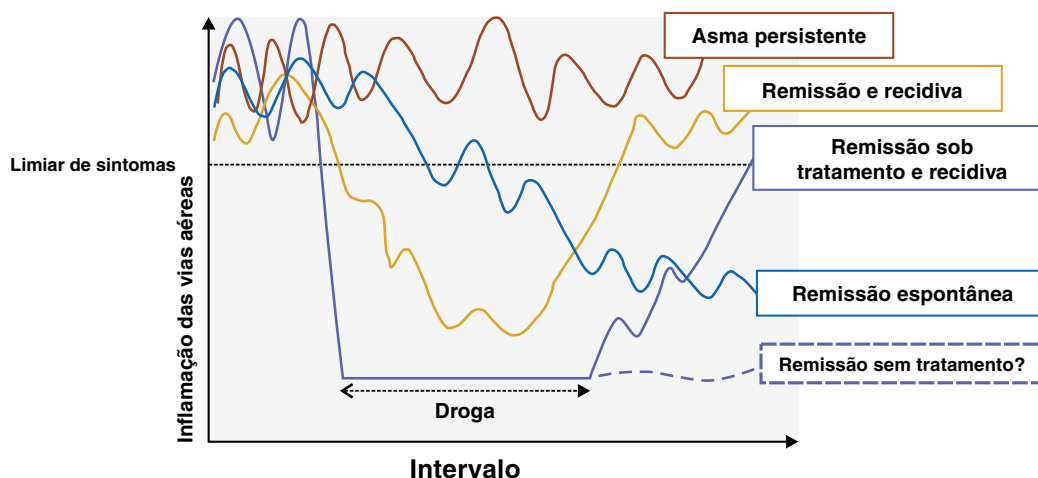


Figura 2

Evoluções possíveis da asma sem e com tratamento

Fonte: Cohn J.⁵⁴

Tabela 3

Critérios da ACAAI/AAAAI/ATS para remissão em tratamento

1. SEM exacerbações que requerem consulta médica, atendimento de emergência, hospitalização e/ou corticosteroide sistêmico para asma (oral ou injetável)
2. SEM falta ao trabalho ou escola durante um período de 12 meses devido a sintomas relacionados à asma
3. Resultados estáveis e otimizados da função pulmonar em todas as ocasiões, quando medidos durante um período de 12 meses, com ≥ 2 medições durante o ano
4. Uso continuado de terapias de controle (ICS, ICS/LABA, antagonista do receptor de leucotrieno) SOMENTE em dose baixa-média de ICS ou menos, conforme definido pela estratégia GINA mais recente
5. ACT > 20 , AirQ < 2 e ACQ $< 0,75$ em todas as ocasiões medidas no período anterior de 12 meses, com ≥ 2 medições durante o ano
6. Sintomas que requerem terapia de alívio (SABA, ICS-SABA, ICS-LABA) não mais do que uma vez por mês

ICS: corticoide inalado; LABA: beta-agonista de longa ação; GINA: *Global Initiative in Asthma*; ACT: teste de controle da asma; AirQ: questionário de risco e comprometimento da asma; ACQ: questionário de controle da asma; SABA: beta-agonista de curta ação.

Fonte: Blaiss M et al.⁵⁴

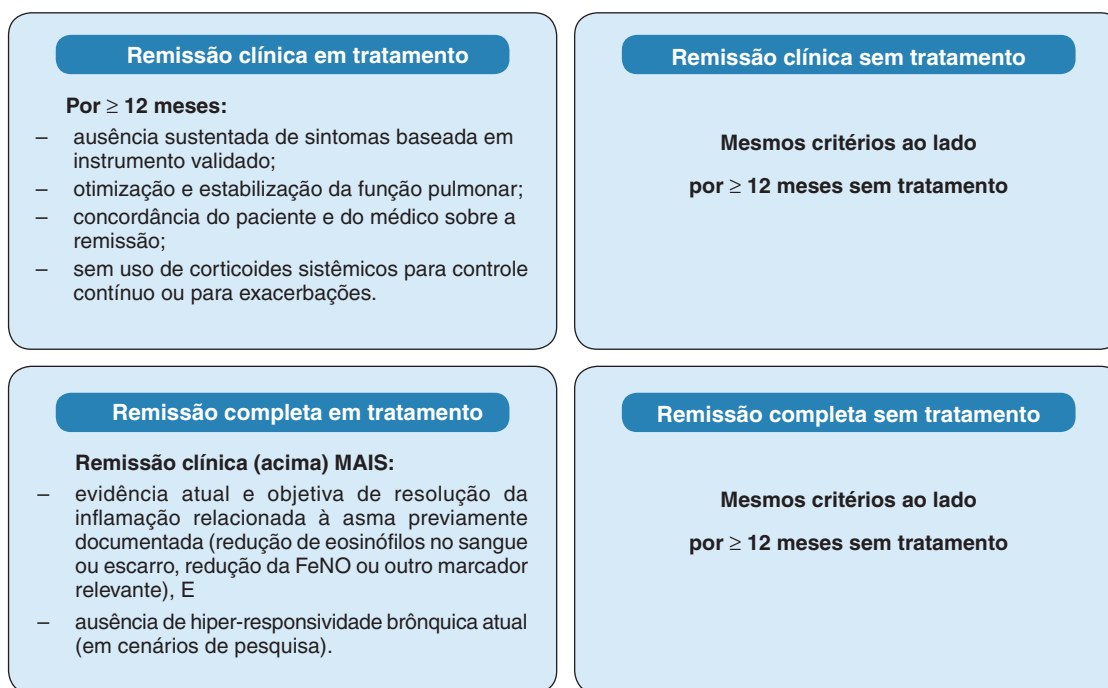
brônquica um possível parâmetro mensurável para este fenótipo inflamatório.

Em 2023, um consenso de especialistas da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* e do *American College of Allergy, Asthma and Immunology* a (respectivamente, AAAAI e ACAAI), em conjunto com especialistas da *American Thoracic Society* (ATS) propôs uma definição inicial com seis critérios para remissão da asma em tratamento (Figura 3). Todos os critérios devem ser atendidos durante um período mínimo de 12 meses e podem ser aplicados aos pacientes que recebem terapia com biológicos para asma⁵⁵. A aplicação desses critérios requer o uso de três ferramentas diferentes para avaliação de risco e controle da doença, o que não é habitual em nosso meio. Além disso, admite-se o uso de medicação de alívio até uma vez por mês, o que é questionável, pois não atenderia a um critério estrito de remissão de doença.

Recentemente, diferentes estudos de mundo real foram publicados avaliando a resposta aos imunobiológicos na asma. Sposato e cols., ao definirem remissão clínica como o controle dos sintomas de asma (ACT ≥ 20), ausência de exacerbações, interrupção do uso de corticoide oral e um VEF₁% $\geq 80\%$, observaram essa condição em 21,8%, 23,6%, 35,8%

e 23,5% dos pacientes tratados, respectivamente com omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe⁵⁶.

Pacientes tratados com omalizumabe, com idade avançada, índice de massa corporal (IMC) mais elevado, idade tardia de início da asma, presença de sinusite/polipose nasal, hipertensão/presença de cardiopatia crônica e um maior número de exacerbações estiveram associados à falha em atingir a remissão da asma. Pior função pulmonar e maior número de exacerbações estiveram associadas à falha de alcançar remissão clínica com mepolizumabe, e maior IMC e a presença de rinite estiveram associados à falha em atingir remissão nos pacientes que usaram benralizumabe. Maiores níveis da FeNO estiveram associados à remissão com mepolizumabe e benralizumabe. O número reduzido de pacientes em uso de dupilumabe nesse estudo permitiu evidenciar diferenças significativas em relação a esses fatores. No registro de asma grave da Alemanha, que incluiu 443 pacientes adultos em tratamento, dos quais 210 utilizavam imunobiológicos, observou-se que 58% foram tratados com medicamentos direcionados à via da IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe, reslizumabe), 15,7% com omalizumabe e 26,6% com dupilumabe. A remissão clínica, definida como controle adequado de

**Figura 3**

Critérios propostos para remissão na asma

FeNO = fração exalada de óxido nítrico.

Fonte: Menzies-Gow A, et al.⁴⁷

sintomas ($ACT \geq 20$), ausência de uso de corticoides sistêmicos e ausência de exacerbações por 12 meses ou mais, foi atingida por 17,2% dos pacientes tratados sem biológicos e por 37,6% daqueles em tratamento com biológicos⁵⁷.

Em conclusão, com o advento de terapias com potencial modificador de doença, ainda que limitadas ao aspecto inflamatório da asma e não às alterações estruturais associadas ao remodelamento brônquico, a remissão na asma passou a ser um objetivo possível do tratamento, além do simples controle de sintomas e estabilização funcional. São necessários mais estudos envolvendo o uso dos imunobiológicos e da azitromicina na asma grave, com maior número de pacientes, para o estabelecimento de critérios uniformizados de remissão clínica, funcional e completa. Adicionalmente, é fundamental avaliar o potencial real dessas terapias na busca da remissão, identificar quais os fatores ou características tratáveis indicam a maior probabilidade de sucesso com diferentes medicamentos, assim como determinar os fatores de risco de recidiva após ser atingida a remissão.

Remissão na Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais

A remissão na Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais (RSCcPN) é definida como o controle sustentado por ≥ 12 meses, associado à ausência de doença ativa, preferencialmente avaliada por endoscopia nasal. A remissão pode ser atingida com ou sem tratamento, na ausência do uso de corticosteroides sistêmicos e cirurgia (nos últimos 12 meses). Em um estado de remissão, os pacientes não apresentam exacerbações e, portanto, não precisam de corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia de resgate para os pólipos nasais⁵⁸.

Um consenso canadense propôs, anteriormente, a combinação da avaliação dos sintomas e da endoscopia nasal para definir o sucesso após a cirurgia endoscópica nasal, com resultados considerados “ótimos” quando ocorresse ausência de sintomas combinada à aparência normal da mucosa sinusal na endoscopia nasal⁵⁹.

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) com biológicos em pacientes com RSCcPN, embora não

tivessem como objetivo a remissão, forneceram algumas ideias sobre conceitos e ferramentas que poderiam ser úteis para defini-la. Os ECRs (por exemplo: benralizumabe no OSTRO; dupilumabe no SINUS-24 e SINUS-52; mepolizumabe no SYNAPSE e omalizumabe no POLYP-1 e POLYP-2) usaram vários desfechos para definir resposta clínica. Todos esses estudos adotaram como objetivo primário a mudança do escore de pólipos nasal (NPS) inicial combinado à redução da gravidade da congestão nasal (NCS) ou da Escala Visual Analógica (EVA) de obstrução nasal. Os objetivos secundários incluíram melhora nos sintomas, qualidade de vida, medida pelo SNOT-22, pontuação do Lund-Mackay pela tomografia computadorizada (TC), pico inspiratório nasal e a necessidade de cirurgia ou terapia sistêmica⁶⁰⁻⁶⁴.

O consenso de especialistas EPOS2020/EUFOREA considerou para a definição de remissão não somente o relato do paciente sobre o controle dos sintomas, mas também a avaliação do médico. Por esse motivo, a ausência de sinais de doença ativa, preferencialmente avaliados por endoscopia nasal, é considerado um objetivo importante a ser alcançado. A presença de secreções nasais, edema, degeneração polipoide e pólipos nasais podem ser considerados sinais de doença ativa, embora sejam necessárias mais pesquisas nessa área, em particular para identificar sinais específicos que podem prever a perda de controle da RSCcPN⁵⁸.

Além da definição de remissão na RSCcPN, o termo “cura” tem sido proposto quando a remissão é sustentada, sem tratamento, por pelo menos 5 anos⁵⁸. Enfim, mais pesquisas, incluindo a identificação de biomarcadores específicos, são necessárias para discriminar a polipose nasal ativa da inativa.

Remissão na dermatite atópica

A história natural da dermatite atópica (DA) compreende diferentes trajetórias, podendo ser subdividida nos seguintes padrões principais: (1) início precoce transitório, (2) início precoce persistente e (3) início tardio persistente. A remissão pode ocorrer espontaneamente, principalmente em pacientes pediátricos. A análise da coorte GUSTO (do inglês, *Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes*), envolvendo o seguimento de 1.152 pacientes dos três meses de vida aos oito anos, avaliou a prevalência e história natural da DA estimando ser de 43% dos pacientes pediátricos a frequência do fenótipo com início precoce transitório⁶⁵.

Ainda não existe uma proposta estabelecida de definição de remissão da DA em tratamento ou após suspensão do tratamento com biológicos, e os dados disponíveis são oriundos, em sua maioria, de estudos de extensão. Blauvelt e cols. investigaram a taxa de remissão clínica em tratamento e após a suspensão do tratamento com dupilumabe em adolescentes, em estudo de extensão de 52 semanas, incluindo 102 pacientes, e utilizaram como critério de remissão clínica a pele sem lesões ou quase sem lesões por 12 semanas. Foi observado que na faixa etária de 12 a 17 anos, 29,4% dos pacientes atingiram remissão sustentada em terapia e tiveram a medicação suspensa. Dentre estes, 43,3% mantiveram a remissão sem terapia e 56,7% tiveram que reiniciar o dupilumabe, ao longo de um acompanhamento com mediana de duração de 18 semanas⁶⁶.

Um estudo avaliando a taxa de remissão clínica da DA em 254 pacientes de 6 a 11 anos ao longo de 52 semanas, utilizando critério de remissão clínica similar ao descrito acima, documentou que 28,7% atingiram a remissão sustentada em tratamento com o dupilumabe e, dentre estes, 60,3% mantiveram a remissão clínica após a suspensão do tratamento por um período com mediana de 15,7 semanas⁶⁷. Esses dados apontam para a maior possibilidade de remissão sustentada após a interrupção do tratamento em crianças quando comparadas aos adolescentes. Em ambos os estudos, o período utilizado para a definição de remissão clínica foi de 12 semanas, que é muito curto, especialmente considerando que a DA evolui com a alternância de períodos de melhora e exacerbação na maioria dos pacientes. Além disso, o período de observação para a remissão clínica após a interrupção do tratamento, variável entre 15 e 18 semanas, também não parece adequado para inferir a taxa de remissão sem tratamento.

Miyamoto e cols. conduziram um estudo avaliando a taxa de remissão clínica mantida em 109 pacientes adolescentes e adultos com DA após a suspensão do tratamento com dupilumabe. Foi utilizado como critério de remissão doença controlada por seis meses em uso de terapia tópica proativa, sendo documentada taxa de 20% de remissão clínica mantida por um tempo médio de 40 semanas. Foi observado que os níveis de dupilumabe decresceram lentamente, com eliminação completa em 8 a 10 semanas. Os autores avaliaram comparativamente as características basais dos pacientes com remissão sustentada *versus* os pacientes com recorrência da DA, e o único parâmetro que apresentou diferença

significativa foi a menor faixa etária do grupo com remissão sustentada⁶⁸.

Um estudo de mundo real realizado no Japão investigou a taxa de remissão clínica durante o tratamento com dupilumabe e sua manutenção após a suspensão do biológico em pacientes adultos tratados por até cinco anos. Foram analisados 58 pacientes, dos quais 25 (43%) atingiram um controle significativo da DA em um período mínimo de 12 meses de tratamento e descontinuaram a terapia. Entre estes, 18 (31%) tiveram que retornar ao uso de dupilumabe devido à exacerbação da doença e apenas 7 (12%) mantiveram a remissão clínica após a suspensão do tratamento. Os autores realizaram análise comparativa entre o grupo de pacientes com remissão mantida após a suspensão do dupilumabe e o grupo que necessitou reiniciar o medicamento devido à exacerbação da DA. Observou-se que os pacientes que mantiveram a remissão após a descontinuação do dupilumabe apresentavam, no período pré-tratamento, menores escores no *patient-oriented eczema measure* (POEM) e na escala analógica visual (EVA) do prurido, menores níveis séricos de *thymus and activation-regulated chemokine* (TARC) e maior tempo de tratamento (média de 2 anos) no momento da descontinuação da terapia, quando comparados ao grupo que apresentou exacerbação após a interrupção da terapia biológica (média de 1 ano)⁶⁹.

Os dados disponíveis ainda são preliminares e não permitem conclusões, sendo necessário o estabelecimento de critérios para a definição de remissão clínica na DA. Igualmente importante é a investigação de biomarcadores de atividade inflamatória da doença aplicáveis na resposta ao tratamento e também como preditores de remissão clínica sustentada.

Influência dos biológicos na marcha atópica

O conceito de marcha atópica foi proposto em 2003 considerando o eixo de desregulação imunológica comum às doenças atópicas, o risco de desenvolvimento de alergia respiratória em pacientes com DA e a sequência típica de progressão das manifestações de atopia – dermatite atópica, asma e rinite alérgica⁷⁰. Posteriormente, foi incorporada na marcha atópica a alergia alimentar mediada por IgE, que ocorre frequentemente em seguimento à dermatite atópica⁷¹. Recentemente, foi proposta a inclusão da EoE na marcha atópica, devido à sua forte associação

com as doenças atópicas e a mudança do nome para “marcha alérgica”. A EoE seria, na maioria dos casos, a última manifestação a ocorrer⁷².

A marcha alérgica nem sempre segue o padrão clássico inicialmente proposto e existe a possibilidade de múltiplas trajetórias para o desenvolvimento de duas ou mais manifestações clínicas de atopia sequenciais ou concomitantes, em função da herança genética, influência de fatores ambientais desde a vida intrauterina e condições socioeconômicas, conforme apresentado na Figura 4⁷³. Embora possam existir diferentes trajetórias, na maioria dos casos, a DA é a primeira manifestação. Foi postulado que a inflamação tipo 2 e as alterações de barreira cutânea presentes nos pacientes com DA favoreçam a sensibilização cutânea aos alérgenos alimentares e inaláveis⁷⁴.

O racional para o uso dos biológicos no tratamento de doenças alérgicas visa, entre outros benefícios, prevenir o desenvolvimento de comorbidades atópicas. Esse efeito é explicado pela atuação dos biológicos em diversos pontos da inflamação tipo 2, incluindo a redução da produção de alarminas em resposta aos estímulos ambientais (tezepelumabe), redução da sensibilização IgE específica para alimentos e aeroalérgenos (dupilumabe) e a restauração da barreira cutânea na DA (dupilumabe)⁷⁵⁻⁷⁷.

Considerando que, na quase totalidade dos casos, a primeira manifestação de atopia é a DA e que o dupilumabe está licenciado a partir de seis meses de vida com eficácia comprovada em várias comorbidades atópicas, esse biológico seria, teoricamente, o de maior potencial para interferir com a marcha alérgica.

Um estudo de coorte populacional retrospectivo (*TriNet Collaborative Network US*) investigou a redução do risco de desenvolvimento de asma e rinite alérgica em pacientes pediátricos (< 18 anos) com DA em uso de dupilumabe, sem alergia respiratória no início da terapia. Participaram 2.190 pacientes no grupo em uso de dupilumabe e 2.192 pacientes no grupo controle em terapia convencional para DA, ao longo de três anos. Foram observadas taxas de redução de 40% para asma e 31% para rinite alérgica no grupo em tratamento com dupilumabe quando comparado ao grupo controle. Além disso, dentre os pacientes que desenvolveram asma e/ou rinite alérgica, foi constatada menor gravidade de sintomas e menor uso de terapia de manutenção e resgate, indicando um papel modificador na gravidade da alergia respiratória⁷⁸.

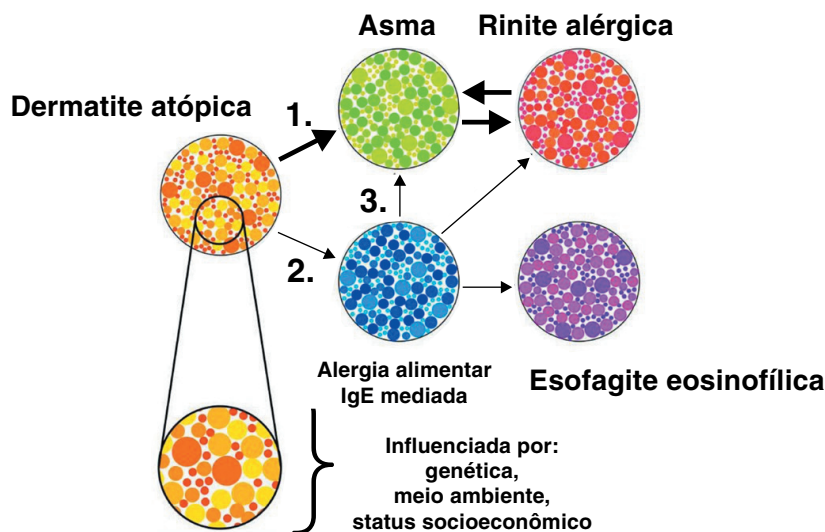


Figura 4
Trajetórias da marcha atópica
Fonte: Gabryszewski SJ & Hill DA⁷³.

Uma metanálise incluindo 12 estudos clínicos e avaliando 3.525 pacientes acima de 12 anos com DA (grupo dupilumabe = 2.296 e grupo controle = 1.229) avaliou o risco de redução do desenvolvimento de novas doenças alérgicas e também o melhor controle de comorbidades atópicas ao longo de 52 semanas. A terapia com dupilumabe reduziu o risco global de incidência de novas doenças alérgicas em 37% dos pacientes. Foi observado também melhor controle das doenças alérgicas concomitantes e redução significativa dos níveis de IgE sérica nos pacientes em tratamento com dupilumabe quando comparados ao grupo controle⁷⁹.

Um estudo prospectivo conduzido na Holanda (*Dutch Bioday Registry*) avaliou o impacto do dupilumabe no controle de comorbidades atópicas em pacientes em tratamento para DA. Nos pacientes com histórico de alergia alimentar foi documentada redução variável entre 70,5% a 82,5% nos níveis de IgE específica para alérgenos alimentares (amendoim, avelã, amêndoa e castanha de caju), e redução de 60% nos sintomas alérgicos após a ingestão acidental desses alimentos. Naqueles pacientes que apresentavam rinite alérgica e/ou asma também foi observada

redução significativa dos níveis de IgE específica para aeroalérgenos, na faixa de 61,3% a 89,1%⁸⁰.

O omalizumabe bloqueia a IgE circulante e a sinalização via receptor de IgE, inibindo a resposta alérgica imediata e tardia e tem a sua eficácia estabelecida na asma. Além disso, atua reduzindo as exacerbações de asma durante a estação viral e aumenta a liberação de interferon- α (IFN- α) em resposta à infecção por rinovírus, o que pode resultar em efeito protetor adicional no risco de desenvolvimento de asma, uma vez que esse agente é um dos principais gatilhos para o desenvolvimento de asma persistente na infância⁸¹. Além disso, o omalizumabe é eficaz na redução do limiar de reatividade clínica a alérgenos alimentares e foi licenciado recentemente pela FDA para o tratamento de pacientes (> 1 ano de idade) com alergia alimentar mediada por IgE a múltiplos alimentos, indicando potencial para a prevenção da alergia alimentar^{7,33}. Atualmente, está em curso o estudo *Prevention of Asthma in High-Risk Kids* (PARK), cujo objetivo é investigar a prevenção do desenvolvimento e redução do risco de gravidade da asma em crianças de 2 a 3 anos de idade, com elevado risco para o desenvolvimento de alergia⁸².

Novos biológicos

Apesar de todos os avanços obtidos com o uso de imunobiológicos em pacientes com doenças alérgicas graves, ainda persistem lacunas e necessidades não atendidas. A heterogeneidade das doenças alérgicas torna difícil a padronização do tratamento para todos os indivíduos. A personalização das terapias, baseada nos fenótipos e endótipos, é essencial para aumentar a eficácia do tratamento. Existem pacientes que não atendem aos critérios de utilização para os biológicos disponíveis, outros que não respondem ou respondem parcialmente à terapia biológica atual, e aqueles com fenótipos mistos, com superposição de vias inflamatórias envolvidas. Além disso, podem ocorrer reações adversas, incluindo o desenvolvimento de anticorpos anti-droga (ADA, do inglês *anti-drug antibody*). O desenvolvimento de terapias inovadoras é essencial e está em constante avanço, à medida que novas pesquisas continuam a lançar luz sobre as vias inflamatórias envolvidas no processo alérgico, potenciais novos alvos terapêuticos são identificados^{6,83-85}.

Dentre os novos biológicos recém-disponibilizados, destaca-se o lebriquizumabe (anti-IL-13) para o tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a grave, com idade ≥ 12 anos, que foi licenciado recentemente em nosso país. O lebriquizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à IL-13 solúvel, impedindo a formação do complexo de sinalização IL-13R α 1/IL-4R α . Os estudos pivotais demonstraram eficácia na avaliação global do investigador (IGA), com percentuais de 43,1% (ADvocate1) e 33,2% (ADvocate2) de pacientes atingindo IGA 0/1 e na resposta ao *Eczema Area and Severity Index* (EASI), com resposta EASI-75 em 58,8% dos pacientes no ADvocate1 e 52,1% no ADvocate 2, em 16 semanas de tratamento. O evento adverso mais comum ($> 5\%$) foi a conjuntivite, observada em 7,4% (ADvocate1) e 7,5% (ADvocate2)⁸⁶.

Com relação aos principais biológicos em investigação, temos novos biológicos para antigos alvos, como anti-IL-5 (depemquimabe) e anti-IL-13 (cendequimabe); e biológicos para novos alvos, como anti-IL-31R (nemolizumabe), anti-IL-33 (etoquimabe, itepequimabe e tozoraquimabe), anti-OX40 (rocatinlimabe, telazorlimabe) e anti-OX40L (amlitelimabe)^{6,83}.

O nemolizumabe antagoniza o receptor de IL-31 (IL-31RA), que é um importante alvo terapêutico e anti-inflamatório na DA. A IL-31 foi identificada como uma das citocinas mais importantes na gênese do prurido e seus níveis séricos correlacionam-se com

a gravidade da DA. O IL-31R está expresso nas terminações nervosas das fibras C, queratinócitos e neurônios no corno dorsal da medula espinhal. Além disso, está envolvida na ruptura da barreira epidérmica na DA, promove o alongamento e a ramificação das fibras nervosas e ativa os neurônios pruriceptivos, que liberam neuropeptídeos. Esses neuropeptídeos aumentam a inflamação local na pele atraindo células Th2. O nemolizumabe foi aprovado para pacientes ≥ 13 anos no Japão. Os ensaios clínicos com nemolizumabe mostraram uma redução de 66% no prurido e 78% do EASI. O principal evento adverso relatado foi a nasofaringite (33,9%). Outros estudos de fase III estão em andamento, além de estudos de fase II em crianças (2-11 anos) com DA moderada a grave⁸⁷.

A via OX40 representa um alvo promissor para a intervenções terapêuticas na dermatite atópica e na asma brônquica. O OX-40, uma molécula coestimuladora, é expressa de forma significativa em células T ativadas em pacientes com essas condições clínicas. A interação do OX40 com o ligante de OX40 (OX40L) leva à diferenciação Th2 e promove a expansão clonal, sobrevivência e produção de células T de memória⁶. Ensaios clínicos em fase II com anticorpos que têm como alvo o OX40, como rocatinlimabe e telazorlimabe, e também com o anticorpo que visa o OX40L, amlitelimabe, mostraram resultados encorajadores em pacientes com dermatite atópica moderada a grave, além de asma brônquica moderada a grave⁸⁸. Esses achados sugerem que a modulação da via OX40 pode oferecer uma estratégia nova e eficaz para o manejo destas condições.

Considerações finais

Os imunobiológicos representam uma das mais significativas inovações no tratamento de doenças alérgicas. Revolucionaram o tratamento de diversas doenças imunoalérgicas, como a asma, a dermatite atópica, a esofagite eosinofílica, a rinosinusite crônica com pólipos nasais e a urticária crônica. A utilização dos imunobiológicos no mundo real consolidou a efetividade e segurança dessa classe de medicamentos na terapia de doenças alérgicas graves e modificou substancialmente a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

Essa modalidade terapêutica está em permanente expansão, buscando oferecer soluções mais eficazes e abrangentes para um número crescente de pacientes com condições imunoalérgicas. Novos desafios foram surgindo, tais como o uso combinado de imuno-

biológicos, o conceito de remissão clínica em terapia biológica, a potencial influência sobre a marcha atópica, as vantagens de associação de biológicos com a imunoterapia específica para alérgenos, bem como a expansão de indicações e ampliação de faixa etária para uso. A condução de ensaios clínicos em crianças é um desafio que necessita ser enfrentado por centros de pesquisa e indústria farmacêutica, para a expansão dos seus benefícios para a população pediátrica. Por outro lado, em algumas doenças alérgicas existe mais de uma opção de biológico, e o desafio é a escolha criteriosa, com base na medicina personalizada e no processo de decisão compartilhada. Além disso, o alto custo da terapia biológica limita o acesso de uma parcela significativa da população, especialmente em países de renda média e baixa.

Continuamente são publicados estudos com a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de novos biológicos. Embora não seja o escopo dessa revisão, além dos imunobiológicos, as pequenas moléculas também representaram um avanço importante no tratamento de dermatite atópica moderada a grave. Atualmente, novas classes de moléculas estão em investigação, como os compostos chamados *nanobody*, um exemplo é o lunsekimig, que é um composto biespecífico, que tem como alvo a inibição de TSLP e IL-13⁸⁹. Felizmente, a ciência está sempre em desenvolvimento e novas opções eficazes e seguras para o tratamento de doenças alérgicas serão disponibilizadas em um futuro próximo. É fundamental que o especialista em Alergia e Imunologia acompanhe e se atualize nos avanços da especialidade.

Referências

- Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1828-34.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Della Cioppa G, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:184-90.
- Morita H, Matsumoto K, Saito H. Biologics for allergic and immunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150:766-77.
- Sarinho FW, Rubini NPM, Costa AJF, Silva ECF, Monteiro FP, Serpa FS, et al. Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas – ASBAI. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(4):339-66.
- Olivieri B, Günaydin FE, Corren J, Senna G, Durham SR. The combination of allergen immunotherapy and biologics for inhalant allergies: Exploring the synergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Jun 17:S1081-1206.
- Eggel A, Pennington LF, Jardertyzk TS. Therapeutic monoclonal antibodies in allergy: Targeting IgE, cytokine, and alarmin pathways. *Immunol Rev*. 2024;00:1-25. doi: 10.1111/imr.13380.
- Xolair®. Bula [Internet]. Disponível em: https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf. Acessado em: 05/11/2024.
- Hoshino M, Akitsu K, Kubota K, Ohtawa J. Efficacy of a house dust mite sublingual immunotherapy tablet as add-on dupilumab in asthma with rhinitis. *Allergol Int*. 2022;71(4):490-7.
- Study in Pediatric Subjects with Peanut Allergy to Evaluate Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy) [Internet]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03682770>. Acessado em: 13/10/2024.
- Clinical Study Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes (COMBINE) [Internet]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03679676>. Acessado em: 13/10/2024.
- Dupixent®. Bula [Internet]. Disponível em: https://www.regeneron.com/downloads/dupixent_fpi.pdf. Acessado em: 05/11/2024.
- Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:339-49.
- Carlucci P, Spataro F, Daddato MF, Paoletti G, Di Bona D. Biologic drugs and allergen immunotherapy: potential allies. *Explor Asthma Allergy*. 2023;1:126-41. doi: 10.37349/ea.2023.00014
- Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Feb;21(1 Pt 2):e160-5.
- Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al.; DUAL study group. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:271-9.
- Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, et al.; DUAL study group. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:427-33.
- Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:134-40.
- Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:383-9.
- Valdesoiro-Navarrete L, Leon ME, Rodríguez M, Indiveri M, Ayats R, Larramona H, et al. Combination therapy of specific aeroallergens immunotherapy and omalizumab, in children with severe asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(2):1-6.;21(1Pt 2):e160-e165.
- Corren J, Saini SS, Gagnon R, Moss MH, Sussman G, Jacobs J, et al. Short-term subcutaneous allergy immunotherapy and dupilumab are well tolerated in allergic rhinitis: a randomized trial. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1045-63.
- Corren J, Larson D, Altman MC, Segnitz RM, Avila PC, Greenberger PA, et al. Effects of combination treatment with tezepelumab and allergen immunotherapy on nasal responses to allergen: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:192-201.
- Paçacı Çetin G, Yılmaz I, Türk M, Arslan B, Bahçecioğlu SN. Venom immunotherapy and difficulties encountered before and during immunotherapy: Double sensitization, systemic reactions, treatment with omalizumab, and high dose VIT. *Türk J Med Sci*. 2022;52(4):1223-34. doi: 10.55730/1300-0144.5427.
- Yılmaz I, Bahçecioğlu SN, Türk M. Combination of omalizumab and bee venom immunotherapy: does it work? *Asia Pac Allergy*. 2018;8(1):e2. doi: 10.5415/apallergy.2018.8e2.
- Ridolo E, Pellicelli I, Kihlgren P, Nizi MC, Pucciarini F, Senna G, et al. Immunotherapy and biologicals for the treatment of allergy to hymenoptera stings. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19:919-25.

25. Stretz E, Oppel EM, Răwer HC, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B, et al. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:1631-9.
26. Golden DBK, Wang J, Wasserman S, Akin C, Campbell RL, Ellis AK, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023; S1081-1206.
27. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Feb 14;20(2):6. doi: 10.1007/s11882-020-0898-7.
28. Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Wasserman S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*. 2019;393:2222-32.
29. Schneider LC, Rachid R, Le Bovidge, Blood E, Mittal M, Umetsu. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1368.
30. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1103-5.
31. Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;3(2):85-94.
32. Wood RA, Chinthrajah RS, Spergel AKR, Babineau DC, Sicherer SH, Kim EH, et al. Protocol design and synopsis: Omalizumab as Monotherapy and as Adjunct Therapy to Multiallergen OIT in Children and Adults with Food Allergy (OUTMATCH). *J Allergy Clin Immunol Global*. 2022;1:225-32.
33. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, Shreffler WG, Kim EH, Jones SM, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med*. 2024;390:889-99.
34. Domingo C, Pomares X, Moron A, Sogo A. Dual monoclonal antibody therapy for a severe asthma patient. *Front Pharmacol*. 2020;11:587621.
35. Eggert L, Chinthrajah RS. Switching and combining biologics in severe asthma: experience from a large academic teaching center. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:A1309.
36. Fox HM, Rotolo SM. Combination anti-IgE and anti-IL5 therapy in a pediatric patient with severe persistent asthma. *J Pediatr Pharmacol Therapeut*. 2021;26(3):306-10.
37. Lommatzsch M, Suhling H, Korn S, Bergmann KC, Schreiber J, Bahmer T, et al. Safety of combining biologics in severe asthma: Asthma-related and unrelated combinations. *Allergy*. 2022;77:2839-43.
38. Ortega G, Tongchinsumb P, Carr T. Combination biologic therapy for severe persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:309-11.
39. Thomes R, Darveaux J. Combination biologic therapy in severe asthma: a case series. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:S91.
40. Pitlick MM, Pongdee T. Combining Biologics Targeting Eosinophils (IL-5/IL-5R), IgE, and IL-4/IL-13 in Allergic and Inflammatory Diseases. *World Allergy Organ J*. 2022;13;15(11):100707.
41. Patel J, Ayars AG, Rampur L, Bronson S, Altman MC. Combination anti-IgE and anti-IL5 therapies in patients with severe persistent asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:AB 234.
42. Yang N, Chen L, Shao J, Jiang F, Liu J, Li Z. Dupilumab with concomitant Janus kinase inhibitor: a novel treatment strategy for atopic dermatitis with poor response to dupilumab. *Br J Dermatol*. 2022;187:828-30.
43. Benko M, Hrvatin Stancic B, Lunder T. Two Track Biologic Therapy for Concurrent Chronic Spontaneous Urticaria and Psoriasis Vulgaris in One Patient. *Actas Dermosifiliogr*. 2022 Nov-Dec;113(10):T995-T996.
44. Diluvio L, Vollono L, Zangrilli A, Manfreda V, Prete MD, Massaro A, et al. Omalizumab and adalimumab: a winning couple. *Immunotherapy*. 2020;12(18):1287-92.
45. Koç Yıldırım S, Erbagcı E, Hapa A. Omalizumab treatment in combination with any other biologics: Is it really a safe duo? *Australas J Dermatol*. 2023;64(2):229-33.
46. Hren MG, Guenin S, Khattri S. Use of dual biologic therapy targeting the Th2 and Th17 axes simultaneously to treat patients with atopic dermatitis and concomitant psoriasis, psoriatic arthritis, or inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Jul;91(1):138-40.
47. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:757-65.
48. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J*. 2022;60:2102583.
49. GINA 2024. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf. Acessado em: 31/08/2024.
50. Jones G, Nash P, Hall S. Advances in rheumatoid arthritis. *Med J Aust*. 2017;206(5):221-4.
51. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
52. Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH, Lowe AJ, Bui DS, Bowatte G, et al. Biomarkers of asthma relapse and lung function decline in adults with spontaneous asthma remission: A population-based cohort study. *Allergy*. 2023;78:957-67.
53. Carpaij AO, Burgess JK, Huib AM, Kerstjens HAM, Nawijn MC, van den Berge M. A review on the pathophysiology of asthma remission. *Pharmacol Ther*. 2019;201:8-24. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.05.002.
54. Cohn J. Can asthma biologics change the course of disease and induce drug-free remission? *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(1):59-61.
55. Blaiss M, Oppenheimer J, Corbett M, Bacharier L, Bernstein J, Carr T, et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131:782-5.
56. Sposato B, Bianchi F, Ricci A, Scalese M. Clinical Asthma Remission Obtained with Biologics in Real Life: Patients' Prevalence and Characteristics. *J Pers Med*. 2023 Jun 20;13(6):1020. doi: 10.3390/jpm13061020.
57. Milger K, Suhling H, Skowasch D, Holtdirk A, Kneidinger N, Behr J, et al. Response to biologics and clinical remission in the adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2701-12. doi: 10.1016/j.jaip.2023.05.047.
58. Fokkens WJ, De Corso E, Backer V, Bernal-Sprekelsen M, Bjerrmer L, von Buchwald C, et al. EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP. *Rhinology*. 2024 Jun 1;62:287-98.
59. Saydy N, Moubayed SP, Bussi eres M, Janjua A, Kilty S, Lavigne F, et al. What is the optimal outcome after endoscopic sinus surgery in the treatment of chronic rhinosinusitis? A consultation of Canadian experts. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;50:36.
60. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1309-17 e12.
61. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): Results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.

62. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1141-53.
63. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595-605.
64. Caminati M, De Corso E, Ottaviano G, Pipolo C, Schiappoli M, Seccia V, et al. Remission in Type 2 inflammatory diseases: current evidence, unmet needs, and suggestions for defining remission in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2024 Jan;24(1):11-23.
65. Suaini NHA, Yap GC, Bui DPT, Loo EXL, Goh AEN, Teoh OH, et al. Atopic dermatitis trajectories to age 8 years in the GUSTO cohort. *Clin Exp Allergy*. 2021 Sep;51(9):1195-206.
66. Blauvelt A, Guttman Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J, et al. Long Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open Label Extension Trial (LIBERTY AD PED OLE). *Am J Dermatol*. 2022;23:365-83.
67. Cork M, Diamant T, Eichenfield LF, Arkwright PD, Chen Z, Thomas RB, et al. Dupilumab safety and efficacy in a phase III open label extension trial in children 6–11 years of age with severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2023;13:2.697-2.719.
68. Miyamoto S, Imai Y, Natsuaki M, Yamanishi K, Kanazawa N. Long-term remission of atopic dermatitis after discontinuation of dupilumab. *Acta Dermatol*. 2022;102: adv00731.
69. Watanabe A, Kamata M, Okada Y, Susuki S, Ito M, Uchida H, et al. Possibility of maintaining remission with topical therapy alone after withdrawal of dupilumab in Japanese patients with atopic dermatitis and their characteristics in the real world. *Exp Dermatol*. 2024;33:e15175.
70. Spergel J, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(Suppl):S118-27.
71. Busse WW. The atopic march: fact or folklore? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):116-8.
72. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis Is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1528-33.
73. Gabryszewski SJ, Hill DA. One march, many paths: Insights into allergic march trajectories. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127:293-300.
74. Canani RB, Caminati M, Caruci L, Eguiluz-Gracia I. Skin, gut, and lung barrier: Physiological interface and target of intervention for preventing and treating allergic diseases. *Allergy*. 2024;79:1485-500.
75. van der Rijst LP, van Royen-Kerkhof A, Pasmans SGMA, Schappin R, de Bruin-Weller MS, de Graaf M. Biologicals for pediatric patients with atopic dermatitis: practical challenges and knowledge gaps. *J Dermatolog Treat*. 2023 Dec;34(1):2254567.
76. Spekhorst LS, van der Rijst LP, Graaf M, van Megen M, Zuithoff NPA, Knultz AC, et al. Dupilumab has a profound effect on specific-IgE levels of several food allergens in atopic dermatitis patients. *Allergy*. 2023;78:875-8.
77. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suarez-Fari M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:155-72.
78. Lin TL, Fan YH, Fan KS, Juan CK, Chen YJ, Wu CY. Reduced atopic march risk in pediatric atopic dermatitis patients prescribed dupilumab versus conventional immunomodulatory therapy: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(3):466-73.
79. Geba GP, Li D, Xu M, Mohammadi K, Attre R, Ardeleanu M, et al. Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:756-66.
80. Van der Rijst LP, Hilbrands MS, Zuithoff NPA, Bruin-Weller MS, Knultz AC, Le TM, et al. Dupilumab induces a significant decrease of food specific immunoglobulin E levels in pediatric atopic dermatitis patients. *Clin Transl Allergy*. 2024;e12381.
81. Spergel JM, DuToit G, Davis CM. Might biologics serve to interrupt the atopic march? *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Mar;151(3):590-4.
82. Phipatanakul W, Mauger DT, Guilbert TW, Bacharier LB, Durrani S, Jackson DJ, et al; PARK Study Team. Preventing asthma in high risk kids (PARK) with omalizumab: Design, rationale, methods, lessons learned and adaptation. *Contemp Clin Trials*. 2021 Jan;100:106228.
83. Atanasio A, Orengo JM, Sleeman MA, Neil Stahl N. Biological Therapy for Allergic Diseases: Peculiarities, Prospects and Challenges. *Front Allergy*. 2022;3:1019255. doi: 10.3389/falgy.2022.1019255.
84. Mingomataj EC, Ibrahim T, Rizvi SA. Biological therapy for allergic diseases: peculiarities, prospects, and challenges. *Front Allergy*. 2024;5:1440549. doi: 10.3389/falgy.2024.1440549.
85. Russo D, Di Filippo P, Di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M. New Indications of biological drugs in allergic and immunological disorders: beyond asthma, urticaria, and atopic dermatitis. *Biomedicines*. 2023;17:11:236. doi: 10.3390/biomedicines11020236.11(2).
86. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Gold LS, Blauvelt A, et al. TwoPhase 3 trials of lebriqzumabe for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2023;388:1080-91.
87. Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*. 2024;79:1501-15.
88. Croft M, Esfandiari E, Chong C, Hsu H, Kabashima K, Kricorian G, et al. OX40 in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-A New Therapeutic Target. *Am J Clin Dermatol*. 2024 May;25(3):447-61.
89. Dieteren A, Bontinck L, Conicx L, Vigan M, Dervaux N, Gassiot M, et al. A first-in-human, single and multiple dose study of lunsekimig, a novel anti-TSLP/anti-IL-13 NANOBODY® compound, in healthy volunteers. *Clin Transl Sci*. 2024;17:e13864.

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

Correspondência:
Sergio Duarte Dortas-Junior
E-mail: sdortasjr@medicina.ufrj.br / sdortasjr@gmail.com

Queda da cobertura vacinal no Brasil: causas, consequências e estratégias de enfrentamento

Decreasing vaccination coverage in Brazil: causes, impacts, and intervention strategies

Denise Salotti Augusto Pizani¹, Márcio Antônio Francisco Dearo¹, Aline Ferreira de Oliveira Pereira¹

RESUMO

O processo de imunização representa uma estratégia altamente efetiva, adotada mundialmente para controle e erradicação de diversas doenças. Entretanto, nos últimos anos, tem sido registrada uma significativa diminuição na taxa de cobertura vacinal no Brasil. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo evidenciar essa queda, abordando suas causas e consequências para a saúde pública, através de uma revisão da literatura. Para tanto, foram utilizadas como fontes: notícias, *sites* governamentais e artigos científicos nacionais e internacionais publicados entre os anos de 2014 e 2025, disponíveis nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e SciELO. Após análise criteriosa, 51 publicações foram selecionadas para embasar a redação deste artigo. Dentre os principais fatores associados à redução da cobertura vacinal, destacam-se a disseminação de informações falsas (*fake news*) e o avanço de movimentos antivacinas. Essas condições favorecem o ressurgimento de doenças anteriormente erradicadas, representando uma ameaça à saúde coletiva. Como resposta a esse cenário, o governo brasileiro tem implementado diversas medidas, como a distribuição de materiais informativos e a intensificação das campanhas de vacinação. Considerando a vacina como um dos principais instrumentos de prevenção em saúde pública e diante da possibilidade de reemergência de doenças como a poliomielite, conclui-se que as estratégias voltadas ao aumento da cobertura vacinal devem ser eficazes tanto na ampliação do acesso quanto na disseminação de informações confiáveis à população.

Descritores: Imunização, vacinação em massa, doenças transmissíveis, vacinas, estratégias de saúde.

Introdução

A vacinação configura-se como uma das principais estratégias de prevenção contra doenças infecciosas, tendo desempenhado papel fundamental no controle

ABSTRACT

Immunization is a highly effective strategy, widely adopted worldwide, for the control and eradication of various diseases. However, in recent years, a significant decline in vaccination coverage has been recorded in Brazil. In this context, the present study aimed to highlight this decline by examining its causes and consequences for public health through a literature review. Sources included news reports, government websites, and national and international scientific articles published between 2014 and 2025, retrieved from the Google Scholar, PubMed, and SciELO databases. After a rigorous selection process, 51 publications were included to support this article. Among the main factors associated with declining vaccination coverage are the spread of misinformation (*fake news*) and the rise of anti-vaccine movements. These factors contribute to the resurgence of previously eradicated diseases, posing a serious threat to public health. In response, the Brazilian government has implemented several measures, including the distribution of educational materials and the intensification of vaccination programs. Considering that vaccination is one of the most important tools for disease prevention in public health, and in view of the possible reemergence of diseases such as poliomyelitis, strategies to increase vaccination coverage must be effective both in expanding access and in disseminating reliable information to the population.

Keywords: Immunization, mass vaccination, communicable diseases, vaccines, health strategies.

e erradicação de diversas patologias, bem como na redução da mortalidade infantil¹. No Brasil, destaca-se o Programa Nacional de Imunização (PNI), reco-

1. Universidade Paulista, Medicina - São José do Rio Pardo, SP, Brasil.

Submetido em: 17/10/2024, aceito em: 28/07/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(2):216-26.

nhecido internacionalmente por sua ampla oferta de vacinas à população e por alcançar, historicamente, elevadas taxas de cobertura vacinal^{2,3}.

Entretanto, nos últimos anos, observou-se uma acentuada redução na adesão à imunização no país, atribuída a múltiplos fatores. Um deles está relacionado ao próprio sucesso das campanhas de vacinação, que levaram ao desaparecimento de muitas doenças, gerando, assim, a falsa percepção de que essas enfermidades não representam mais ameaças^{3,4}. Soma-se a isso o crescimento dos movimentos antivacina no Brasil, impulsionados pela disseminação de informações falsas a respeito da segurança, eficácia e possíveis efeitos adversos associados às vacinas^{3,5}. Ademais, as medidas de distanciamento social adotadas durante a pandemia de COVID-19, aliadas ao receio de contágio, também contribuíram significativamente para a queda nas taxas de vacinação nos anos de 2019 e 2020^{6,7}.

A hesitação vacinal resultou na reintrodução de doenças já controladas, como o sarampo, e representa um risco concreto para o retorno de enfermidades como a poliomielite, que, em sua forma mais grave, pode causar paralisia infantil, sendo a imunização a única forma de prevenção^{8,9}. Assim, embora a vacinação seja essencial para a saúde pública, sua rejeição por parte da população brasileira configura um desafio que ameaça tanto a saúde individual quanto a coletiva, exigindo ações efetivas por meio de políticas públicas^{3,10}.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo evidenciar a queda da cobertura vacinal no Brasil, identificando suas principais causas e consequências para a população, bem como apresentar estratégias implementadas pelo governo com vistas a reverter essa tendência.

Metodologia

O conteúdo desse trabalho foi elaborado com base em notícias sobre imunização, publicadas nos portais institucionais da Fiocruz, UNICEF e de universidades. Adicionalmente, foram utilizados dados atualizados sobre imunização disponíveis em plataformas governamentais, como o DATASUS e Ministério da Saúde. As pesquisas deram ênfase às doenças imunopreveníveis, com destaque para a poliomielite e o sarampo. Para a revisão da literatura, foram consultadas as bases de dados Google Acadêmico, PubMed e SciELO, a fim de localizar artigos publicados entre

os anos de 2014 e 2025, em periódicos nacionais e internacionais de língua inglesa. Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores: “Imunização; Vacinação em Massa; Doenças Transmissíveis; Vacinas; Estratégias de Saúde”; “Immunization”; “Mass Vaccination”; “Communicable Diseases”; “Vaccines”; “Health Strategies”. A busca foi realizada entre os anos de 2022 e 2025, resultando inicialmente em 98 fontes de informação. Após análise criteriosa, 47 foram excluídas por não abordarem especificamente a hesitação vacinal ou por apresentarem conteúdos redundantes, totalizando 51 publicações selecionadas para embasar o presente estudo.

Revisão da literatura e discussão

Em 1973, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Imunização (PNI), com o objetivo de coordenar e organizar as ações de vacinação no Brasil, que até então eram caracterizadas por baixa cobertura e execução de forma descontínua¹¹⁻¹³. Tal programa é responsável por estabelecer normas relacionadas à aquisição, armazenamento e distribuição das vacinas nos âmbitos municipal, estadual e federal. Suas ações são baseadas no calendário vacinal, regulamentado pelo Ministério da Saúde, o qual pode ser alterado conforme as necessidades epidemiológicas do país¹³. A Tabela 1 apresenta o Calendário Nacional de Vacinação para crianças referente ao ano de 2024, conforme diretrizes do Ministério da Saúde. Nela estão inclusos os imunobiológicos prioritários disponibilizados gratuitamente pelo sistema público de saúde no Brasil¹¹.

A taxa de cobertura vacinal representa a proporção de pessoas vacinadas em relação à população-alvo, multiplicada por 100. O PNI faz uso desse indicador para monitorar a evolução da vacinação e verificar o alcance de suas metas, como atingir 95% de cobertura vacinal em todos os municípios e vacinar 100% dos recém-nascidos^{13,14}. Uma das principais estratégias para alcançar esses objetivos são as campanhas de vacinação, realizadas em contextos de pandemias, epidemias, surtos ou com o intuito de manter a erradicação de determinadas doenças imunopreveníveis¹³. A Tabela 2 apresenta as Campanhas de Vacinação referentes a 2024.

A vacinação, além de constituir uma medida de prevenção primária, é uma intervenção eficaz, de baixo custo e que promove mudanças significativas na epidemiologia mundial ao reduzir os impactos causados pelas doenças imunopreveníveis. Ao atingir uma

Tabela 1

Calendário Nacional de Vacinação Infantil 2024 – imunizantes disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS)

Vacina	Doenças-alvo	Idade recomendada
BCG ^a	Tuberculose (meníngea e miliar)	Ao nascer: dose única
Hepatite B recombinante	Hepatite B	Ao nascer
Poliomielite (VIP-inativada)	Poliomielite	1ª dose: 2 meses / 2ª dose: 4 meses / 3ª dose: 6 meses
Poliomielite (VOP - atenuada) ^b	Poliomielite	1º reforço: 15 meses / 2º reforço: 4 anos
Rotavírus Humano (atenuada)	Diarreia por rotavírus	1ª dose: 2 meses / 2ª dose: 4 meses
DTP+Hib+HB (Penta)	Difteria, Tétano, Coqueluche, infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> B, Hepatite B	1ª dose: 2 meses 2ª dose: 4 meses 3ª dose: 6 meses
Pneumocócica 10-valente (VPC 10-conjugada)	Pneumonias, Meningites, Otites, Sinusites pelos sorotipos que compõem a vacina	1ª dose: 2 meses 2ª dose: 4 meses Reforço: 12 meses
Meningocócica C (conjugada)	Meningite meningocócica tipo C	1ª dose: 3 meses Reforço: 12 meses
Vacina COVID-19	Formas graves e óbitos por COVID-19, causada por SARS-CoV-2	1ª dose: 6 meses 2ª dose: 7 meses
Febre Amarela (VFA-atenuada)	Febre Amarela	Dose: 9 meses Reforço: 4anos
Sarampo, Caxumba e Rubéola (SCR-atenuada) (Tríplice Viral)	Sarampo, Caxumba e Rubéola	12 meses
Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela (SCRV-atenuada) (Tetraviral)	Sarampo, Caxumba Rubéola e Varicela	15 meses (2ª dose da Tríplice viral e 1ª de Varicela)
Hepatite A (HA – inativada)	Hepatite A	15 meses
Difteria, Tétano e Pertussis (DTP)	Difteria Tétano e Coqueluche	1º reforço: 15 meses 2º reforço: 4 anos
Difteria e Tétano (dT)	Difteria e Tétano	A partir dos 7 anos
Papilomavírus Humano 6, 11,16 e 18 (HPV4-recombinante)	Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)	9 e 10 anos: dose única (meninos e meninas)
Pneumocócica 23-valente (VPP23-polissacarídica)	Meningites bacterianas, Pneumonias, Sinusite e outros	A partir de 5 anos para os povos indígenas. A 2ª dose deve ser feita 5 anos após a 1ª dose
Varicela (VZ-atenuada)	Varicela (Catapora)	4 anos

^a BCG: Bacilo Calmette-Guérin. ^b A vacina oral contra a Poliomielite (VOP) foi retirada do Calendário Nacional de Vacinação infantil do Ministério da Saúde a partir de outubro de 2024.

Fonte: Ministério da Saúde¹¹.

Tabela 2

Campanhas nacionais de vacinação de 2024

Campanha	Público-alvo
Gripe	Crianças de 6 meses até menores de 6 anos; idosos com 60 anos e mais; gestantes; caminhoneiros; povos indígenas; pessoa com deficiência; professores; trabalhadores da saúde; puérperas; quilombolas; população em situação de rua; pessoas com doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais; trabalhadores portuários; força de segurança, salvamento e forças armadas; trabalhadores de transporte coletivo
Gripe na Região Norte	Acrescenta os seguintes grupos: adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas; população privada de liberdade; funcionários do sistema prisional
COVID-19	Crianças de 6 meses a menores de 5 anos; pessoas com 60 anos ou mais; pessoas com deficiência permanente; pessoas em instituições de longa permanência e seus trabalhadores; pessoas imuno-comprometidas; indígenas vivendo em terra indígena e fora dela; ribeirinhos; quilombolas; gestantes e puérperas; trabalhadores da saúde; pessoas com comorbidades; adolescentes e jovens cumprindo medidas socioeducativas; pessoas em situação de rua
Poliomielite	Crianças menores de 5 anos
Vacinação nas escolas	Crianças e adolescentes menores de 15 anos

Fonte: Ministério da Saúde - Movimento Nacional pela Vacinação⁴¹.

cobertura vacinal de 95%, estabelece-se a chamada “imunidade de rebanho”, garantindo, inclusive, a proteção de pessoas não vacinadas em razão da diminuição da concentração de patógeno circulante^{14,15}. No entanto, apesar dos avanços históricos, as elevadas taxas de imunização alcançadas vêm apresentando queda nos últimos anos, conforme demonstrado na Tabela 3 e Figura 1.

Vários fatores têm contribuído para essa queda nas taxas de imunização. Dentre eles, destacam-se: a disseminação dos movimentos antivacina, a propagação de informações falsas acerca da vacinação, a falsa sensação de segurança proporcionada pelo desaparecimento de doenças, as medidas de distanciamento social adotadas durante a pandemia de COVID-19, o receio de possíveis efeitos adversos pós-vacinação, além de aspectos técnicos, como falhas na logística de distribuição dos imunizantes

e atuação insuficiente das Estratégias de Saúde da Família no processo de vacinação^{3-7,15,16}.

Os movimentos antivacina estão fortemente associados à disseminação de informações falsas, fenômeno que se intensificou com o advento e a expansão das mídias sociais. Um exemplo emblemático de desinformação é o artigo publicado pelo gastroenterologista britânico Andrew Wakefield no periódico *The Lancet*, no qual foi sugerida uma relação entre a vacina tríplice viral e o desenvolvimento de autismo em crianças. Porém, após a identificação de graves falhas no estudo, incluindo conflito de interesses e manipulação de dados, a própria revista retratou-se sobre a publicação. Como consequência, Wakefield teve sua licença médica cassada e o artigo foi oficialmente removido dos arquivos da revista. Desde então, diversos estudos rigorosos não conseguiram comprovar a relação descrita pelo médico^{3,6,16-18}.

Da mesma forma, com o desaparecimento virtual de muitas doenças imunopreveníveis, parte da população passou a questionar os benefícios da vacinação, desenvolvendo uma percepção equivocada de que os raros efeitos adversos promovidos pelas

vacinas seriam mais prejudiciais do que as próprias doenças que elas previnem^{19,20}. Essa desconfiança é reforçada por uma pesquisa realizada em 2022, a qual revelou que muitos brasileiros consideram os potenciais efeitos adversos como um risco à saúde

Tabela 3

Coberturas vacinais de 2015 a 2024 (em porcentagem)

Imunobiológico	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024 ^a
BCG ^b	105,08 ^c	95,55	97,98	99,72	86,67	77,14	74,97	90,06	81,46	83,92
Hepatite B (idade ≤ 30 dias)	90,93	81,75	85,88	88,40	78,57	65,77	67,03	82,73	77,69	86,95
Hepatite B	97,74	105,19	84,40	88,53	70,77	77,86	71,53	77,24	85,53	85,48
Rotavírus Humano	95,35	88,98	85,12	91,33	85,40	77,94	71,80	76,60	85,76	84,95
Meningococo C	98,19	91,68	87,44	88,49	87,41	79,23	72,17	78,63	88,23	97,04
Penta	96,30	89,27	84,24	88,49	70,76	77,86	71,53	77,24	85,51	85,46
Pneumocócica	94,23	95,00	92,15	95,25	89,07	82,04	74,84	81,51	88,40	85,31
Poliomielite	98,29	84,43	84,74	89,54	84,19	76,79	71,04	77,20	86,49	85,31
Poliomielite (4 anos)	0,00	0,00	62,26	63,62	68,45	67,58	54,61	67,56	*	*
Febre Amarela	46,31	44,59	47,37	59,50	62,41	57,64	58,19	60,67	73,41	76,72
Hepatite A	97,07	71,58	78,94	82,69	85,02	75,90	67,54	72,99	82,80	84,02
Pneumocócica (1° reforço)	88,35	84,10	76,31	81,99	83,47	72,14	66,14	71,54	83,23	87,70
Meningococo C (1° reforço)	87,85	93,86	78,56	80,22	85,78	75,96	68,01	75,34	86,58	98,14
Poliomielite (1° reforço)	84,52	74,36	73,57	72,83	74,62	69,30	60,50	67,71	78,09	83,54
Tríplice Viral D1	96,07	95,41	86,24	92,61	93,12	80,88	74,94	80,70	88,39	91,72
Tríplice Viral D2	79,94	76,71	72,94	76,89	81,55	64,27	53,20	57,64	65,62	77,55
Tetra Viral	77,37	79,04	35,44	33,26	34,24	21,01	6,27	10,43	*	*
Tríplice Bacteriana (DTP ^d)	96,90	89,53	84,45	88,70	70,94	77,99	71,59	77,25	85,61	85,52
DTP (reforço 4 e 6 anos)	0,00	2,73	66,08	68,52	53,74	73,49	57,99	66,97	*	*
DTP (1° reforço)	85,78	64,28	72,40	73,27	57,08	77,21	63,65	67,45	78,11	81,95
Dupla adulto e dTpa ^e gestante	45,57	31,53	34,73	44,99	45,02	22,89	18,97	20,33	75,35	58,51
Varicela (Catapora)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	74,43	67,05	73,32	71,03	72,42

^a Dados preliminares, atualizados em 15 de setembro de 2024.

^b BCG: Bacilo Calmette-Guérin.

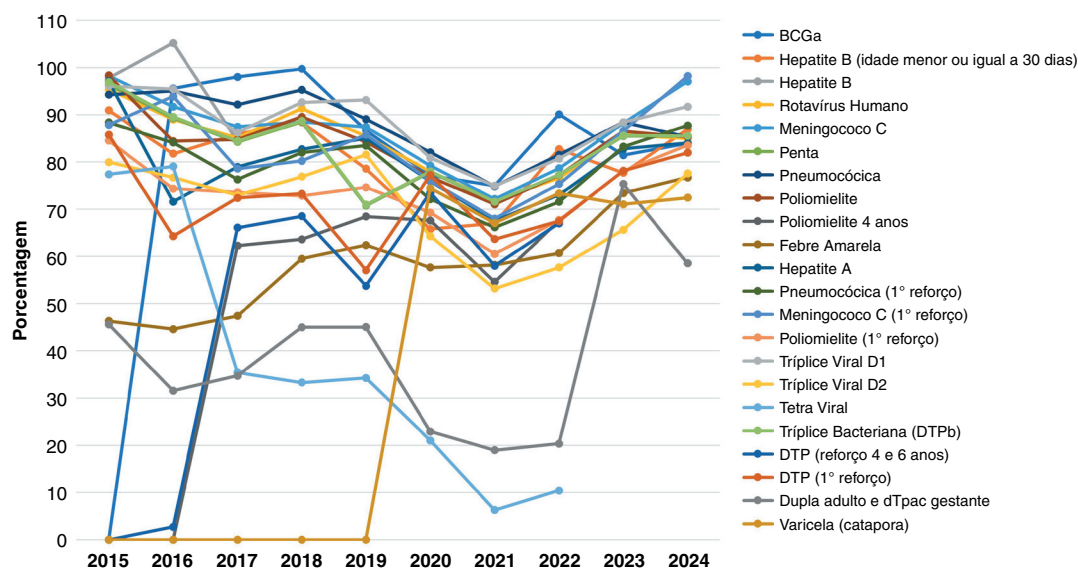
^c A cobertura vacinal acima de 100% pode estar relacionada à utilização de estimativas populacionais subdimensionadas, gerando resultados mais elevados que os verdadeiros valores de cobertura vacinal existentes na localidade avaliada. A fórmula de cálculo da cobertura é o número de doses finais aplicadas dividido pela população-alvo, multiplicado por 100⁵¹.

^d DTP: difteria, tétano e coqueluche.

^e dTpa: tríplice bacteriana acelular.

* Dados indisponíveis no DATASUS.

Fonte: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI – <http://sipni.datasus.gov.br>).

**Figura 1**

Coberturas vacinais no Brasil entre 2015 e 2024

Fonte: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI - <http://sipni.datasus.gov.br>). Dados preliminares, atualizados em 15/09/2024.

e desconfiam das indústrias farmacêuticas, sob a crença de que estas ocultam informações sobre os perigos das vacinas²¹. Ademais, a necessidade de implementação de medidas protetivas durante a pandemia de COVID-19, nos anos de 2020 e 2021, como o distanciamento social e a interrupção parcial dos meios de transporte, contribuíram para a redução da procura pela vacinação básica de rotina ofertada nos serviços públicos de saúde, o que ajuda a explicar a queda nos índices de cobertura vacinal nesse período^{6,7,22}.

Fatores de natureza técnica, como falhas na produção e distribuição de imunobiológicos, também contribuem para a redução das taxas de vacinação. Um estudo publicado no periódico *Cadernos de Saúde Pública*, em 2022, evidenciou a baixa disponibilidade de vacinas no Brasil, com variações significativas entre as regiões do país^{6,23}. Em 2023, por exemplo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) determinou a suspensão da distribuição da vacina tetravalente, em razão de alterações identificadas em seu processo de fabricação. Tal interrupção pode justificar a ausência de dados sobre a cobertura vacinal desse imunobiológico nos anos de 2023 e 2024

(Tabela 3). Ressalta-se, ainda, que a administração da tetravalente já apresentava fragilidades em anos anteriores, em decorrência de irregularidades em sua distribuição. Como exemplo, destaca-se o estado de Alagoas, que não recebe doses dessa vacina desde o ano de 2018^{24,25}.

Além disso, a Estratégia de Saúde da Família (ESF), cuja atuação inclui a administração de vacinas, está diretamente associada a fatores que influenciam a efetividade da cobertura vacinal, como a estrutura física das unidades de saúde, localização geográfica, horários de funcionamento das salas de vacinação e a qualidade da relação interpessoal entre os profissionais da saúde e os usuários do serviço^{15,23,26}.

A hesitação vacinal tem contribuído significativamente para o reaparecimento de doenças anteriormente consideradas erradicadas. Um exemplo emblemático é a reintrodução do vírus do sarampo no Brasil, ocorrida em 2018, apenas dois anos após o país ter recebido da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) o certificado de eliminação da circulação desse vírus. Dentre os fatores que favorecem esse retorno, destaca-se a baixa cobertura

vacinal da Tríplice Viral em 2017, que atingiu apenas 86,24%. Esse cenário teve maior impacto na Região Norte, especialmente em decorrência da intensa migração de cidadãos oriundos da Venezuela, país que havia enfrentado um surto de sarampo em 2017^{27,28}. Nos anos subsequentes, as taxas de vacinação continuaram aquém do ideal: 92,61% em 2018 e 93,12% em 2019. A partir de 2020, observou-se uma queda ainda mais acentuada, fortemente influenciada pela pandemia de COVID-19, com índices de 80,88% em 2020 e 74,94% em 2021. Ainda que os anos de 2022 (80,70%) e 2023 (88,39%) tenham apresentado uma discreta recuperação nas taxas de vacinação, os índices permaneceram inferiores aos registrados no período anterior à pandemia, configurando níveis insuficientes para assegurar a proteção coletiva^{6,7,22}. A Figura 2 apresenta a cobertura vacinal contra o sarampo no Brasil entre os anos de 2015 e 2024.

Em relação à cobertura vacinal contra a COVID-19 no Brasil, dados recentes demonstram que ela permanece aquém do ideal, com destaque para a baixa adesão em determinadas faixas etárias. Estima-se que 86,64% da população recebeu duas doses da vacina monovalente, 56,44% três doses e apenas 19,69% completaram o esquema de quatro doses. Observa-se importante discrepância entre as idades, especialmente entre crianças, cujo esquema vacinal prevê duas doses, administradas aos seis e sete meses de vida. Nesse grupo, a cobertura foi de apenas 36,5% entre crianças de 6 meses e 2 anos e de 31,4% entre aquelas de 3 a 4 anos^{11,29,30}.

A partir dos 5 anos de idade, a vacinação passou a ser recomendada exclusivamente para grupos prioritários, como gestantes, puérperas, imunocomprometidos e trabalhadores da saúde, com reforço anual e, no caso de pessoas com 60 anos ou mais, o reforço deve ser semestral. Na faixa etária de 5 a 11 anos, 60,7% das crianças receberam duas doses e 24,1% apenas uma dose. Entre indivíduos de 12 a 59 anos, a cobertura vacinal com duas doses variou entre 85% e 92%; com três doses, entre 40% e 70%; e com quatro doses, entre 30% e 44% (considerando a faixa dos 40 aos 59 anos). A população idosa apresentou os melhores índices: mais de 95% receberam duas doses, 80% três doses e 56,2% quatro doses^{11,29,30}.

Adicionalmente, o risco de reintrodução da poliomielite tem levado órgãos de saúde a emitirem alertas sobre a baixa cobertura vacinal. Embora a doença tenha sido erradicada nas Américas, ela ainda é endêmica em algumas regiões do mundo, e a mobilidade populacional, decorrente de processos migratórios, aumenta a possibilidade de reintrodução do vírus em áreas livres da enfermidade. No Brasil, também se observou uma queda significativa de vacinação contra a poliomielite durante os anos da pandemia de COVID-19, atingindo 76,79% em 2020 e 71,04% em 2021, conforme demonstrado na Tabela 3, Figura 1 e Figura 3³¹⁻³³. Em resposta a esse cenário, o PNI anunciou, para outubro de 2024, a substituição da vacina oral poliomielite bivalente (VOP) pela vacina inativada poliomielite (VIP), alinhando-se às diretrizes da Organização Mundial da Saúde. Contudo, essa

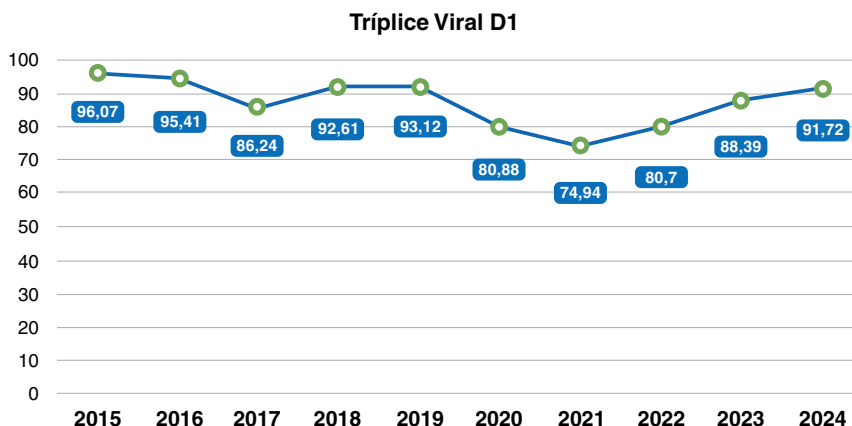
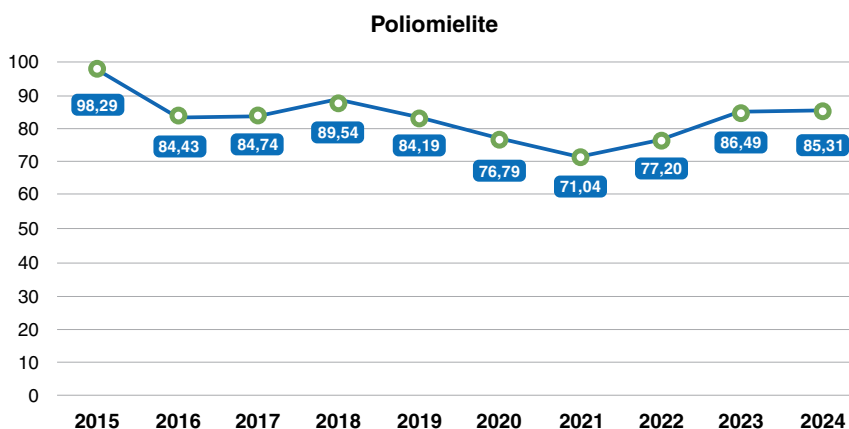


Figura 2

Taxa de cobertura vacinal contra o sarampo no Brasil entre 2015 e 2024 (em porcentagem)

Fonte: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI - <http://sipni.datasus.gov.br>). Dados preliminares, atualizados em 15/09/2024.

**Figura 3**

Taxa de cobertura vacinal contra a poliomielite no Brasil entre 2015 e 2024 (em porcentagem)

Fonte: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI - <http://sipni.datasus.gov.br>). Dados preliminares, atualizados em 15/09/2024.

transição está condicionada à manutenção de altas coberturas vacinais com as doses de VIP³⁴.

Paralelamente, desde 2023, o Brasil tem apresentado um aumento expressivo dos casos de coqueluche, cuja última incidência endêmica ocorreu em 2014. Na cidade de São Paulo, por exemplo, entre janeiro e junho de 2024 foram registradas 139 notificações da doença, o que representa um crescimento de 768,7% em relação ao mesmo período de 2023³⁵. Tais evidências reforçam que, apesar da vacinação no Brasil ser obrigatória e disponibilizada gratuitamente pelo sistema público de saúde, a adesão populacional tem diminuído de forma preocupante. Esse contexto contribui para o ressurgimento de doenças preveníveis, comprometendo tanto a saúde individual quanto a proteção coletiva^{26,36}. Essa situação também suscita discussões no campo da Bioética, especialmente ao se considerar o princípio da justiça – representado pela promoção do bem comum por meio da oferta universal de vacinas – em contraponto ao princípio da autonomia, que assegura ao indivíduo o direito à escolha³⁷.

Nesse contexto, visando enfrentar os fatores associados à rejeição vacinal, o Ministério da Saúde lançou, em 2019, o folheto “Dez passos para ampliar as coberturas vacinais na Atenção Primária”. Entre

as diretrizes propostas destacam-se: garantir o funcionamento das salas de vacinação durante todo o horário de atendimento da unidade de saúde, com possibilidade de ampliação; combater a disseminação de informações falsas; e assegurar a oferta de vacinas em quantidade e qualidade adequadas^{6,38}.

De forma complementar, em 2021, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), por intermédio do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), instituiu o Projeto pela Reconquista das Altas Coberturas Vacinais (PRCV), desenvolvido em parceria com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e o PNI. O projeto tem como meta, até 2025, alcançar níveis elevados e homogêneos de cobertura vacinal em todo o território nacional³⁹. O Conselho Nacional de Saúde (CNS) lançou, em junho de 2022, a campanha “Vacina Mais”, com o intuito de ampliar o acesso à informação sobre imunização, por meio da distribuição gratuita de materiais de comunicação para estabelecimentos públicos⁴⁰. Adicionalmente, em 2023, o Ministério da Saúde lançou o Movimento Nacional pela Vacinação, a fim de recuperar as altas taxas de cobertura vacinal. A iniciativa incluiu tanto a vacinação contra a COVID-19 quanto as demais vacinas previstas no Calendário Nacional de Vacinação⁴¹.

Como resultado desses esforços institucionais, observou-se, nos anos de 2022 e 2023, um considerável aumento nas taxas de cobertura vacinal (Tabela 3 e Figura 1). Entretanto, para a maioria dos imunobiológicos, as metas estipuladas ainda não foram plenamente atingidas⁴².

A pandemia de COVID-19 impactou significativamente as taxas de cobertura vacinal em escala global, não se restringindo ao contexto brasileiro. Estima-se que pelo menos 68 países tenham sido afetados, comprometendo a vacinação de cerca de 80 milhões de crianças. Nos primeiros cinco meses da pandemia, diversas nações cancelaram suas campanhas de imunização, o que contribuiu para o ressurgimento de doenças previamente controladas. Houve notificações de casos de difteria em países como Venezuela, Paquistão, Nepal, Bangladesh e Iêmen, bem como surtos de cólera em Bangladesh, Camarões, Moçambique, Sudão do Sul e também no Iêmen. Além disso, 46 campanhas de vacinação contra a poliomielite foram adiadas em 38 países, principalmente na África, resultando em surto da doença no Níger em 2021. Nos Estados Unidos também foi observada uma expressiva redução na cobertura vacinal infantil durante o mesmo período, com quedas de 63% em Nova Iorque, 40% na Califórnia e 45% em Ohio⁴³.

Em 2023, a cobertura vacinal mundial manteve-se estagnada, com índices inferiores aos registrados antes da pandemia. A vacina tríplice bacteriana (DTP), considerada um dos principais indicadores de desempenho vacinal, alcançou apenas 108 milhões de crianças com o esquema completo. Paralelamente, o número de crianças não vacinadas aumentou de 13,9 milhões em 2022 para 14,5 milhões em 2023, e outras 6,5 milhões não completaram o esquema vacinal com a terceira dose^{44,45}. A cobertura da vacina contra o sarampo também foi insuficiente, com taxas globais de 83% para a primeira dose e 74% para a segunda, ambas aquém dos 95% recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para prevenir surtos. Como consequência, 103 países relataram surtos de sarampo nos últimos cinco anos^{44,45}.

A vacinação contra a COVID-19 enfrentou desafios semelhantes. Até dezembro de 2023, apenas 67% da população mundial havia completado o esquema primário de vacinação, número que aumentou modestamente para 70,7% em agosto de 2024, evidenciando a lentidão no avanço global de imunização⁴⁶. As disparidades entre países com diferentes níveis

de renda tornam-se evidentes: nações com baixa Renda Nacional Bruta (RNB) apresentaram até 70% menos cobertura vacinal em comparação com países de alta renda⁴⁷. No Peru, por exemplo, verificou-se uma correlação direta entre a cobertura vacinal e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), refletindo desigualdades internas mesmo em países em desenvolvimento⁴⁸.

A distribuição global desigual das vacinas agravou ainda mais esse panorama. Estima-se que, em fevereiro de 2021, 75% das 191 milhões de doses administradas estavam concentradas em apenas 10 países de alta renda, que juntos representam apenas 16% da população mundial^{49,50}. Para mitigar tais disparidades, foram implementadas iniciativas como o consórcio COVAX, criado com o propósito de promover maior equidade na distribuição dos imunizantes. No entanto, até janeiro de 2022, apenas 61% das doses previstas haviam sido efetivamente entregues⁴⁶.

Assim sendo, o presente estudo destaca que a redução nas coberturas vacinais não é um fenômeno isolado da pandemia, mas vem sendo observado há vários anos. Tal fato compromete a saúde pública, favorecendo o retorno de doenças anteriormente controladas e colocando em risco a reintrodução de patologias graves já erradicadas. Apesar dos esforços governamentais para reverter esse declínio, os índices atuais ainda permanecem abaixo do ideal.

Conclusão

A vacinação é amplamente reconhecida como uma das intervenções mais eficazes na prevenção de doenças infecciosas. Diante disso, a hesitação vacinal deve ser enfrentada de forma assertiva, por meio da disseminação de informações baseadas em evidências científicas, campanhas educativas, esclarecimento de dúvidas da população e ações governamentais que assegurem a distribuição adequada de imunobiológicos e o acesso igualitário a todos os cidadãos.

A iminência do retorno de doenças previamente erradicadas, como a poliomielite, reforça a urgência na implementação e fortalecimento de políticas públicas voltadas ao aumento da cobertura vacinal. Contudo, torna-se igualmente essencial a realização de estudos que avaliem a efetividade dessas estratégias, de modo a garantir o alcance das metas estabelecidas e a proteção adequada da população.

Referências

- Magalhães CR, Velasco FZB, Pedroza GGO, Rosa GA, Silvestre MGP, Batista IGS. Pesquisa sobre o movimento antivacina, realizada nos projetos de extensão do técnico de enfermagem do CEFET-RJ, durante a pandemia. *Revista Expressa Extensão*. 2021;26(1):400-10.
- Milani LRN, Busato IMS. Causas e consequências da redução da cobertura vacinal no Brasil. *Revista de Saúde Pública do Paraná*. 2021;4(2):157-71.
- Cruz A. A queda da imunização no Brasil. *Revista Consensus*. 2017;out-dez. Disponível em: https://fiocruz.br/sites/fiocruz.br/files/documentos/revistaconsensus_25_a_queda_da_imunizacao.pdf. Acessado em: 21/04/2022.
- Amaral MA. Pandemia acentuou queda de vacinação no Brasil. Suplemento do Jornal Unesp [Internet]. Disponível em: <https://jornal.unesp.br/2022/02/22/pandemia-acentuou-queda-de-vacinacao-no-brasil/>. Acessado em: 21/04/2022.
- Nassarala APA, Doumit AM, Melo CF, Léon LC, Vidal, RAR, Moura LR. Dimensões e consequências do movimento antivacina na realidade brasileira. *Revista Educação em Saúde*. 2019;7(Supl 1).
- Procianoy GS, Junior FR, Lied AF, Jung LFPP, Souza MCSC. Impacto da pandemia do COVID-19 na vacinação de crianças de até um ano de idade: um estudo ecológico. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2022;27(3):969-78.
- UNICEF, Fundo das Nações Unidas para a Infância. OMS e UNICEF alertam para um declínio na vacinação durante a pandemia de Covid-19 [Internet]. 2020; jul. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil/comunicados-de-imprensa/oms-e-unicef-alertam-para-um-declinio-na-vacinacao-durante-pandemia-de-covid-19>. Acessado em: 15/09/2022.
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Saúde Brasil 2020/2021: uma análise de situação de saúde e da qualidade da informação [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilancia/saude_brasil_2020_2021_situacao_saude_web.pdf/view. Acessado em: 16/04/2022.
- Brasil, Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Poliomielite [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/poliomielite>. Acessado em: 30/03/2022.
- Silva LLM, Neves RA, Garrido RG, Gomes DM. Antigos argumentos, novos desafios: políticas públicas e o movimento antivacina. *Research, Society and Development*. 2021;10(14).
- Brasil, Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/calendario>. Acessado em: 17/05/2025.
- Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Programa Nacional de Imunizações é um marco histórico na saúde pública brasileira [Internet]. 2022. Disponível em: <https://fiocruz.br/noticia/2022/06/programa-nacional-de-imunizacoes-e-um-marco-historico-na-saude-publica-brasileira>. Acessado em: 15/09/2022.
- Koehler MC, Santos EP. O calendário de vacinação brasileiro e as estratégias para imunização da população. In: Silva MN, Flauzino RF, eds. *Rede de frio: gestão, especificidades e atividades*. Editora FIOCRUZ. 2017;p. 47-78.
- Leite IS, Ribeiro DAG, Vieira ILV, Gama FO. A evolução das coberturas vacinais brasileiras e os impactos provocados pela pandemia de Covid-19 nas metas de imunização. *Research, Society and Development*. 2022;11(11).
- Duarte DC, Oliveira VC, Guimarães EAA, Viegas SMF. Acesso à vacinação na Atenção Primária na voz do usuário: sentidos e sentimentos frente ao atendimento. *Esc Anna Nery*. 2019;23(1).
- Azevedo ALS, Lara BGS, Silva MG, Sanches JCT, Silva ACRA. Diminuição na cobertura vacinal contra o Sarampo no Brasil e suas consequências. *Universitas - Revista Científica do UniSALESIANO de Araçatuba*. 2021;17(17):43-54.
- Takada R, Girardi A. Controvérsias em torno das vacinas. *ComCiência* [online]. 2014;162. Disponível em: https://comciencia.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-76542014000800006&lng=pt&nrm=iso.
- Benecke O, DeYoung SE. Anti-Vaccine Decision-Making and Measles Resurgence in the United States. *Glob Pediatr Health*. 2019 Jul 24;6:2333794X19862949.
- Camargo Jr KR. Lá vamos nós outra vez: a reemergência do ativismo antivacina na Internet. *Cad Saúde Pública* 2020; 36(14):e00037620. doi: 10.1590/0102-311x00037620.
- Sociedade Brasileira de Imunizações. Especialistas debatem desafios e estratégias para reverter baixas coberturas vacinais [Internet]. 2019; 16 set. Disponível em: <https://sbim.org.br/noticias/1122-especialistas-debatem-desafios-e-estrategias-para-reverter-baixas-coberturas-vacinais>. Acessado em: 05/10/2024.
- Massarini L, Polino C, Moreira I, Fagundes V, Castelfranchi Y. Confiança na ciência no Brasil em tempos de pandemia. Resumo executivo. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Comunicação Pública da Ciência e Tecnologia (INCT-CPCT) [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.inct-cpct.ufpa.br/2022/12/15/disponivel-o-resumo-executivo-da-survey-confianca-na-ciencia-no-brasil-em-tempos-de-pandemia-realizada-pelo-inct-cpct-2/>. Acessado em: 15/09/2023.
- Colla FC, Eberhardt LD. O impacto da Pandemia de Covid-19 nas Coberturas Vacinais dos Estados Brasileiros. *Rev Bras Promoç Saúde*. 2023;36:14060.
- Neves RG, Saes MO, Machado KP, Duro SMS, Facchini LA. Tendência da disponibilidade de vacinas no Brasil: PMAQ-AB 2012, 2014 e 2018. *Cad Saúde Pública*. 2022 May 9;38(4):PT135621.
- Brasil, Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 56/2023-CGGI/DPNI/SVSA/MS [Internet]. 2023. Disponível em: <http://200.187.87.14/Sino.Siave/arquivo?id=126287>. Acessado em: 19/09/2024.
- Secretaria do Estado da Saúde do Alagoas. Nota Informativa SEVISA nº 43/2023 [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.saude.al.gov.br/wp-content/uploads/2023/12/Nota-Informativa-SEVISA-43-Desabastecimento-varicela.pdf#:~:text=indisponibilidade%20das%20Vacinas%20Varicela%20Monovalente%20e%20tetra,2023%2C%20o%20Departamento%20de%20Imuniza%C3%A7%C3%A3o%20e%20Doen%C3%A7as>. Acessado em: 19/09/2024.
- Santana SC, Consoline LS, Santana KC, Verissimo TDC. Imunização: a falta de adesão como um problema de saúde pública. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*. 2022; 13(edespmulti).
- Santos MES, Guide TV, Ferraz JSP, Gaspar MCS, Bhering CA. Sarampo: perfil epidemiológico dos pacientes internados no Brasil no período de 2016 a 2021. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciência e Educação*. 2022;8(4).
- Leixoto MEG, Neves ACF, Aguiar MCR, Fonseca LS, Matioli LM, Bhering CA. A reemergência do sarampo no Brasil: falha da cobertura vacinal. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciência e Educação*. 2022;8(7).
- Brasil, Ministério da Saúde. Cobertura vacinal contra a COVID-19 nas residências [Internet]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_COBERTURA_COVID_RESIDENCIA/SEIDIGI_DEMAS_COBERTURA_COVID_RESIDENCIA.html. Acessado em: 17/05/2025.
- Brasil, Ministério da Saúde. Esquema vacinal – COVID-19 [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/campanhas-da-saude/2024/covid-19/esquema-vacinal>. Acesso em: 17/05/2025.
- Brasil, Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. OMS alerta para redução da cobertura vacinal contra a Pólio nas Américas [Internet]. 2018. Disponível em: <https://fiocruz.br/noticia/2018/11/oms-alerta-para-reducao-da-cobertura-vacinal-contra-polio-nas-americas>. Acesso em: 15/09/2022.
- Paganini BRO, Moroskoski M, Oliveira RR, Silva MAP. Distribuição e autocorrelação espacial da cobertura vacinal contra a poliomielite. *Research, Society and Development*. 2022;11(6):e32811629258.

33. Gomes MG, Freitas FT, Dias JL, Figueiredo Júnior HS. Análise epidemiológica da poliomielite viral no Brasil nos últimos cinco anos. REASE [Internet]. 2022;8(3):1943-54. doi: 10.51891/rease.v8i3.4794.
34. Brasil, Ministério da Saúde. Informe técnico: retirada da vacina poliomielite 1 e 3 atenuada e adoção do esquema exclusivo com vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/informes-tecnicos/retirada-da-vacina-poliomielite-1-e-3-atenuada-e-adoacao-do-esquema-exclusivo-com-vacina-poliomielite-1-2-e-3-inativada.pdf>. Acessado em: 16/05/2025.
35. Labolssièrre P. Coqueluche: saiba mais sobre a doença que voltou a preocupar o mundo. Portal Agência Brasil/EBC [site na Internet]. 2024; 16 jun. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2024-06/coqueluche-saiba-mais-sobre-doenca-que-voltou-preocupar-o-mundo>. Acessado em: 10/09/2024.
36. Pereira V. Cobertura vacinal no Brasil está em índices alarmantes. Fiocruz [site na Internet]. 2022; 25 Ago. Disponível em: <https://fiocruz.br/noticia/2022/08/cobertura-vacinal-no-brasil-esta-em-indices-alarmantes>. Acessado em: 15/09/2024.
37. Lima AG, Costa RSL, Júnior JJAS, Bortolini CSF, Júnior LMS, Davalos LMS, et al. A visão dos princípios bioéticos a respeito da imunização. Research, Society and Development. 2022;11(11): e442111133935.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Dez passos para ampliação das coberturas vacinais na Atenção Primária à Saúde [Internet]. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/folder10pontos.pdf>. Acessado em: 15/09/2024.
39. Homma A, Maia MLS, Azevedo ICA, Figueiredo IL, Gomes LB, Pereira CVDC, et al. Pela reconquista das altas coberturas vacinais [For the return of high vaccination coverage]. Cad Saúde Pública. 2023 Apr 7;39(3):e00240022.
40. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde (CNS). Vacina Mais: CNS, Conass, Conasems e OPAS/OMS se unem para promover campanha de incentivo à vacinação [Internet]. 2022; 29 jul. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/vacina-mais-cns-conass-conasems-e-opas-oms-se-unem-para-promover-campanha-de-incentivo-a-vacinacao>. Acessado em: junho/2023.
41. Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. Ministério da Saúde lança Movimento Nacional pela Vacinação [Internet]. 2023; 27 fev. Disponível em: <https://www.fiocruzbrasil.fiocruz.br/ministerio-da-saude-lanca-movimento-nacional-pela-vacinacao/>. Acessado em: junho/2023.
42. Brasil, Ministério da Saúde. Cobertura Vacinal – Vacinação do Calendário Nacional [Internet]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDARIO_NACIONAL_MENU_COBERTURA/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDARIO_NACIONAL_MENU_COBERTURA.html. Acessado em: 15/09/2024.
43. Khawaja UA, Franch T, Pedersini P, Tovani-Palone MR. Declining rates of global routine vaccination coverage amidst the COVID-19 syndemic: a serious public health concern. Einstein (São Paulo). 2021;19. doi: 10.31744/einstein_journal/2021ED6552.
44. World Health Organization. Immunization coverage [Internet]. 2024; 15 jul. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. Acessado em: 16/05/2025.
45. Organização Pan-Americana da Saúde, OPAS. Níveis mundiais de imunização estagnaram em 2023, deixando muitas crianças desprotegidas [Internet]. 2024; 15 jul. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/15-7-2024-niveis-mundiais-imunizacao-estagnaram-em-2023-deixando-muitas-criancas>. Acessado em: 16/05/2025.
46. Dagovetz M, Momchilov K, Blank L, Khorsandi J, Rizzo A, Khabbache H, et al. Global COVID-19 vaccination challenges: Inequity of access and vaccine hesitancy. J Med Surg Public Health. 2025(6):100197.
47. Nyachoti DO, Fwelo P, Springer AE, Kelder SH. Association between Gross National Income per capita and COVID-19 vaccination coverage: a global ecological study. BMC Public Health. 2023;23:2415.
48. Al-kassab-Córdova A, Mendez-Guerra C, Silva-Perez C, Herrera-Añazco P, Benites-Zapata VA. Inequalities in COVID-19 vaccination coverage in Peru: An ecological study. Public Health Pract. 2023;5:100384.
49. Souza LEPEF, Buss PM. Global challenges for equitable access to COVID-19 vaccination. Cad Saúde Pública. 2021 Sep 22;37(9):e00056521.
50. Chen Z, Zheng W, Wu Q, Chen X, Peng C, Tian Y, et al. Global diversity of policy, coverage, and demand of COVID-19 vaccines: a descriptive study. BMC Med. 2022;20:130.
51. Nunes L. Panorama IEPS - Instituto de Estudos para Políticas de Saúde. Cobertura Vacinal no Brasil 2020. 2021; maio. Disponível em: https://ieps.org.br/wp-content/uploads/2021/05/Panorama_IEPS_01.pdf. Acessado em: 15/09/2025.

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

Correspondência:
Denise Salotti Augusto Pizani
E-mail: denisesalottiaugusto@gmail.com

Spray nasal de adrenalina no tratamento de reações alérgicas de tipo I graves

Epinephrine nasal spray in the treatment of severe type I hypersensitivity reactions

Fabiana Andrade Nunes Oliveira¹, Fausto Yoshio Matsumoto², Marilyn Urrutia-Pereira³, Dirceu Solé⁴

RESUMO

Anafilaxia é a manifestação clínica mais grave das reações alérgicas sistêmicas e apresenta um risco potencial de morte. A maioria dos episódios de anafilaxia ocorre fora de ambiente hospitalar, e para que haja tratamento imediato, dispositivos alternativos de administração de adrenalina, como os autoinjetores de adrenalina, foram desenvolvidos. Todavia, estes não são disponíveis em boa parte do mundo e há relutância com o seu uso, sobretudo por crianças, geralmente fóbicas por agulha. Assim o desenvolvimento de um *spray* nasal de adrenalina (SNA) representa alternativa interessante no tratamento das anafilaxias, com bons resultados. O presente estudo tem por objetivo realizar revisão narrativa sobre o SNA no tratamento da anafilaxia com relação à sua farmacocinética e farmacodinâmica, assim como os eventos adversos nas diferentes faixas etárias. Estudos comparativos entre a administração de adrenalina intramuscular e por SNA demonstram resultados comparáveis e reforçam a sua utilização como mais uma alternativa para o tratamento de reações alérgicas graves de tipo I, especialmente a anafilaxia.

Descritores: Epinefrina, anafilaxia, adolescente, criança, adulto.

ABSTRACT

Anaphylaxis is the most severe clinical manifestation of systemic allergic reactions and carries a potential risk of death. Most episodes of anaphylaxis occur outside the hospital setting and, to ensure immediate treatment, alternative epinephrine devices, such as epinephrine autoinjectors, have been developed. However, these devices are not widely available across the world, and there is reluctance to use them, especially among children, who are often needle-phobic. In this context, the development of an epinephrine nasal spray (ENS) represents an interesting alternative for the treatment of anaphylaxis, with favorable results. This study provides a narrative review of ENS in the management of anaphylaxis, addressing its pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse events across different age groups. Comparative studies between intramuscular and intranasal administration have demonstrated comparable results, supporting the use of ENS as an alternative for the treatment of severe type I hypersensitivity reactions, especially anaphylaxis.

Keywords: Epinephrine, anaphylaxis, adolescent, children, adult.

1. Mestre e Doutoranda em Ciências, Programa de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Vice-coordenadora do Departamento Científico de Anafilaxia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).
2. Mestre e Doutor em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria – UNIFESP-EPM; Especialista em Alergia e Imunologia e em Pediatria. Pesquisador Associado à Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM. Coordenador do Departamento Científico de Rinite da ASBAI.
3. Professora Adjunta, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pampa, RS. Coordenadora da Comissão de Biodiversidade e Poluição da ASBAI. Subcoordenadora do Comitê Científico de Poluição da Sociedade Latino-Americana de Asma, Alergia e Imunologia. Membro do Grupo de Trabalho "One Health" da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica.
4. Professor Titular e Livre Docente, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP. Diretor de Pesquisa da ASBAI. Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria. Coordenador da Comissão Científica.

Submetido em: 30/06/2025, aceito em: 04/07/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(2):227-34.

Introdução

A anafilaxia é a manifestação clínica mais grave das reações alérgicas sistêmicas, e apresenta um risco potencial de morte. As diretrizes internacionais de abordagem da anafilaxia apontam a administração intramuscular (IM) de epinefrina (adrenalina) como a primeira linha de tratamento, com bom perfil de segurança¹⁻⁷.

Apesar disso, alguns pesquisadores têm recomendado vias alternativas para a sua administração, muitas contrariando as diretrizes (Tabela 1). Os dispositivos autoinjetores de adrenalina (AIA) são uma alternativa efetiva, segura e eficaz para o tratamento da anafilaxia, substituindo a apresentação em ampola (IM)¹⁻⁷.

No entanto, os AIA têm limitações significativas, dificultando a utilização da adrenalina IM no tratamento da anafilaxia. Assim, inovações em vias alternativas na administração da adrenalina podem melhorar as taxas de uso e a eficácia do tratamento. Estes novos dispositivos, que administram adrenalina por via nasal, sublingual ou transcutânea, encontram-se em diferentes fases de estudo e de desenvolvimento⁸.

Neste estudo realizamos uma revisão narrativa sobre o perfil farmacocinético, farmacodinâmico e de segurança da adrenalina administrada via SNA em pacientes com reação alérgica grave do tipo I, incluindo anafilaxia. Por questões éticas, não há estudos duplo-cego controlados por placebo na abordagem da anafilaxia. Assim, foram levantados

os estudos em língua inglesa, francesa, espanhola e alemã, dos últimos 15 anos, que abordaram o uso de adrenalina administrada por SNA comparando com vias injetáveis (ampola IM, AIA). As palavras de busca foram “*neffy*” OR “*epinephrine*” or “*anaphilaxis*” OR “*adrenaline*” AND “*children*” OR “*adults*”.

Em geral os AIA são prescritos a indivíduos com risco contínuo de anafilaxia em ambiente comunitário. Entretanto, pesquisa *online* avaliou a abordagem da anafilaxia em 66 países e documentou que apenas 60% deles tinham acesso aos dispositivos autoinjetáveis, sobretudo os de renda elevada⁵. Muitos países na América do Sul, África/Oriente Médio e regiões da Ásia-Pacífico não têm AIA disponíveis ou dependem de importação individual. Mesmo em países onde os AIA estão disponíveis comercialmente, as políticas nacionais relativas à sua disponibilidade em serviços públicos são limitadas a poucos (16%)⁹. Além disso, as diferenças de *design* que esses dispositivos apresentam, apesar da comodidade de uso, os tornam não intercambiáveis¹⁰.

Outra forma de apresentação da adrenalina é a seringa preenchida (Symjepi), também aprovada pela FDA, porém não disponível no Brasil (Tabela 1). Ela exige que o usuário injete manualmente a agulha e pressione o êmbolo, o que pode ser difícil para alguns pacientes, especialmente crianças¹¹.

Recentemente a *European Medicines Agency* (EMA), e a *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, aprovaram o *spray* nasal de adrenali-

Tabela 1

Exemplos de dispositivos de adrenalina (epinefrina)

Produto	Categoria	Crianças (15-30 kg)	Adultos (> 30 kg)
EpiPen	Autoinjetor	0,15 mg IM ou SC	0,3 mg IM ou SC
Amneal*	Autoinjetor	0,15 mg IM ou SC	0,3 mg IM ou SC
AUVI-Q	Autoinjetor	0,15 mg IM ou SC	0,3 mg IM ou SC
Symjepi	Seringa preenchida	0,15 mg IM ou SC	0,3 mg IM ou SC
Neffy	<i>Spray</i> nasal	1 mg/narina	2 mg/narina

IM: intramuscular, SC: subcutâneo.

* Genérico.

Adaptado das referências 10 e12.

na (*neffy*; SNA) como o primeiro produto não injetável indicado para o tratamento emergencial de reações de hipersensibilidade tipo I, incluindo a anafilaxia, em pacientes com quatro anos ou mais e peso superior a 15 kg^{10,12,13}.

Para quem prescrever a adrenalina preventiva?

Apesar dos avanços alcançados no tratamento das doenças alérgicas, algumas dúvidas ainda persistem, uma vez que, por razões óbvias, não há ensaios clínicos randomizados que avaliem o tratamento de reações alérgicas agudas com adrenalina¹⁴.

Apesar disso, há evidências razoáveis de estudos observacionais que apoiam o uso de adrenalina no tratamento da anafilaxia. Além disso, estudos de coorte que incluíram grande número de pacientes, indicam que em pelo menos 80% dos eventos de anafilaxia, a reação alérgica se resolve apesar da não utilização de adrenalina^{15,16}.

A prescrição de adrenalina preventiva para tratamento de emergência de uma exacerbação grave pelo paciente/cuidador (especialmente AIA), segundo as diferentes diretrizes de anafilaxia, deve ser feita a qualquer paciente com histórico de anafilaxia que não consiga evitar facilmente a reexposição ao alérgeno causador, sobretudo alimentos e picadas de *Hymenopteros*^{1-7,14,17}. Além disso, também é recomendada a prescrição de AIA a pacientes sem história de anafilaxia prévia, mas com fatores de risco considerados como capazes de aumentar o risco de anafilaxia, como diagnóstico de asma ou reação prévia a uma quantidade muito pequena de alérgeno^{1-7,14,18}.

Embora os AIA sejam produtos comumente prescritos para o tratamento da anafilaxia (imediato), menos da metade dos pacientes com risco de reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia) os carregam consigo, e aqueles que o fazem frequentemente adiam o uso durante uma reação alérgica grave do tipo I¹⁹. Esse atraso na instituição do tratamento, muitas vezes decorrente da fobia de agulhas, faz com que seja mal sucedido ou tardio e associar-se a aumentos significativos nos riscos de reações bifásicas, hospitalização e morte²⁰⁻²³.

Baixas taxas de utilização, particularmente considerando os graves desfechos adversos associados ao tratamento mal-sucedido/atrasado, representam uma necessidade médica significativa não atendida para pacientes com risco de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia¹⁹.

Spray nasal de adrenalina (SNA)

A maioria das reações alérgicas graves do tipo I ocorre em ambientes extra-hospitalares e a administração imediata de adrenalina é o único tratamento de primeira linha universalmente recomendado^{1-7,19}. As opções de administração de adrenalina por dispositivos sem agulha são particularmente benéficas para crianças, uma vez que a fobia de agulhas está presente com maior frequência nesta faixa etária. Vários medicamentos, incluindo midazolam, diazepam, fentanil, naloxona, cetamina e dexmedetomidina, entre outros, são administrados rotineiramente por via intranasal para uma variedade de indicações²⁴.

O SNA é resultante da combinação de três componentes: (1) adrenalina, o ingrediente ativo; (2) intravil (dodecilmaltosídeo [DDM]), um agente patenteado que melhora a absorção, desenvolvido para aumentar a biodisponibilidade de medicamentos aspirados por via intranasal; e (3) um dispositivo *spray* de dose unitária (UDS) projetado para produzir um padrão de pulverização e tamanho de partículas que maximizam a deposição do fármaco no corneto nasal²⁴.

Adrenalina

É um agonista não seletivo dos receptores α - e β -adrenérgicos, todos acoplados à proteína G. A adrenalina age por agonismo direto nos receptores α - e β -adrenérgicos, resultando na ativação da adenilciclase e no aumento da produção intracelular de AMP cíclico²⁵. Estabiliza mastócitos prevenindo a sua degranulação e a liberação de mediadores alérgicos em minutos, e neutraliza diretamente quase todas as ações dos mediadores imunológicos da anafilaxia nos órgãos-alvo. Enquanto a anafilaxia leva à perda de volume do fluido intravascular e hipotensão, os receptores α -adrenérgicos reduzem a vasodilatação e aumentam a permeabilidade vascular. Os receptores β -adrenérgicos relaxam a musculatura lisa brônquica e ajudam a aliviar o broncoespasmo, a sibilância e a dispneia que podem ocorrer durante a anafilaxia. A frequência cardíaca e a contratilidade aumentam por causa dos receptores β -adrenérgicos para manter a pressão arterial (PA). Além disso, têm a capacidade de produzir efeitos de relaxamento no músculo liso do estômago, intestino, útero e bexiga urinária, melhora sintomas como prurido, urticária e angioedema, e pode aliviar os sintomas gastrointestinais e geniturinários associados à anafilaxia^{25,26}.

Intravail

É um alquilssacarídeo, seguro, que altera a viscosidade da mucosa e a fluidez da membrana, afrouxa as junções célula-célula, o que facilita a absorção pela mucosa²⁷. É solúvel em água e óleo, não causa irritação ou danos à mucosa²⁸.

O uso da combinação adrenalina e intravail permite que seja obtida maior eficácia do fármaco empregando-se a menor dose possível. Uma das preocupações relacionadas com a utilização do SNA é o potencial efeito vasoconstritor da adrenalina, o que poderia comprometer a sua absorção. No entanto, este efeito não foi observado com a administração do SNA²⁴.

Durante a reação alérgica há alteração da permeabilidade vascular, o que poderia aumentar a absorção da adrenalina e aumentar o risco de superdosagem, o que é evitado com a inclusão de intravail à formulação do SNA, uma vez que há otimização da eficácia com menor dose, minimizando o risco de *overdose*. Tais fatos auxiliam na redução de reações adversas²⁴.

Dispositivo

A adrenalina é fornecida através de um dispositivo de administração (*spray* de dose única) semelhante ao utilizado em outros produtos farmacêuticos com larga utilização. É de uso fácil e confiável e com índice muito baixo de falhas (< 1 em 100.000 utilizações). O dispositivo libera 80% do medicamento em gotículas com diâmetro médio entre 20 e 120 µg, a maioria delas capturadas pelas conchas nasais²⁰.

Estudos clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica

Até o presente momento, a realização de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia de produtos de adrenalina para o tratamento de reações alérgicas graves do tipo I (incluindo anafilaxia), é considerado antiético e impraticável, portanto nenhum ensaio desse tipo foi conduzido²⁴. Em vista disso, a aprovação do SNA foi baseada em vários ensaios clínicos em que se comparou a sua farmacocinética (PK; concentração sérica média máxima [C_{max}], tempo para atingir a C_{max} [T_{max}], efeito máximo [E_{max}] e tempo para atingi-lo [TE_{max}]) e farmacodinâmica (PD; pressão arterial [PA], pressão arterial sistólica [PAS], pressão arterial diastólica [PAD], frequência cardíaca [FC]) com a de produtos injetáveis aprovados. Demonstrou-se que o SNA tem perfil PK comparável ou maior que esses produtos²⁹⁻³².

Quatro estudos randomizados e cruzados que avaliaram a PK e PD da adrenalina, em indivíduos (19 a 55 anos) saudáveis ou com história de reações tipo I (não em atividade), administrada por injeção manual intramuscular (IM; 0,3 mg), dois AIA (EpiPen e Symjepi - 0,3 mg) e SNA (1 mg), foram submetidos a análise integrada³³. Verificou-se que a C_{max} de adrenalina atingida após SNA (258 pg/mL) foi inferior, mas comparável à da IM (254 pg/mL), Symjepi (438 pg/mL) e EpiPen (503 pg/mL), e apesar disso houve aumentos comparáveis na pressão arterial sistólica (efeito máximo [E_{max}], 16,9; 10,9; 14,9 e 18,1 mm Hg, respectivamente). O efeito do SNA sobre a pressão arterial diastólica E_{max} também foi notavelmente mais pronunciado do que o de outros produtos (9,32; 5,51; 5,78 e 5,93 mm Hg, respectivamente). Segundo os autores, o SNA tem perfil PD comparável ao do EpiPen e superior aos da IM³³.

Por outro lado, Casale e cols. realizaram estudo semelhante, também com indivíduos saudáveis e em quem a dose de SNA foi aumentada para 2 mg e 10 minutos após houve repetição da dose administrada. A C_{max} média de adrenalina mais elevada ocorreu após a administração por EpiPen (753 pg/mL) e assim se manteve por 20 minutos, seguida pela do SNA (481 pg/mL) e a IM (339 pg/mL)²⁹.

Todos os esquemas de tratamento determinaram aumento da PAS basal, sendo os maiores observados após o SNA. EpiPen foi associado a aumento mais rápido e menos intenso em relação ao SNA. Para todos os tratamentos, o retorno aos valores basais ocorreu em 120 minutos. Houve maior elevação da PAS média após SNA em relação à IM, mas sem diferença significativa com o EpiPen. Após doses repetidas, a mudança da PAS foi maior também com o SNA em comparação ao EpiPen^{29,30}.

A presença de alterações anatômicas ou estruturais nasais pode interferir com a absorção da adrenalina administrada por via SNA. O mesmo efeito poderia ser observado em pacientes com rinite, porém Oppenheimer e cols. compararam a administração de adrenalina via SNA e por IM em pacientes com rinite alérgica sazonal (RAS), antes e após desencadeamento nasal específico, e verificaram perfis PK e PD comparáveis ou melhores que os por via IM, independentemente se com uma ou duas doses, e similar ao previamente observado em indivíduos sem RAS³¹.

Em crianças e adolescentes os estudos de perfil PK/PD têm sido realizados observando-se os de adultos e reforçando-se a presença de diferenças desses

parâmetros entre eles. Com o crescimento, ocorrem aumentos bem conhecidos na PA e na FC, que são fisiológicas e associadas à idade^{25,32,33}.

Fleisher e cols. realizaram estudo PK/PD de fase 1, multicêntrico, de dose única em 42 pacientes pediátricos (4 a 18 anos) que receberam dose única de ASN 1 mg (peso corporal entre 15 e 30 kg) ou 2 mg (acima de 30 kg). Os resultados foram comparados aos de 42 adultos saudáveis (22 a 54 anos) que receberam dose única de 2 mg²⁸.

Entre os pacientes pediátricos que receberam 1 mg, a C_{max} média foi ligeiramente menor do que a observada entre os que receberam 2 mg (651 vs. 690 pg/mL), e ambas foram mais elevadas que as dos indivíduos adultos (481 pg/mL)²⁸.

As duas doses de SNA ocasionaram aumento médio geral da PAS em relação à basal; no entanto, foram observadas reduções transitórias da PAD que ocorreram em cinco minutos para a dose de 1 mg e em 10 minutos para a de 2 mg. Não houve diferenças entre as duas doses com relação à elevação da FC, valores médios de PAS e PAD. Os adultos apresentaram aumento significativamente maior do que as crianças, e houve diferenças mínimas na PAD. O efeito na FC foi semelhante entre indivíduos pediátricos e adultos²⁸. Esses aumentos decorrem da ativação dos receptores adrenérgicos, o principal mecanismo de ação pelo qual a epinefrina reverte reações alérgicas graves e anafilaxia³³. Curiosamente, apesar da maior C_{max} de adrenalina observada entre as crianças/adolescentes, o aumento máximo da PAS média das mesmas foi significativamente menor que a dos adultos. Seria essa diferença resultante das diferenças fisiológicas relacionadas à idade²⁸? Diferentemente dos adultos, as crianças apresentaram queda da PAD inicial com as duas doses (SNA 1 mg e 2 mg) de modo relacionado à idade²⁸. Presume-se que essa diminuição seja decorrente da ativação dos receptores β_2 -adrenérgicos de alta afinidade, resultando em vasodilatação transitória. Essa vasodilatação mediada por β_2 determina a diminuição subsequente do retorno venoso, seguida por diminuição no débito cardíaco, que pode potencialmente diminuir a PAS e a PAD^{29,33}. A redistribuição do fluxo sanguíneo continua até que os níveis de adrenalina aumentem o suficiente para ativar os receptores α de menor afinidade, resultando em uma mudança, dependente da concentração plasmática, da vasodilatação para a vasoconstrição³⁴⁻³⁷.

A elasticidade vascular relativamente alta em crianças provavelmente as torna mais sensíveis à

vasodilatação transitória mediada pelo receptor β_2 e à consequente diminuição transitória da PAD, geralmente mais intensa e mais precoce com maiores doses de SNA refletindo-se também na PAS^{34,36}.

Com relação às alterações da FC, apesar das crianças apresentarem concentrações mais elevadas de adrenalina, as alterações foram comparáveis às observadas com adultos. Possivelmente estas diferenças fisiológicas também estejam relacionadas à idade. Explicam esses fatos: (a) a diminuição nas respostas cronotrópicas à estimulação adrenérgica β_1 com a idade, com regulação negativa e diminuição da ligação agonista dos receptores adrenérgicos β_1 ³⁵, resultando em uma resposta de FC menos pronunciada em indivíduos mais velhos; e (b) a sensibilidade do barorreflexo diminui com a idade³⁵, resultando em diminuição da modulação da FC (menor diminuição da FC) em resposta a aumentos rápidos na PA. Em conjunto, a resposta reduzida à estimulação adrenérgica β_1 e a regulação reduzida da FC resultante de um barorreflexo menos sensível pode minimizar a diferença na resposta cardíaca à epinefrina em indivíduos mais velhos³⁷, resultando em uma resposta da FC comparável à observada em indivíduos pediátricos nos quais a FC foi reduzida por meio de um barorreflexo mais sensível com maior concentração de epinefrina.

A hipotensão está frequentemente associada às reações alérgicas graves. Assim, é importante avaliar o quanto esse fator pode impactar na absorção de adrenalina administrada por via nasal³⁸. Estudo realizado em cães beagle anestesiados, em situação de normalidade e de hipotensão (anafilaxia induzida) e que receberam adrenalina intranasal (1 mg) foi realizado para responder a esse questionamento. A C_{max} média de adrenalina foi maior entre os animais avaliados durante a anafilaxia do que nos em condições normais (2.670 ± 2.150 pg/mL e 1.330 ± 739 pg/mL, respectivamente, $p < 0,05$), o mesmo ocorreu com a área sob a curva (0 a 45 minutos). Tais achados reforçam o fato de que a absorção da adrenalina não foi afetada pela hipotensão decorrente de anafilaxia³⁸.

De modo geral, quando administrado a crianças/adolescentes, o SNA demonstrou absorção comparável ou superior à de adultos, com aumentos na PAS e na FC que sugerem que essas doses pediátricas ativam receptores adrenérgicos relevantes. Em relação à PAD, a diferença nas respostas do paciente pode ser amplamente atribuída a diferenças fisiológicas normais relacionadas à idade e não à ação da

epinefrina. Ao comparar os dados com os de adultos de mais de 700 indivíduos, as doses pediátricas de Neffy apresentam o desempenho esperado²⁸.

Segurança

A adrenalina é a primeira linha de tratamento da anafilaxia e está associada a um bom padrão de segurança. A resolução efetiva dos sintomas da anafilaxia depende em grande parte da sua administração imediata pelo paciente/cuidador. Adicionalmente, a possibilidade de ocorrência de uma superdosagem e de efeitos adversos cardíacos graves é uma realidade com qualquer via de administração. No entanto, esta probabilidade é mais reduzida com a administração por via IM em comparação com a administração por via IV³⁹.

A adrenalina deve ser administrada com cautela a gestantes, idosos e a pacientes com doença cardíaca subjacente ou em uso de glicosídeos cardíacos, diuréticos ou antiarrítmicos, pois pode agravar a angina ou causar arritmias ventriculares (até fibrilação ventricular fatal). Pacientes em tratamento com medicamentos antidepressivos, distúrbios da tireoide, diabetes e hipertensão podem correr maior risco de apresentarem reações adversas. A adrenalina pode exacerbar temporariamente a condição subjacente e/ou aumentar os sintomas em pacientes com hipertireoidismo, doença de Parkinson, diabetes e insuficiência renal^{6,8}.

Embora o SNA contenha metabissulfito em sua formulação, o seu uso não deve ser impeditivo a pacientes com sensibilidade^{6,8}. A mucosa nasal pode permanecer alterada por até duas semanas após o uso do SNA e aumentar a absorção sistêmica de produtos aplicados por via nasal, incluindo a própria epinefrina intranasal^{6,8}.

O SNA está disponível em duas apresentações de dose única (1 mg e 2 mg) a serem administradas da seguinte forma: 1 mg para crianças com 4 anos ou mais e peso entre 15 e 30 kg; 2 mg para pacientes com 30 kg ou mais^{6,8}. A posologia recomendada é a aplicação de uma dose em uma narina. Caso os sintomas não melhorem após 5 minutos, uma segunda aplicação pode ser administrada na mesma narina com um novo dispositivo^{6,8}.

Além disso, é essencial que o dispositivo seja utilizado corretamente, mesmo por indivíduos não

treinados, com base apenas na leitura das instruções de uso. Hernandez-Trujillo e cols. avaliaram o fator humano na administração do SNA por adultos, jovens, cuidadores e pacientes. Todos os participantes conseguiram transportar adequadamente o estojo com os dois dispositivos, abri-lo em uma simulação de emergência alérgica e administrar o produto com sucesso, tanto em uma quanto em duas aplicações (com intervalo de 10 minutos) na mesma narina⁹.

Eventos adversos ocorrem em 7% a 19% dos casos, e em geral são leves. Os mais comuns incluem desconforto nasal, dor de cabeça, rinorreia, tontura, náusea, vômito, irritação ou secura na garganta, parestesia, espirros, congestão do trato respiratório superior, epistaxe, secura nasal, garganta seca, fadiga e sensação de nervosismo^{6,8}.

Fleischer e cols. observaram eventos adversos em 52,4% pacientes que receberam ESN 1 mg e 66,7% dos que receberam 2 mg. Entre os tratados com 1 mg, os mais comuns foram: congestão nasal (19%), congestão do trato respiratório superior (14,3%), garganta seca, ressecamento nasal e parestesia (9,5%); e no grupo com 2 mg: desconforto nasal, rinorreia, parestesia intranasal (19%), espirros (14,3%), dor no local da aplicação, epistaxe, parestesia, fadiga e sensação de nervosismo (9,5%). Não houve relato de eventos adversos gastrintestinais (náuseas, vômitos). A maioria dos eventos foi leve e com resolução rápida. Não houve evento grave e tampouco desistência do estudo pelos eventos adversos²⁸.

De acordo com o fabricante, os SNA devem ser armazenados em temperatura ambiente, com tolerância para excursões térmicas de até 50 °C. Em temperaturas inferiores a -15 °C (5° F), a solução congela e o dispositivo não libera a adrenalina. A vida útil do SNA (*neffy*) é de 30 meses, superior à dos produtos injetáveis, cuja validade varia entre 12 e 18 meses^{6,8}.

Conclusão

Até o momento, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica com o SNA demonstram eficácia clínica semelhante à adrenalina intramuscular (ampola, autoinjeter), tanto em adultos quanto em crianças^{31,40}. O SNA surge como uma alternativa inovadora e promissora, especialmente para pacientes com barreiras ao uso de dispositivos injetáveis.

Referências

- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:S1-S58.
- Ewan P, Brathwaite N, Leech S, Luyt D, Powell R, Till S, et al. BSACI guideline: prescribing an adrenaline auto-injector. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1258-80.
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472.
- Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-77.
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. ASCIA guidelines—adrenaline (epinephrine) injector prescription [Internet]. Disponível em: <https://www.allergy.org.au/hp/anaphylaxis/adrenaline-injector-prescription>. Acessado em: 25/06/2025.
- Golden DBK, Wang J, Waserman S, Shaker MS, Stukus DR, Wang J, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Asthma Allergy Immunol*. 2024;132(2):124-76.
- Wang J, Lieberman JA, Wallace DV, Waserman S, Golden DBK. Anaphylaxis in Practice: A Guide to the 2023 Practice Parameter Update. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(9):2325-36.
- Pouessel G, Neukirch C. Alternatives to Injectable Adrenaline for Treating Anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2024;55(1):36-51.
- Tanno LK, Worm M, Ebisawa M, Ansotegui IL, Senna G, Fineman S, et al. Global disparities in availability of epinephrine auto-injectors. *World Allergy Organ J*. 2023;16(10):100821.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. An Epinephrine Nasal Spray (neffy) for Anaphylaxis. *Med Lett Drugs Ther*. 2024 Oct 14;66(1713):163-4.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. An epinephrine prefilled syringe (Symjepi) for anaphylaxis. *Med Lett Drugs Ther*. 2019;61:25.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. In Brief: Epinephrine 1 mg Nasal Spray (neffy). *Med Lett Drugs Ther*. 2025;67(1727):71.
- Hernandez-Trujillo V, Brooks J, Tachdjian R, Dorsey BT, Lowenthal R, Tanimoto S. Successful Administration of neffy, Epinephrine Nasal Spray, When Provided with a Two-Dose Carrying Case – A Human Factor Study. In: Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology; October 24-28, 2024; Boston, MA. Disponível em: <https://ir.ars-pharma.com/static-files/e890cf91-c87a-4b76-9472-181186c4c18f>. Acessado em: 25/06/2025.
- Dribin TE, Waserman S, Turner PJ. Who Needs Epinephrine? Anaphylaxis, Autoinjectors, and Parachutes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(4):1036-46.
- Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:284-92.
- Grabhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pföhler C, et al. Epinephrine in severe allergic reactions: the European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1898-1906.e1.
- Kemp AS. EpiPen epidemic: suggestions for rational prescribing in childhood food allergy. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:372-5.
- Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter, and grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1082-123.
- Ellis AK, Casale TB, Kaliner M, Oppenheimer J, Spergel JM, Fleischer DM, et al. Development of neffy, an Epinephrine Nasal Spray, for Severe Allergic Reactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(6):811.
- Fleming JT, Clark S, Camargo CA, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:57-62.
- Patel N, Chong KW, Yip AY, 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;148:1307-15.
- Liu X, Lee S, Lohse CM, Hardy CT, Campbell RL. Biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients: A prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1230-8.
- Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis: Mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1169-78.
- Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the acute treatment of anaphylaxis. *Medicine*. 2018;115:528-34.
- Brown JC, Simons E, Rudders SA. Epinephrine in the management of anaphylaxis. *J. Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1186-95.
- Hogan RE, Gidal BE, Koplowitz B, Koplowitz LP, Lowenthal RE, Carrazana E. Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2020;61:455-64.
- Rabinowicz AL, Carrazana E, Maggio ET. Improvement of intranasal drug delivery with Intravail alkylsaccharide excipient as a mucosal absorption enhancer aiding in the treatment of conditions of the central nervous system. *Drugs RD*. 2021;21:361-9.
- Fleischer DM, Li HH, Talreja N, Lockey RF, Kaliner MA, Wainford RD, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of neffy, Epinephrine Nasal Spray, in Pediatric Allergy Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(6):1335-1341.e1.
- Casale TB, Ellis AK, Nowak-Wegrzyn A, Kaliner M, Lowenthal R, Tanimoto S. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of epinephrine after single and repeat administration of neffy, EpiPen, and manual intramuscular injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152:1587-96.
- Casale TB, Oppenheimer J, Kaliner M, Lieberman JA, Lowenthal R, Tanimoto S. Adult pharmacokinetics of self-administration of epinephrine nasal spray 2.0 mg versus manual intramuscular epinephrine 0.3 mg by health care provider. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;12:500-2.
- Oppenheimer J, Casale TB, Camargo CA, Fleischer DM, Bernstein D, Lowenthal R, et al. Upper respiratory tract infections have minimal impact on neffy's pharmacokinetics or pharmacodynamics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:1640-3.
- Tilley DG, Houser SR, Koch WJ. Adrenergic Agonists and Antagonists. In: Brunton LL, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2023. p.947.
- Tanimoto S, Kaliner M, Lockey RF, Ebisawa M, Koplowitz LP, Koplowitz B, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of epinephrine, administered intranasally and intramuscularly: An integrated analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(4):508-514.e1.
- Worm M, Nguyen DT, Rackley R, Muraro A, DuToit G, Lawrence T, et al. Epinephrine delivery via epipen, auto-injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:1-13.
- White M, Leenen FHH. Aging and cardiovascular responsiveness to beta-agonist in humans: role of changes in beta-receptor responses versus baroreflex activity. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;56:543-53.
- Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293:R3-R12.
- Leenen FH, Coletta E, Fournay A, White R. Aging and cardiac responses to epinephrine in humans: role of neuronal uptake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H2498-H2503.

38. Sparapani S, Authier S, Lowenthal R, Tanimoto S. The impact of anaphylaxis on the absorption of intranasal epinephrine in anaesthetized non-naive beagle dogs. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;2(4):100165.
39. Pauw EK, Stubblefield WB, Wrenn JO, Brown SK, Cosse MS, Curry ZS, et al. Frequency of cardiotoxicity following intramuscular administration of epinephrine in emergency department patients with anaphylaxis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2024;5:e13095.
40. Oppenheimer J, Casale T, Spergel J, Bernstein D, Camargo Jr CA, Ellis AK, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Repeat Dosing of neffy, Epinephrine Nasal Spray, Versus Intramuscular Injection During Induced Allergic Rhinitis. In: Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology; October 24-28, 2024; Boston, MA. Disponível em: <https://ir.ars-pharma.com/static-files/1deda89c-2ed2-4512-a927-83182e1c330b>. Acessado em: 29/06/2025.

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

Correspondência:
Dirceu Solé
E-mail: alergiaimunologiareumatologia@unifesp.br

Análise da cobertura vacinal contra poliomielite no contexto do movimento antivacina e do início da pandemia de COVID-19, no município de Piracicaba em comparação com o Brasil

Analysis of polio vaccination coverage in the context of the anti-vaccine movement and the onset of the COVID-19 pandemic in the municipality of Piracicaba compared to Brazil

Beatriz Caroline Câmara¹, Talita Bonato de Almeida¹

RESUMO

Introdução: O Programa Nacional de Imunizações é uma das ferramentas de maior impacto no setor preventivo da medicina integrativa do Sistema Único de Saúde. A poliomielite é um dos componentes da lista de doenças de notificação compulsória, a qual foi extinta no Brasil devido à vacinação iniciada em 1961, obtendo em 1994 o certificado de área livre de circulação do vírus selvagem. Porém, o surgimento e crescimento do movimento antivacina no país, associado a um período de governos de políticas neoliberais com controle de gastos da área da saúde, mostram-se uma ameaça à cobertura vacinal em território nacional. **Objetivo:** Comparar dados vacinais da poliomielite de Piracicaba, SP, com os nacionais e discutir os possíveis impactos do movimento antivacina, das *fake news* e da pandemia de COVID-19 na cobertura vacinal local e federal. **Métodos:** Estudo longitudinal retrospectivo realizado por meio da análise de dados secundários de cobertura vacinal do município de Piracicaba, SP, e do Brasil entre os anos de 2017 a 2022 obtidos nas bases de dados do Departamento Regional de Saúde de Piracicaba, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil e DATASUS. **Resultados:** A região de Piracicaba registrou entre 2017 e 2020, 3 casos notificados (mas não confirmados) de poliomielite e uma cobertura vacinal variando entre 91,19 e 103,46% entre os anos de 2017 e 2021; enquanto o Sudeste do Brasil registrou uma variação entre 73,11 e 90,04%, nesse mesmo período. **Discussão:** A partir de 2024, o Ministério da Saúde substituiu gradualmente a Vacina Oral Poliomielite pela versão inativada do imunizante,

ABSTRACT

Introduction: The Brazilian National Immunization Program is one of the most important preventive tools within the Brazilian Unified Health System. Poliomyelitis is a notifiable disease that was eliminated in Brazil through vaccination efforts that began in 1961, with the country being certified, in 1994, as wild poliovirus-free. However, the emergence and rise of the anti-vaccine movement in the country, combined with periods of governments adopting neoliberal policies that restricted health expenditures, pose a threat to vaccination coverage nationwide. **Objective:** The aim of this article was to compare polio vaccination data from Piracicaba with national data and to discuss the possible impacts of the anti-vaccine movement, misinformation (fake news), and the COVID-19 pandemic on local and national vaccination coverage. **Methods:** We conducted a retrospective longitudinal study through the analysis of secondary data on vaccination coverage in the city of Piracicaba, state of São Paulo, and Brazil between 2017 and 2022, obtained from the databases of the Regional Health Department of Piracicaba, the Information Technology Department of the Brazilian Unified Health System, and DATASUS. **Results:** Between 2017 and 2020, the Piracicaba region reported 3 suspected (but unconfirmed) cases of poliomyelitis and vaccination coverage ranging from 91.19% to 103.46% between 2017 and 2021. In contrast, southeastern Brazil recorded coverage rates between 73.11% and 90.04% during the same period. **Discussion:** Beginning in 2024, the Brazilian Ministry of Health gradually replaced the oral polio vaccine with the

1. Universidade Anhembí Morumbi Piracicaba, SP, Brasil.

Submetido em: 09/12/2024, aceito em: 18/03/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(2):235-41.

considerando novas evidências científicas. O objetivo dessas mudanças visa melhorar a eficácia do esquema vacinal frente aos indícios epidemiológicos. **Conclusão:** É possível perceber a interferência e as consequências das *fake news* persistentes contra a vacinação no período pré e pós-pandemia de COVID-19.

Descritores: Poliomielite, movimento contra vacinação, COVID-19, cobertura vacinal.

inactivated polio vaccine, based on new scientific evidence. These changes aimed to improve the effectiveness of the immunization schedule in light of epidemiological evidence. **Conclusion:** The influence and consequences of persistent misinformation against vaccination can be observed in both the pre- and post-COVID-19 pandemic periods.

Keywords: Poliomyelitis, anti-vaccination movement, COVID-19, vaccination coverage.

Introdução

A integralidade é um dos atributos necessários da Atenção Primária à Saúde, mais precisamente, é uma diretriz do Sistema Único de Saúde (SUS)¹, e tem como premissa assegurar atendimento integral a todo indivíduo, ou seja, busca um atendimento no qual a base seja o atual significado de saúde dado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), “estado de completo bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença ou enfermidade”. Com isso, o SUS garante um tratamento completo da complexidade humana e não só de sua parte biológica, assim, deixando de reduzir o paciente a uma queixa isolada². Além disso, a integralidade se expande na cronologia da trajetória da doença e trabalha a prevenção em todos os seus níveis³.

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) é uma das ferramentas de maior impacto no setor preventivo da medicina integrativa do SUS, isso porque ele coordena e organiza toda a política de vacinação nacional, desde as campanhas de imunização até o cuidado com a cadeia de frio e as notificações de efeitos adversos das vacinas⁴. Ele funciona de forma conjunta entre o Ministério da Saúde e as secretarias estaduais e municipais de saúde por meio da logística de compra e fornecimento dos imunobiológicos e da junção de todos os dados relacionados à imunização⁵. Esse compilado de dados é feito pelo Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações englobando doses aplicadas e faltosas, movimentação dos Imunobiológicos e Eventos Adversos Pós-Vacinação notificados⁴. Dessa forma, tem-se um sistema de saúde bem interligado e informado sobre as diversas regiões do país, já que ele unifica os diferentes sistemas utilizados pelos municípios.

Dentro dessa lógica preventiva, têm-se as doenças de notificação compulsória, as quais apresentam características que possam apresentar riscos à saúde pública, como doenças com potencial para causar

surtos ou epidemias, doença ou agravamento de causa desconhecida, doenças que causam alteração no padrão clínico-epidemiológico das doenças conhecidas, considerando o potencial de disseminação, a magnitude, a gravidade, a severidade, a transcendência e a vulnerabilidade de cada uma delas na população. Elas devem ser comunicadas obrigatoriamente à autoridade de saúde sobre a ocorrência de suspeita ou confirmação, agravamento ou evento de saúde pública. Tal comunicação é feita por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), responsável por compilar todas as notificações realizadas, promover uma análise dinâmica da ocorrência de determinado evento na população observada e fornecer informações para a formação do seu perfil epidemiológico, além de auxiliar na determinação de prioridades de intervenções e o impacto destas. Dessa forma, percebe-se que seu uso sistemático e de forma descentralizada contribui para a democratização da informação, pois permite que todos os profissionais de saúde tenham acesso à informação e as tornem disponíveis para a comunidade⁶.

A poliomielite é um dos componentes da lista de doenças de notificação compulsória por ser altamente contagiosa e ser causada pelo poliovírus selvagem, um vírus que destrói partes do sistema nervoso, causando paralisia permanente nas pernas ou braços⁷. Ele pode infectar crianças e adultos por meio do contato direto com fezes ou com secreções eliminadas pela boca de pessoas infectadas. Nesse sentido, o saneamento básico, as condições habitacionais e a higiene pessoal constituem pontos de atenção para a transmissão desse vírus. Em geral, os sintomas são febre, mal-estar, dor de cabeça, de garganta e no corpo, vômitos, diarreia, constipação, espasmos, rigidez na nuca e até mesmo meningite. Em formas graves tem-se a paralisia, flacidez muscular, que afeta, em regra, um dos membros inferiores e irá se

enquadrar como uma das principais sequelas da pólio. Não há tratamento específico para essa doença, o indicado é hospitalizar todos os acometidos e tratar os sintomas.

Entretanto, a poliomielite é efetivamente prevenida por meio do esquema vacinal composto por três doses da vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP) (aos 2, 4 e 6 meses), e uma dose de reforço aos 15 meses de idade⁸. Com a introdução da vacinação contra a pólio em 1950, muitos países conseguiram diminuir drasticamente e até mesmo interromper completamente a transmissão da doença⁹, como foi o caso do Brasil, que teve seu último caso confirmado e registrado em 1989, sendo a doença erradicada das Américas nos anos 1990¹⁰.

Porém, o surgimento e crescimento do movimento antivacina no país, associado a um período de governos de políticas neoliberais com controle de gastos e diminuição do investimento federal na área da saúde¹¹, está ameaçando a cobertura vacinal contra poliomielite em território nacional. Esses governos, além de diminuírem substancialmente os investimentos no SUS, e, consequentemente, no PNI¹⁰, também abriram espaço para maior circulação de *fake news* acerca da vacinação. Isso porque, ainda que o movimento antivacina tenha um início e uma ocorrência secular, ele seguiu evoluindo e perdurando através dos anos, tendo registros no século XVIII, quando o reverendo Edmund Masse, na Inglaterra, chamou as vacinas de “operações diabólicas” por considerar a prática de inoculação pecaminosa, no século XIX com a formação da Liga Anti-Vacinação, em Londres, que se opunha fortemente à vacinação, naquele momento obrigatória, alegando ferir a liberdade de escolha, e no século XX com a publicação de um artigo no *The Lancet* pelo ex-médico e pesquisador britânico, Andrew Wakefield, que sugeriu uma conexão entre o sarampo, caxumba e vacina contra rubéola e desenvolvimento de autismo em crianças pequenas¹². Por conta desse longo e persistente histórico mundial, o Brasil não ficou ileso, tendo, a partir do ano de 2015, uma redução na cobertura vacinal geral. Com um esforço de mobilização nacional, em 2018, o Brasil conseguiu recuperar ligeiramente os níveis protetores, o que não durou muito, pois no ano 2019 esses parâmetros voltaram a cair grandemente, se agravando ainda mais com o início da pandemia de COVID-19¹⁰, momento de grande disseminação de *fake news* acerca da vacinação proporcionada até mesmo pela presidência vigente, que contribuíram para legitimar a hesitação vacinal¹³.

Portanto, o conhecimento, quantificação e comparação de dados vacinais anteriores à pandemia, e durante seu decorrer, são imprescindíveis para o planejamento de estratégias e ações em todos os entes federativos, a fim de retomarmos a cobertura vacinal antes estabelecida.

Dessa forma, o objetivo deste artigo é comparar dados vacinais da poliomielite do município de Piracicaba/SP com os nacionais, e discutir os possíveis impactos do movimento antivacina, das *fake news* e da pandemia de COVID-19 na cobertura vacinal local e federal.

Métodos

O estudo é longitudinal retrospectivo, realizado por meio da análise de dados secundários de cobertura vacinal do município de Piracicaba/SP e do Brasil dentre os anos 2017 e 2022 obtidos nas bases de dados do Departamento Regional de Saúde de Piracicaba, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Nestas bases foram coletados dados sobre a cobertura vacinal referentes ao esquema vacinal completo, região e número de casos de pólio notificados, quando disponíveis.

Do Departamento Regional de Saúde de Piracicaba foram utilizadas informações do documento em formato de Excel intitulado de “DADOS_BOLETIMSE1A52_2021.xlsx”, na aba de “Casos Pólio”, os códigos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 352690 e 353870 que se referem à cidade de Piracicaba na lista, com o primeiro referente a notificações feitas na cidade de Limeira, e o segundo referente a notificações feitas na própria cidade de Piracicaba, e os números de casos notificados em 2019, 2020, 2021 e 2022.

Na aba de “Cobertura Vacinal Polio” foi utilizado o código do IBGE 353870, que remete ao mesmo município e à cobertura vacinal contra poliomielite das vacinas poliomielite 1 e 3 (VOPb) e da vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP), de menores de 2 anos com esquema vacinal completo (ou seja, 3 doses e 1 reforço), entre 2017 a 2021*, os quais correspondem a dados extraídos em 09 de março de 2022, sendo que os referentes a 2020 e 2021 estão marcados como “sujeitos a alterações”.

Foi analisada a cobertura vacinal da pólio em Piracicaba a partir do ano de 2017 para que se possa ter um referencial anterior ao ano de 2019 e da pandemia de COVID-19, momentos de grande compartilhamento de *fake news* acerca da vacinação.

Já do DATASUS, na aba Assistência à Saúde, foi selecionado Imunizações – desde 1994 e, após, Cobertura, finalizando com o preenchimento dos seguintes comandos: Linha: Ano; Coluna: Região; Medidas: Imuno - Poliomielite, poliomielite 4 anos e poliomielite (1° reforço); Períodos disponíveis: De 2010 a 2022; Seleção disponível: Nenhuma seleção; Gráfico: Coluna.

Foi escolhido o período de 2017 a 2022 para visualizar o impacto do crescimento do movimento antivacina no Brasil que, como supracitado na introdução, é datado com início impactante por entre 2014 e 2015.

Resultados

Os dados extraídos do Departamento Regional de Saúde de Piracicaba estão expressos na Tabela 1. Percebe-se que a incidência, por casos notificados, nos municípios de Piracicaba e Limeira é baixa, sendo de 3 casos em um período de 6 anos. Apesar de notificados, tais casos foram investigados e classificados como paralisias flácidas agudas, e não poliomielite causada pelo vírus selvagem.

A Tabela 2 mostra os dados obtidos no IBGE, sob o código 353870, os quais demonstram uma variação da cobertura vacinal em Piracicaba, com queda nos

Tabela 1

Casos notificados de pólio no município de Piracicaba/SP entre os anos de 2017 e 2022

Código IBGE	GVE de notificação	Município de notificação	Número de casos notificados					
			2017	2018	2019	2020	2021	2022
352690	Piracicaba	Limeira			1	1		
353870	Piracicaba	Piracicaba			1			

GVE: Grupo de Vigilância Epidemiológica.

Fonte: Departamento Regional de Saúde de Piracicaba/SP.

Tabela 2

Cobertura vacinal da vacina da pólio (vacina poliomielite 1 e 3 (Atenuada) (VOPb) e vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP)) no município de Piracicaba/SP entre os anos de 2017 e 2021, em porcentagem

Código IBGE	Município	2017	2018	2019	2020 ^a	2021 ^a
353870	Piracicaba	93,75	103,46 ^b	95,55	98,87	91,19

^a Dados sujeitos a alterações.

^b A população-alvo da vacinação é estimada anualmente, e a meta de vacinação é fixada em 95%, porém a mobilidade populacional, especialmente em cidades turísticas como Piracicaba, pode afetar a precisão dessas estimativas, ultrapassando os 100%, como nesse caso.

Fonte: IBGE.

anos de 2017, 2019 e 2021, sendo que nesse último teve-se a menor taxa.

Já do DATASUS, com os comandos descritos na metodologia, obteve-se os dados expressos na Figura 1 e na Tabela 3, evidenciando que a cobertura vacinal brasileira, de uma maneira geral, em todas os estados, diminuiu progressivamente ao longo dos anos até 2021, retornando a aumentar em 2022.

Discussão

Assim, com os dados coletados e selecionados supracitados, é possível perceber que a cobertura vacinal da vacina de poliomielite no Brasil se manteve numa constância com pequena oscilação entre os anos de 2010 e 2015, porém a partir de 2016 observa-se uma queda gradativa nessa cobertura abrangendo os períodos de maior disseminação de *fake news*, não só sobre a vacinação, mas também a saúde em um geral, e do início e meio da pandemia de COVID-19.

De acordo com a OMS, a pandemia foi acompanhada de uma onda de excesso de informações, nem sempre precisas, o que tornou a busca por fontes adequadas e orientações confiáveis muito complexa. Perante esse cenário suscetível, também se teve a ampliação da disseminação de *fake news* e desinformação¹⁴, o que contribuiu para o medo e a exitação das pessoas para com as vacinas¹⁵.

Além disso, alguns outros fatores contribuíram para a queda da cobertura vacinal nesse período, como a dificuldade de acesso da população à vacinação durante os períodos de isolamento da pandemia¹⁶ e dificuldade logística de produção, transporte e distribuição das vacinas pelo país¹⁷, além de todo impacto psicológico deste período que resultou com que muitos indivíduos não priorizassem a vacinação¹⁸.

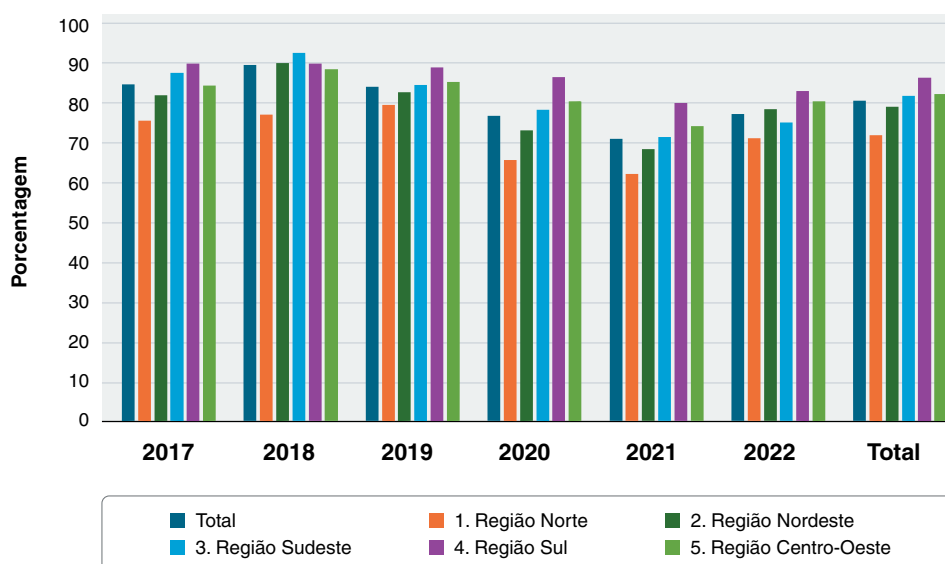
É evidente a associação desses eventos com as alterações de um padrão de cobertura vacinal que, por anos, se manteve como uma referência mundial invicta. Isso é ainda mais perceptível nas análises de regiões e cidades, como é o caso do município de Piracicaba que, mesmo sendo localizado no interior da região mais bem desenvolvida no aspecto econômico e com os maiores investimentos em saúde, tecnologia, infraestrutura e saneamento do país, apresentou suspeita de casos de poliomielite nos anos de 2019 e 2020, além de uma cobertura vacinal de 91,19% no ano de 2021, a qual mesmo sendo alta, ainda não é considerada o suficiente para a população. Os dados da cobertura vacinal de pólio de 2023 e até setembro de 2024 evidenciam o decréscimo visto nos anos anteriores, com alarmantes 86,48% e 86,95%, respectivamente.

Dessa forma, uma doença perigosa que já se encontrava erradicada em contexto nacional conseguiu retornar, tanto com casos quanto com óbitos, em um cenário mais moderno o qual deveria contar com mais ciência e conhecimento, mas infelizmente enfrenta

Tabela 3

Relação cobertura vacinal da vacina da poliomielite (vacina poliomielite 1 e 3 (Atenuada) (VOPb) e vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP)) por região brasileira ao longo de 6 anos em números absolutos (data de atualização dos dados: 29/06/2023)

Região	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Total	84,74	89,54	84,19	76,79	71,04	77,20	80,64
Região Norte	75,67	77,06	79,59	65,69	62,29	71,23	71,92
Região Nordeste	81,92	90,04	82,73	73,11	68,53	78,50	79,13
Região Sudeste	87,56	92,66	84,54	78,28	71,53	75,14	81,77
Região Sul	89,82	89,91	89,04	86,50	79,98	83,10	86,44
Região Centro-Oeste	84,44	88,59	85,40	80,47	74,22	80,50	82,26

**Figura 1**

Relação cobertura vacinal da vacina da poliomielite por região brasileira ao longo de 6 anos (data de atualização dos dados: 29/06/2023)

Fonte DATASUS.

uma onda de informação exagerada juntamente ao compartilhamento exacerbado de *fake news*.

A partir de 2024, o Ministério da Saúde vai substituir gradualmente a VOP pela versão inativada (VIP) do imunizante, considerando novas evidências científicas que norteiam essa vacina. A citada mudança foi discutida em uma reunião da Câmara Técnica de Assessoramento em Imunização com representantes da instituição em todas as regiões do Brasil visando à retomada das altas coberturas vacinais¹⁹. A partir do primeiro semestre de 2024, o Brasil passou a adotar exclusivamente a VIP no reforço aos 15 meses de idade, que atualmente é feito com a forma oral do imunizante. A VIP (injetável) já é aplicada aos 2, 4 e 6 meses de vida, conforme o Calendário Nacional de Vacinação. A dose de reforço aplicada atualmente aos 4 anos não será mais necessária, já que o esquema vacinal com quatro doses garantirá a proteção contra a pólio¹⁹.

Embora a VOP tenha sido extremamente eficaz no controle da poliomielite durante décadas, a evolução das estratégias de vacinação recomendada pela Organização Mundial da Saúde²⁰ e as preocupações com segurança e manutenção da erradicação da doença²¹ justificaram a decisão do Ministério da Saúde pela mudança para a VIP como a principal vacina no Brasil.

Conclusão

Dessa forma, pode-se perceber uma associação entre a onda de infodemia e desinformação, caracterizada pela disseminação de *fake news* presente no período pré e pós-pandemia de COVID-19, com a queda da taxa vacinal principalmente de vacinas de doenças já erradicadas pelo Brasil, como a poliomielite, e, consequentemente com um aumento de vulnerabilidade expositiva a estas doenças.

Referências

1. Cunha CRH, Harzheim E, Medeiros OL, D'Ávila OP, Martins C, Wollmann L, et al. Carteira de Serviços da Atenção Primária à Saúde: garantia de integralidade nas Equipes de Saúde da Família e Saúde Bucal no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020;25(4):1313-26. doi: 10.1590/1413-81232020254.31862019.
2. Conti AA. Historical evolution of the concept of health in Western medicine. *Acta Biomed*. 2018;89(3):352-4. doi: 10.23750/abm.v89i3.6739.
3. Garbin ADC, Chioro A, Pintor EAS, Marques MS, Branco MAC, Capozzolo AA. Loucura e o trabalho: integralidade e cuidado em rede no SUS. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021. 26(12):5977-85. doi: 10.1590/1413-812320212612.15142021.
4. Silva AA, Teixeira AMS, Domingues CMAS, Braz RM, Cabral CM. Avaliação do Sistema de Vigilância do Programa Nacional de Imunizações - Módulo Registro do Vacinado, Brasil, 2017. *Epidemiol Serv Saude*, Brasília. 2021;30(1):e2019596. doi: 10.1590/S1679-49742021000100028.

5. Domingues CMAS, Maranhão AGK, Teixeira AM, Fantinato FFS, Domingues RAS. 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(Suppl 2). doi 10.1590/0102-311X00222919.
6. Brasil, Ministério da Saúde. Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/notificacao-compulsoria/lista-nacional-de-notificacao-compulsoria-de-doencas-agrivos-e-eventos-de-saude-publica>.
7. Organização Pan-Americana da Saúde, OPAS/OMS. Poliomielite [Internet]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/poliomielite#:~:text=A%20poliomielite%2C%20co mumente%20 chamada%20de>.
8. Brasil, Ministério da Saúde, Biblioteca Virtual em Saúde. Poliomielite (paralisia infantil) [Internet]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/poliomielite-paralisia-infantil/>
9. Badizadegan K, Kalkowska DA, Thompson KM. Polio by the Numbers - A Global Perspective. *J Infect Dis*. 2022 Oct 17;226(8):1309-18. doi: 10.1093/infdis/jiac130.
10. Kerr L. Da erradicação ao risco de reintrodução da poliomielite no Brasil. *Cien Saude Colet*. 2023 Feb;28(2):328. doi: 10.1590/1413-81232023282.18972022.
11. Nobre V, Faria M. O Orçamento da Saúde para 2023: o que mudou nos últimos dez anos? Nota Técnica n° 29. Instituto de Estudos para Políticas de Saúde; 2023.
12. Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine. *Cureus*. 2018;10(7):e2919. doi: 10.7759/cureus.2919.
13. Galhardi CP, Freire NP, Fagundes MCM, Minayo MCS, Cunha ICKO. Fake news e hesitação vacinal no contexto da pandemia da COVID-19 no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022;27(5):1849-58.
14. Organização Pan-Americana da Saúde, OPAS. Entenda a infodemia e a desinformação na luta contra a COVID-19 [Internet]. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52054/Factsheet-Infodemic_por.pdf.
15. Neto M, Lachtim SAF. COVID-19 Vaccination Campaign: Fake News Infodemic. *Rev Bras Enferm*. 2022;75(4):e750401. doi: 10.1590/0034-7167.2022750401pt
16. Organização Pan-Americana da Saúde. Serviços essenciais de saúde enfrentam interrupções contínuas durante pandemia de COVID-19 [Internet]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/servicos-essenciais-de-saude-enfrentam-interrupcoes-continuas-durante-pandemia-de-covid-19> - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde.
17. Quintella M. Os desafios logísticos para a vacinação anti-COVID-19 no Brasil. Portal Fundação Getúlio Vargas/FGV [Internet], 17/12/2020. Disponível em: <https://portal.fgv.br/artigos/desafios-logisticos-vacinacao-anti-covid-19-brasil>.
18. Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. Impactos sociais da pandemia [Internet]. Disponível em: <https://fiocruz.br/impactos-sociais-economicos-culturais-e-politicos-da-pandemia>.
19. Brasil, Ministério da Saúde, Serviços e Informações do Brasil. Governo anuncia atualização da vacina contra a pólio a partir de 2024 [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2023/07/governo-anuncia-atualizacao-da-vacina-contr-a-polio-a-partir-de-2024>.
20. Organização Mundial da Saúde. Polio vaccines: WHO position paper – June 2022. *Weekly Epidemiological Record*. 2022;97:25. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9725-277-300>.
21. Brasil, Ministério da Saúde. Vacina oral da poliomielite será substituída por dose ainda mais segura e eficiente. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/setembro/vacina-oral-da-poliomielite-sera-substituida-por-dose-ainda-mais-segura-e-eficiente>.

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

Correspondência:
Talita Bonato de Almeida
E-mail: talita.almeida@ulife.com.br

Rinossinusite fúngica alérgica – série de casos e revisão da literatura

Allergic fungal rhinosinusitis – case series and literature review

Daniela de Abreu e Silva Martinez¹, Priscila Novaes Ferraiolo², Fabiana Chagas da-Cruz²,
Lucas Abreu Arantes², Maria Luiza Oliva Alonso¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹,
Sergio Duarte Dortas-Junior¹

RESUMO

A rinossinusite fúngica alérgica é um subtipo não invasivo de rinossinusite crônica com pólipos nasais com inflamação do tipo 2. É caracterizada por sensibilização a fungos IgE mediada, mucina alérgica e achados característicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética nos seios paranasais. O diagnóstico é classicamente feito usando os critérios de Bent & Kuhn. No entanto, estudos recentes indicaram a falta de especificidade de alguns critérios importantes. O tratamento na maioria das vezes é cirúrgico, e a terapia adjuvante consiste principalmente no uso de esteroides orais e/ou tópicos. O omalizumabe, dupilumabe e mepolizumabe estão atualmente aprovados para o tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais em geral, mas os ensaios clínicos até o momento com esses produtos biológicos não envolveram pacientes com rinossinusite fúngica alérgica. Descrevemos as principais características dos pacientes diagnosticados com rinossinusite fúngica alérgica de um hospital universitário e revisamos os dados atuais da literatura sobre o tema.

Descritores: Sinusite, sinusite fúngica alérgica, hipersensibilidade respiratória, produtos biológicos.

ABSTRACT

Allergic fungal rhinosinusitis is a noninvasive subtype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with type 2 inflammation. It is characterized by immunoglobulin E-mediated fungal sensitization, the presence of allergic mucin, and typical computed tomography and magnetic resonance imaging findings in paranasal sinuses. Diagnosis is classically established using the Bent & Kuhn criteria; however, recent studies have indicated a lack of specificity for some of the major criteria. Treatment almost always requires surgery, and adjunctive therapy mainly consists of oral and/or topical corticosteroids. Omalizumab, dupilumab, and mepolizumab are currently approved for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in general, but clinical trials with these biologics have not included patients with allergic fungal rhinosinusitis. Here, we describe the main characteristics of patients diagnosed with allergic fungal rhinosinusitis treated in a university hospital, along with a literature review of published data.

Keywords: Sinusitis, allergic fungal sinusitis, respiratory hypersensitivity, biological products.

Introdução

A rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) é um subtipo não invasivo de rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) que geralmente se desenvolve em indivíduos atópicos imunocompetentes^{1,2}. É caracterizada por sensibilização a fungos IgE

mediada, muco rico em eosinófilos (mucina alérgica) e achados característicos na tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) dos seios paranasais². Ocorre principalmente em regiões geográficas caracterizadas por temperatu-

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

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

ras quentes e úmidas, propícias à maior presença fúngica ambiental^{1,3}. As vias moleculares e as respostas imunes envolvidas na fisiopatogenia da RSFA ainda estão sendo elucidadas. A quebra da barreira celular epitelial e a presença de fungos dentro das cavidades sinusais podem regular positivamente as respostas imunes do tipo 2, levando à hipersensibilidade característica do tipo I, inflamação eosinofílica e produção de citocinas do tipo 2^{1,4,5}. O primeiro relato da RSFA como uma entidade clínica distinta ocorreu em 1976 por Safirstein. O autor descreveu o caso de uma paciente de 24 anos, que apresentava obstrução nasal recorrente com polipose, drenagem de secreção espessa nasal e culturas sinusais positivas para *Aspergillus sp.*⁶. Desde então essa doença vem sendo estudada e vários trabalhos são publicados anualmente a fim de entendê-la melhor. O diagnóstico é feito através de critérios definidos por Bent & Khun⁷. O tratamento da RSFA quase sempre requer debridamento cirúrgico dos seios envolvidos combinado ao uso de corticosteroides tópicos e orais, que reduzem a recorrência após a cirurgia^{5,6,8}. Medicamentos biológicos parecem representar uma terapia promissora, porém mais estudos são necessários^{1,3-5,8,9}. Nosso objetivo é descrever as principais características dos pacientes diagnosticados com RSFA e acompanhados nos ambulatórios de rinossinusite crônica (RSC) dos Serviços de Imunologia e Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Rio de Janeiro/RJ, e revisar os dados atuais da literatura sobre o tema para melhor compreensão dessa condição.

Metodologia

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo a partir da análise dos prontuários dos pacientes com RSFA, sendo descritas as características demográficas, comorbidades e alterações laboratoriais destes, além da revisão da literatura atual sobre RSFA.

Resultados

Foram incluídos 5 pacientes com RSFA, sendo 3 masculinos e 2 femininos. A mediana da idade foi 44 anos (12-54 anos). As comorbidades associadas identificadas foram: rinite alérgica (2), hipertensão arterial sistêmica (2), *diabetes mellitus* tipo 2 (2), asma (1), nódulo tireoidiano (1), obesidade (1) e doença do refluxo gastroesofágico (1). A média da IgE sérica total foi 1.419,5 UI/mL. Todos os pacientes apresentavam

sensibilização para pelo menos um fungo, sendo: *A. fumigatus* (4), *C. albicans* (3), *C. herbarum* (3), e *P. notatum* (1). Havia também sensibilização para outros aeroalérgenos: *B. Tropicalis* (3), *D. Pteronyssinus* (3), *D. Farinae* (3); e Enterotoxinas estafilocócicas (2). Os achados tomográficos mais frequentes foram lesões expansivas com afilamento ósseo. Com relação à cultura para fungos, somente dois pacientes apresentaram positividade, sendo identificados *Aspergillus sp.* e *Curvularia sp.* Em uma paciente identificou-se, no exame micológico direto, numerosas hifas hialinas septadas e ramificadas e conídios arredondados e pigmentados. (Tabela 1).

Revisão da literatura

A incidência de RSFA parece ser impactada por fatores geográficos, já que a maioria dos casos está localizada em regiões com clima temperado e com umidade relativamente alta^{1,3}. Estudos demonstraram que a RSFA ocorre principalmente em homens com idade entre 21 e 33 anos, faixa etária essa significativamente mais baixa quando comparada a pacientes com rinossinusite crônica sem pólipos nasais (RSCsPN) e RSCcPN^{10,11}. A incidência de RSFA foi estimada entre 1,3% e 10% de todos os pacientes com RSC que vão para cirurgia^{5,12}. Afeta mais comumente os seios etmoidais (71-92%), seios maxilares (7-76%), seios esfenoidais (58-86%) e seios frontais (29-65%)³. Os principais fungos envolvidos são os demáceos (*Bipolaris*, *Curvularia* e *Exserohilum*) e *Aspergillus* (um fungo hialino)¹³.

Em nosso estudo identificamos diversas comorbidades, dentre elas rinite alérgica e asma. Estudos prévios descrevem que até 24% dos pacientes com RSFA também apresentam asma⁴.

A RSFA tem uma patogênese complexa e ainda não totalmente definida. O principal mecanismo estabelecido é a inflamação exagerada do Tipo 2. Outros fatores envolvem a colonização bacteriana e expressão de superantígenos, efeito direto de fungos patogênicos e disfunção de barreira^{2,4,5}. A ativação Th2 libera IL4, IL5 e IL13, que promovem a diferenciação de células B, produção de IgE, degranulação de mastócitos e eosinofilia, ocorrendo IgE elevada, mucina eosinofílica e hipersensibilidade específica fúngica^{2,4}. O *Staphylococcus aureus* é um colonizador comum de cavidades nasais e demonstrou coexistir em mucina eosinofílica com fungos nesses pacientes. Com a expressão de superantígenos, o *S. aureus* pode amplificar a ativação Th2 induzida por fungos,

levando ao aumento dos níveis séricos totais de IgE característicos na RSFA^{4,14}. A exposição ambiental a esporos fúngicos nas cavidades sinusais pode levar à germinação de hifas fúngicas imunogênicas, levando à disfunção da barreira celular epitelial e liberação de citocinas derivadas de células epiteliais IL-25, IL-33 e linfopoietina estromal tímica^{4,5,15}. Isso resulta em uma superestimulação compensatória da resposta imune tipo 2, com a subsequente cascata inflamatória levando à eosinofilia, polipose nasal e produção de muco. O edema da mucosa e a mucina aprisionam material fúngico adicional, que serve para estimular perpetuamente a resposta disfuncional em um ciclo vicioso, manifestando-se clinicamente como RSFA⁴.

Pacientes com RSFA geralmente apresentam obstrução nasal secundária à polipose nasal e queixas de hiposmia ou anosmia^{4,5}. A secreção mucinosa tem uma consistência espessa com cores variando do castanho claro ao marrom, frequentemente descrita como “pasta de amendoim”^{1,2,5}. Os seios nasais envolvidos frequentemente sofrem alterações expansivas, levando à erosão de limites ósseos. Em alguns indivíduos, eles podem se tornar tão pronunciados que ocasionam deformidades faciais ou orbitais⁴.

Em 1994, Bent & Kuhn desenvolveram um conjunto de critérios maiores e menores para diagnosticar a RSFA, que até hoje são utilizados, são eles: (1) hiper-sensibilidade tipo I a fungos confirmada por história,

Tabela 1

Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com RSFA dos Serviços de Imunologia e Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ)

Paciente	Sexo	Idade	Comorbidades	IgE total	IgE específica positiva	Cultura
1	M	34	Nódulo de tireoide	2540	<i>B. tropicalis</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>P. notatum</i> , Enterotoxinas estafilocócicas	<i>Aspergillus sp.</i>
2	M	12	Rinite alérgica	1963	<i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i> , <i>B. tropicalis</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. herbarum</i>	<i>Curvularia sp.</i>
3	F	44	<i>Diabetes mellitus</i> , HAS	726	<i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. herbarum</i> , Enterotoxinas estafilocócicas	Negativo
4	M	45	Asma	449	<i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i> , <i>B. tropicalis</i> , <i>A. fumigatus</i>	Negativo
5	F	54	Obesidade; Rinite alérgica, DRGE, <i>Diabetes mellitus</i> , HAS	NR	<i>C. albicans</i> , <i>C. herbarum</i>	Exame micológico direto: numerosas hifas hialinas septadas e ramificadas e conídios arredondados e pigmentados

A. fumigatus: *Aspergillus fumigatus*; *B. tropicalis*: *Blomia tropicalis*; *C. albicans*: *Candida albicans*; *C. herbarum*: *Cladosporium herbarum*; *D. farinae*: *Dermatophagoide farinae*; *D. pteronyssinus*: *Dermatophagoide pteronyssinus*; *P. notatum*: *Penicillium notatum*; DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; NR: não realizado.

testes cutâneos ou sorologia; (2) polipose nasal; (3) sinais característicos na TC; (4) muco eosinofílico sem invasão fúngica no tecido sinusal; (5) coloração fúngica positiva do conteúdo sinusal removido durante a cirurgia. Características menores incluíram: (1) erosão óssea radiográfica; (2) culturas fúngicas positivas; (3) predomínio de doença unilateral; (4) cristais Charcot-Leyden; e (5) eosinofilia periférica. Para o diagnóstico é necessário que o paciente preencha os 5 critérios maiores^{1,4,5,7,8}. Entretanto esses critérios diagnósticos necessitam ser revistos, dado existirem muitas inconsistências com achados clínicos⁴.

A presença de hipersensibilidade IgE mediada a fungos é bastante frequente nos casos de RSFA, sendo o *A. fumigatus* o antígeno mais comum, assim como em nossa série de casos^{4,9}.

A avaliação radiológica incluiu radiografia de seios paranasais, TC de seios paranasais e RNM. A presença de pólipos, extensão da doença, expansão óssea e alterações erosivas, podem ser identificadas. Como em nossa casuística, a presença de lesões expansivas com afilamento ósseo é achado frequente. A TC dos seios da face em pacientes com RSFA geralmente mostra opacificação quase completa, com radiodensidade heterogênea do tecido mole dos seios da face^{1,2,5,17}. Mais de 30% dos pacientes com RSFA têm expansão da base do crânio ou orbital ou erosão extensa que podem causar distorção anatômica local (incluindo as cavidades orbitária e craniana) e distúrbio visual¹. A RNM é de grande valor para conhecer a extensão dos tecidos moles, a patologia orbital e o envolvimento intracraniano^{2,16,17}.

Inicialmente descrito por Millar et al., Lamb et al. e Katzenstein et al., o exame histológico da mucina alérgica revela achados característicos. Hifas fúngicas ramificadas não invasivas são identificadas dentro de camadas de eosinófilos e cristais de Charcot-Leyden. A coloração de hematoxilina e eosina é complementada com a coloração de prata metamina de Gomori para identificar os fungos¹⁸⁻²⁰. Culturas fúngicas de mucina fúngica alérgica podem fornecer algumas evidências úteis no diagnóstico da RSFA, mas devem ser interpretadas com cautela. É importante salientar que o diagnóstico não é confirmado ou excluído com base nos resultados desse exame. Uma cultura positiva pode apenas representar a presença de crescimento de fungos saprófitos^{4,21}.

No tratamento e manejo de pacientes com RSFA, a cirurgia combinada com corticosteroides tópicos e orais é o tratamento padrão. A cirurgia endoscópica dos seios paranasais permite a remoção dos pólipos

e da mucina eosinofílica, a qual abriga os fungos responsáveis por desencadear e perpetuar a inflamação nasossinusal, bem como proporciona a drenagem e ventilação dos seios afetados, melhorando assim a penetração dos medicamentos tópicos no período pós-operatório^{1,2,4,8,9,15}.

De acordo com o EPOS 2020, a utilização de corticosteroides sistêmicos melhora os resultados no pós-operatório em curto prazo e reduz a recorrência de RSFA em longo prazo¹². Devem ser utilizados em cursos breves devidos aos efeitos colaterais. Os esteroides tópicos também são usados no tratamento da RSFA e são essenciais para a manutenção do tratamento. As vantagens incluem efeitos adversos mínimos e absorção^{3,4,12}. A terapia tópica com esteroides não padronizada e *off-label*, como irrigação nasossinusal com budesonida em alto volume, pode ter a vantagem de fornecer maior volume e concentração de esteroides à mucosa nasossinusal, dependendo do modo de administração²².

Atualmente o omalizumabe, dupilumabe e mepolizumabe estão aprovados para o tratamento da RSCcPN, porém os pacientes com RSFA foram excluídos destes ensaios^{1,4,5,8}. Esses medicamentos biológicos têm como alvo os mediadores inflamatórios tipo 2: IgE, IL-4, IL-5 e IL-13⁸. O dupilumabe atua inibindo a sinalização de IL-4 e IL-13 e está atualmente sendo utilizado em ensaios clínicos de fase III em pacientes com RSFA (NCT04684524)^{4,8}. Medicamentos biológicos parecem representar uma terapia promissora nesses casos, porém estudos são necessários^{1,3-5,8,9}.

A RSFA é caracterizada por hipersensibilidade do tipo I a fungos, logo a hipótese de que a imunoterapia poderia atenuar a resposta imune a fungos e diminuir a carga da doença é aventada^{1,15}. No entanto, até o momento, a única revisão sistemática da literatura sobre imunoterapia na RSFA não conseguiu recomendar nem a favor nem contra o tratamento, dadas as limitações nas evidências atualmente disponíveis (amostras pequenas, imunoterapia combinada com outros tratamentos e ausência de grupos de controle padronizados)⁵. O EPOS 2020 menciona a imunoterapia na RSFA como um tratamento adjuvante que reduz os sintomas e a necessidade de cirurgia de revisão^{3,12}. Dado o pequeno número de estudos publicados sobre este tema até o momento, a imunoterapia é atualmente considerada como terapêutica adjuvante^{5,23}.

Antifúngicos tópicos provaram ter atividade instável e capacidade limitada de acessar todas as mucosas

afetadas, mesmo em cavidades sinusais abertas cirurgicamente. Quanto aos antifúngicos orais, a maioria dos ensaios clínicos demonstrou benefício limitado no tratamento⁴. Uma revisão Cochrane concluiu que antifúngicos tópicos e sistêmicos em pacientes com todos os fenótipos de RSC não demonstraram qualquer benefício clínico^{1,2,4,24}.

Conclusão

Nossos dados representam um relato recente dos casos acompanhados com RSFA. É importante nos atentarmos para esse diagnóstico em pacientes imunocompetentes com RSCcPN associada a lesões expansivas bilaterais e mucina alérgica característica. Além disto, ressaltamos a necessidade da revisão dos critérios diagnósticos utilizados, sendo potenciais áreas de pesquisa.

Referências

1. Luong AU, Chua A, Alim BM, Olsson P, Javer A. Allergic Fungal Rhinosinusitis: The Role and Expectations of Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Dec;10(12):3156-62.
2. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;142(2):341-51.
3. Kokoszka M, Stryjewska-Makuch G, Kantczak A, Górny D, Glück J. Allergic Fungal Rhinosinusitis in Europe: Literature Review and Own Experience. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(9):856-65.
4. Chua AJ, Jafar A, Luong AU. Update on Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;S1081-1206(23)00126-6.
5. Suzuki M, Connell J, Psaltis AJ. Pediatric allergic fungal rhinosinusitis: optimizing outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;29:510-16.
6. Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest*. 1976 Dec;70(6):788-90.
7. Bent JP 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994 Nov;111(5):580-8.
8. Cameron BH, Luong AU. New Developments in Allergic Fungal Rhinosinusitis Pathophysiology and Treatment. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37:214-20.
9. Nakayama T, Miyata J, Inoue N, Ueki S. Allergic fungal rhinosinusitis: What we can learn from allergic bronchopulmonary mycosis. *Allergol Int*. 2023 Oct;72(4):521-9.
10. Xu T, Guo XT, Zhou YC, Zhou Q, Wang YF. Consideration of the Clinical Diagnosis of Allergic Fungal Sinusitis: A Single-Center Retrospective Study. *Ear Nose Throat J*. 2023 Apr 5;1455613231167247.
11. Lu-Myers Y, Deal AM, Miller JD, Thorp BD, Sreenath SB, McClurg SM, et al. Comparison of Socioeconomic and Demographic Factors in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jul;153(1):137-43.
12. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
13. Park MJ, Han JY. Allergic Mucin in Allergic Fungal Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Aug;11(8):2574-5.
14. Dutre T, Al Dousary S, Zhang N, Bachert C. Allergic fungal rhinosinusitis-more than a fungal disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):487-9.e1.
15. Tyler MA, Luong AU. Current understanding of allergic fungal rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018;4:179-85.
16. Desa C, Tiwari M, Pednekar S, Basuroy S, Rajadhyaksha A, Savoiverekar S. Etiology and Complications of Deep Neck Space Infections: A Hospital Based Retrospective Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Jun;75(2):697-706.
17. Raghvi A, Priya K, Balaji D. Varied Clinical Presentations of Allergic Fungal Rhinosinusitis-A Case Series. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Jun;75(2):571-8.
18. Millar JW, Johnston A, Lamb D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis of the maxillary sinuses [abstract]. *Thorax*. 1981;36:710.
19. Lamb D, Millar J, Johnston A. Allergic aspergillosis of the paranasal sinuses. *J Pathol*. 1982;137:56.
20. Katzenstin A, Greenberger P, Sale S. Allergic aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72:89-93.
21. Luong A, Marple BF. Update on Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Current Fungal Infection Reports*. 2007;1:12-8.
22. Marglani OA, Simsim RF. Emerging Therapies in the Medical Management of Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Feb;76(1):277-87.
23. Patadia MO, Welch KC. Role of immunotherapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Feb;23(1):21-8.
24. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD008263.

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

Correspondência:
Daniela de Abreu e Silva Martinez
E-mail: daniela.dasm@gmail.com

Recurrent septicemia in secondary immunodeficiency induced by nasal steroid abuse

Sepse recorrente induzida por abuso de corticoide nasal em paciente com imunodeficiência secundária

Bruna Giavina-Bianchi¹, Adriana Pitchon², André Luiz Oliveira Feodrippe², Pedro Giavina-Bianchi^{1,2}

ABSTRACT

Nasal corticosteroids are recommended as first-line therapy for patients with moderate-to-severe allergic rhinitis. We report a case of a patient with secondary immunodeficiency who presented with recurrent septicemia induced by the 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.

RESUMO

Os corticosteroides nasais são recomendados como terapia de primeira linha para pacientes com rinite alérgica moderada a grave. Relatamos o caso de um paciente com imunodeficiência secundária que apresentou sepse recorrente induzida pelo uso inadequado de corticosteroides nasais, destacando os riscos associados ao uso incorreto desse medicamento.

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

Sepsis is a clinical syndrome defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated or aberrant host response to infection.¹ Recurrent episodes of sepsis are frequently associated with underlying anatomic abnormalities, functional disorders, and primary or secondary causes of immunosuppression. Secondary immunodeficiencies are substantially more common than primary immunodeficiencies and should be considered in the presence of underlying diseases, such as diabetes mellitus, HIV infection, nephrotic syndrome, and chronic renal failure, or in patients receiving immunosuppressive therapy, such as chemotherapeutic agents and corticosteroids.¹

We report the case of a 39-year-old man admitted to the intensive care unit with a 1-day history

of progressive fever, malaise, cough, dyspnea, and hemodynamic instability. His medical history included 3 prior hospitalizations: pneumonia at 7 years of age; pulmonary embolism of unclear etiology 8 years earlier; and an episode of sepsis associated with pneumonia 3 years earlier. Comorbidities included arterial hypertension, hypercholesterolemia, depression, ocular hypertension, and a rib fracture without antecedent trauma. He also reported a history of allergic rhinitis and asthma, both in remission without maintenance therapy. The patient had previously used low-dose inhaled corticosteroid/long-acting bronchodilator therapy intermittently but had been free of asthma medications for the past 5 years. No systemic corticosteroid use was reported 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.

On hospital admission, broad-spectrum antibiotic therapy was initiated. Due to respiratory failure, the patient required mechanical ventilation. Cardiocirculatory instability developed, necessitating vasoactive drug support to maintain blood pressure. The patient deteriorated rapidly, requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) within 24 hours of admission. Multiple COVID-19 tests were consistently negative.

Blood cultures were positive for multisensitive *Streptococcus pneumoniae*. The patient improved with antibiotics and systemic corticosteroid therapy (methylprednisolone, 0.75 mg/kg), ECMO was discontinued after 3 days, and extubation occurred on day 6 of hospitalization. Thirteen days later, the patient developed recurrent dyspnea. Imaging revealed a saddle pulmonary embolism, which was managed surgically with subsequent improvement. He was discharged after 28 days of hospitalization.

On the day of hospital admission, the patient's serum immunoglobulin G level was 601 mg/dL (reference range: 600-1500 mg/dL), with progressive increase during hospitalization. Other immunoglobulins were within the normal range (Table 1). HIV serology was negative. After discharge, he was referred to an immunologist for outpatient evaluation of recurrent sepsis.

The patient denied diabetes or any known causes of secondary immunodeficiency. There was no family history of consanguinity, adrenal insufficiency, recurrent infection, or inborn errors of immunity.

Review of the patient's medical records showed serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels below the reference range 2 years earlier (Table 2). At that time, the patient was unaware of the rationale for the testing, and no further actions were taken based on the results. Bone densitometry confirmed osteoporosis (lumbar spine T-score of -2.6 SD). During follow-up, persistently low serum cortisol and aldosterone levels were documented (Table 2). When further asked about exogenous corticosteroid use, the patient disclosed long-term daily use of an over-the-counter topical nasal preparation available in Brazil under the brand name Decadron Nasal® (dexamethasone disodium phosphate 0.5 mg/mL, neomycin sulfate 3.5 mg/mL, phenylephrine hydrochloride 5.0 mg/mL). He had used approximately 1 mL daily for 21 years. The patient did not consider this formulation to be a medication. He stated that he began using the preparation, which was borrowed from his father, for rhinitis symptoms, found it highly

effective, and subsequently developed a long-standing dependence on its daily use.

Follow-up testing of immunoglobulins and their subclasses, lymphocyte immunophenotyping, complement system testing, and assessment of pneumococcal vaccine response yielded normal results (Table 1). As the conjugated pneumococcal vaccine had been administered after the 2 episodes of septicemia and before patient presentation at our service, only post-vaccination antibody titers could be assessed. Final diagnoses included septicemia, secondary immunodeficiency due to long-term intranasal corticosteroid use, Cushing's syndrome, and adrenocortical insufficiency (AI). The patient responded well to treatment with daily hydrocortisone replacement until recovery of adrenal gland function. At present, 4 years after the initial consultation, the patient has discontinued continuous exogenous systemic corticosteroid use and has remained free of new episodes of immunodeficiency or adrenal insufficiency. However, during infections or other stress-related conditions, he still requires supplemental doses of systemic corticosteroids.

Corticosteroids are essential hormones for life as they regulate physiological and developmental processes. Human endogenous glucocorticoid (cortisol) is synthesized in the adrenal cortex under the control of hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and pituitary ACTH, constituting the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Cortisol, through a negative feedback loop, inhibits CRH and ACTH release. Likewise, exogenous corticosteroids suppress HPA axis activity, and persistent exposure can reduce endogenous ACTH, leading to AI and adrenal hypoplasia or atrophy.^{2,3}

AI may occur even with physiologic doses of exogenous corticosteroids, although the risk is higher with supraphysiologic doses and prolonged use. The increased risk of developing AI has also been associated with specific aspects of the treatment regimen, such as splitting daytime and nighttime doses, as well as with the pharmacokinetics/pharmacodynamics properties of the involved corticosteroid and its administration route. Even the intranasal route should not be disregarded.³ We hypothesize that the initial drop in blood pressure observed in our patient on hospital admission may be attributed not only to septic shock but also to AI. Subsequently, during hospital stay, the patient received methylprednisolone in combination with antibiotic therapy, leading to improvement.

Table 1

Patient's immunological assessment during and after hospitalization

Test	Day of hospital admission	Day 21 of hospitalization	2 weeks after discharge	18 months after discharge	Reference range
Leukocytes (cells/mm ³)	16,310	8260	8290	5940	4000–11,000
Neutrophils (cells/mm ³ ; %)	11,920 73.1%	3760 45.5%	3460 41.7%	3470 58.4%	2500–7500 (40%-75%)
Lymphocytes (cells/mm ³ ; %)	1660 10.2%	2710 32.8%	3440 41.5%	1750 29.5%	1500–3500 (20%-45%)
CD4 T cells (cells/mm ³ ; %)	–	–	1577 46.4%	–	507–1496 (31.0%-56.0%)
CD8 T cells (cells/mm ³ ; %)	–	–	1483 43.6%	–	303–1008 (17.0%-41.0%)
CD4/CD8	–	–	1.1	–	0.9-2.6
CD19 cells (cells/mm ³ ; %)	–	–	165 12.0%	–	140–950 (<5%)
Eosinophil (number; %)	470 2.9%	630 7.6%	430 5.2%	260 4.4%	50–500 (8.0%–18.0%)
IgG	601	1084	1107	729	600-1500
IgG1	–	545	523	–	490-1140
IgG2	–	316	321	–	150-640
IgG3	–	31	26	–	22-176
IgG4	–	85	82	–	8-140
Antipneumococcal antibodies: positive serotypes (values in µg/mL)	–	–	6B (1.5); 9V (5.1); 14 (>20); 18C (4.6); 19F (12.6); 23F (4.5)	1 (1.9); 3 (3.5); 4 (4.4); 14 (9.2); 19F (5.7); 23F (1.6); 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 (units/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

Ig = immunoglobulin.

Table 2
Patient's cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels over time

Test	2 years before hospital admission	2 weeks after discharge	4 months after discharge	18 months after discharge	Reference range
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

Besides the induction of AI, long-term use of supraphysiologic doses of corticosteroids is associated with several local and systemic adverse effects characteristic of Cushing's syndrome, including cataract, glaucoma, gastric ulcers, skin thinning and striae, hirsutism, acne, growth retardation, osteoporosis, weakness, fatigue, myopathy, hypertension, glucose elevation, obesity, and immunosuppression.^{2,3} Our patient presented with arterial hypertension, ocular hypertension, osteoporosis with vertebral fracture, and thromboembolic events, clinical manifestations consistent with Cushing's syndrome.

Corticosteroids exert significant immunomodulatory effects primarily due to their anti-inflammatory and immunosuppressive properties. They suppress the production of pro-inflammatory substances, such as cytokines, chemokines, and prostaglandins, and inhibit several pathways of innate and adaptive immune responses, including the function of immune cells such as T cells and B cells, decreasing antibody production.²

Intranasal corticosteroids are recommended as first-line therapy for moderate-to-severe allergic rhinitis. The major advantage of intranasal corticosteroid administration is that high concentrations of the drug, with rapid onset of action, can be delivered directly into the target organ, so that systemic effects are avoided or minimized. The drug has a good efficacy and safety profile.⁴

The preparation used by our patient was inappropriate for maintenance therapy in allergic rhinitis because it combined vasoconstrictors,

antibiotics, and dexamethasone, a high-potency long-lasting corticosteroid with high systemic bioavailability. A recent case report described a 19-year-old man, for whom dexamethasone nasal drops were prescribed for an episode of nasal obstruction, who developed Cushing's syndrome with panhypopituitarism, growth retardation, osteoporosis, and hypertension after more than 5 years of daily dexamethasone nasal drop use (0.7-1.0 mg/day).⁵

The diagnosis of secondary immunodeficiency is classically based on the exclusion of other potential causes. In the current case, the likelihood of secondary immunodeficiency arising from intranasal corticosteroid abuse is supported by the patient's medical history, laboratory investigations, and clinical evolution.

Although intranasal corticosteroids have been previously described as a cause of AI, they have not been associated with systemic immunosuppression or septicemia. To our knowledge, this is the first reported case of recurrent septicemia associated with intranasal corticosteroid use, underscoring the risks of abusive use of this medication.

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



Why should physicians value sexual issues in patients with atopic dermatitis?

Por que os médicos devem valorizar as questões sexuais em pacientes com dermatite atópica?

Aline Lopes Bressa¹, Natalia Torres Troncoso¹, Priscilla Filippo A. M. Santos^{1,2}, Sueli Carneiro³

ABSTRACT

Sexual health is a crucial but underrecognized component of quality of life in patients with eczematous conditions such as atopic dermatitis (AD). This cross-sectional study evaluated 452 adults attending a dermatology referral clinic in Brazil between 2022 and 2023. Sexual impact was assessed through item 9 of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). Overall, 23% reported sexual difficulties, most frequently among women. AD (n=195) and psoriasis (n=140) predominated, with 47 patients with AD and 29 with psoriasis reporting impairment. The majority of affected individuals described moderate to very serious quality-of-life compromise. Findings highlight that AD, beyond its cutaneous and systemic manifestations, substantially affects intimacy and well-being. Despite its relevance, sexual health is rarely discussed in dermatological practice. The potential utility of the traditional DLQI, beyond its overall score, can serve as an opportunity to reach the patient's suffering in sensitive topics.

Keywords: Atopic dermatitis, sexual dysfunction, skin diseases, quality of life.

RESUMO

A saúde sexual é um componente crucial, porém pouco reconhecido, da qualidade de vida em pacientes com condições eczematosas, como a dermatite atópica (DA). Este estudo transversal avaliou 452 adultos atendidos em uma clínica de referência em dermatologia no Brasil entre 2022 e 2023. O impacto sexual foi avaliado por meio do item 9 do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). No geral, 23% relataram dificuldades sexuais, mais frequentemente entre mulheres. DA (n=195) e psoríase (n=140) predominaram, com 47 pacientes com DA e 29 com psoríase relatando comprometimento. A maioria dos indivíduos afetados descreveu comprometimento moderado a muito grave da qualidade de vida. Os resultados destacam que a DA, além de suas manifestações cutâneas e sistêmicas, afeta substancialmente a intimidade e o bem-estar. Apesar de sua relevância, a saúde sexual raramente é discutida na prática dermatológica. A potencial utilidade do DLQI tradicional, além de sua pontuação geral, pode servir como uma oportunidade para abordar o sofrimento do paciente em tópicos delicados.

Descritores: Dermatite atópica, disfunção sexual, doenças de pele, qualidade de vida.

Introduction

The impact of cutaneous diseases on patients' sexual life has increasingly attracted attention from the scientific community in recent years. However, the available evidence is insufficient, particularly concerning eczematous conditions such as atopic dermatitis (AD). Multiple disease-related factors may compromise sexual function, including alterations in

appearance, odor, pruritus, cutaneous exudation, and genital lesions, as well as extracutaneous manifestations such as sleep disturbance, depression, and the financial burden of treatment. Moreover, partners of patients with chronic dermatologic conditions may also face adjustments to daily activities and psychosocial challenges.¹

1. Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE/UERJ, Dermatologia - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

2. Outclinic, Alergista - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

3. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Dermatology Department - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Submitted Nov Sep 10 2024, accepted Jan 28 2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(2):252-5.

Male sexual dysfunction is mainly represented by erectile dysfunction. Globally, its prevalence approaches 50% in later adulthood and shares several risk factors with cardiovascular disease. The European Urological Association defines erectile dysfunction as “the persistent inability to achieve and maintain an erection sufficient to permit satisfactory sexual performance.”² Erection depends on the convergence of psychological and neurovascular processes, both of which may be affected in AD.³ Systemic inflammation in AD has been implicated in neurovascular changes that prevent erection in erectile dysfunction.⁴ Also, reduced testosterone levels observed in patients with AD may provide a causal link with erectile dysfunction.⁵

Female sexual dysfunction encompasses 6 domains: desire, arousal, lubrication, orgasm, pain, and satisfaction. Its prevalence exceeds 40% and is higher in postmenopausal women.² AD has been shown to disrupt sexual function and negatively influence reproductive intentions.⁶

Male and female sexual dysfunction are not diseases per se. They represent symptoms reflecting broader impairments in physical, psychological, and social well-being.⁷

Recognizing sexuality as an external expression of well-being, this study aimed to highlight sexual health complaints among adult patients attending a dermatology referral service, compare findings with the existing literature, and examine differences between AD and other dermatoses.

Methods

This cross-sectional study was conducted by administering a questionnaire to patients followed up from January 2022 to December 2023 at the dermatology outpatient clinic of Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, Brazil. The study was approved by the institution's research ethics committee.

Eligible participants were all patients aged ≥ 18 years who were able to read and write in the local language (Brazilian Portuguese) and had no severe psychiatric disorders. All patients were examined by a dermatologist who recorded the diagnosis. Patients aged < 18 years or those who did not provide informed consent were excluded from the study.

Epidemiological data such as age, sex, race, type of dermatosis, and personal/family history of atopy

were collected during clinic visits and from electronic medical records.

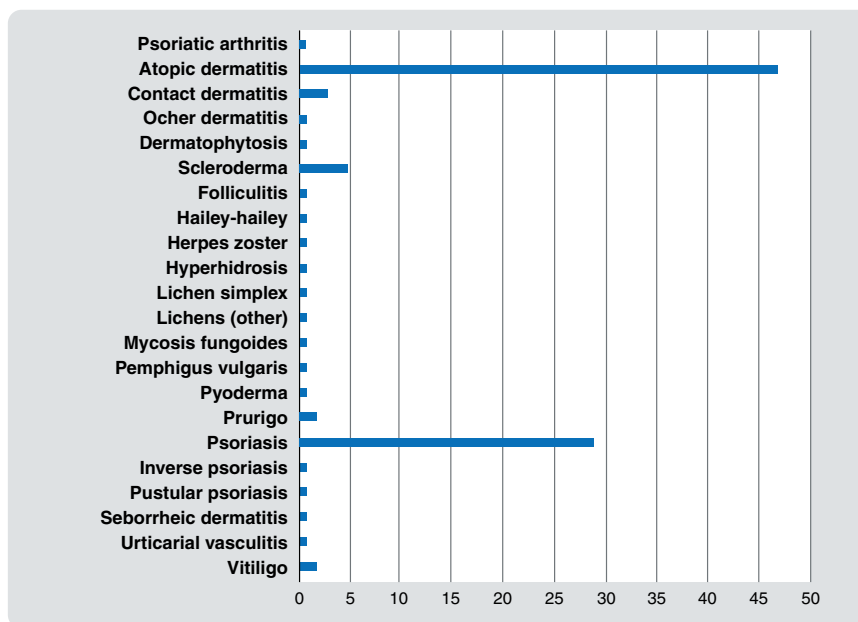
AD severity was assessed using the Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) index and classified as mild (< 25), moderate (25-50), or severe (> 50).

Quality of life and sexual function were assessed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI), validated for Brazilian Portuguese. The questionnaire consists of 10 items assessing impairment over the preceding week in domains such as symptoms, feelings, leisure, work, personal relationships, sleep, and treatment. Each item is scored from 0 to 3, and the final DLQI score is calculated by summing the score of each question, resulting in a maximum of 30 and a minimum of 0. Higher scores indicate greater impairment in quality of life. The sexual impact of skin conditions was specifically assessed through item 9 of the DLQI:⁸ “Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties?” Response options included “very much” (3), “a lot” (2), “a little” (1), and “not at all/not relevant” (0). For analysis, responses were dichotomized into “yes” (scores 1-3) and “no” (score 0). Data were compiled and analyzed using Microsoft Excel 2019. AD received special attention and was analyzed in comparison with other dermatoses.

Results

Of a total of 452 patients evaluated, 104 (23.01%) reported sexual difficulties, as indicated by selecting any of the DLQI item 9 response options corresponding to an impact on sexual life (“a little,” “a lot,” or “very much”). Patients who responded “not at all” were considered to have no impact and were excluded from further analysis. Of those reporting sexual difficulties, 60.58% were women and 39.42% were men. Given the specific nature of our outpatient clinic, the most frequently assessed dermatoses were AD ($n=195$) and psoriasis ($n=140$), followed by scleroderma, prurigo, and vitiligo. Based on responses to DLQI item 9, 47 of 195 patients with AD reported a negative impact of their condition on sexual life, as did 29 of 140 patients with psoriasis, 5 of 11 with scleroderma, 2 of 3 with prurigo, and 2 of 7 with vitiligo (Figure 1).

Analysis of final DLQI scores in patients reporting sexual difficulties revealed the following dermatosis-related impact on quality of life: 0.96% reported no impact; 5.77%, slight impact; 21.15%, moderate impact; 52.88%, serious impact; and 19.23%, very serious impact.

**Figure 1**

Dermatoses associated with impact on sexual life, identified through item 9 of the Dermatology Life Quality Index

Discussion

Sexual function is a broad concept that includes physical, psychological, sociocultural, and relational factors, all of which may directly or indirectly influence sexual activity, libido, and performance.⁸ Sexuality is fundamental to human well-being, closely connected to mental health, and an integral component of quality of life. Chronic diseases can negatively impact sexual health, particularly those with visible manifestations such as cutaneous disorders.⁹ In addition to physical discomfort, visible lesions may cause embarrassment or self-consciousness, especially if patients perceive that their partners view these manifestations as unattractive. The use of emollients and topical medications may discourage intimacy, either because of their texture, odor, or the possibility of transferring products to partners. Furthermore, physical touch can increase discomfort associated with dermatoses such as AD, urticaria, and mastocytosis.¹⁰

The negative impact of dermatoses on quality of life and the correlation of disease severity with sexual function have been demonstrated in previous studies.¹¹ A European multicenter study assessing

impairment of sexual life, with DLQI item 9 score used as an indicator of the sexual impact of skin conditions, reported that 23% of patients experienced sexual problems, with higher impairment in patients with hidradenitis suppurativa (66.7%); other diagnoses with a prevalence greater than one-third were prurigo (41.7%), blistering disorders (34.9%), and psoriasis (34.8%).¹² In the setting of AD, accumulating evidence suggests that both patients and their partners experience compromised sexual health, which may occur due to reduced libido associated with disease severity, increased risk of erectile dysfunction in men with AD, or the localization of lesions in sensitive anatomic areas such as the hands and nipples.¹³

Addressing patients' sexual health concerns depends on the clinician's ability to communicate this sensitive issue, which may not be adequately broached for many reasons. First, dermatology residency programs rarely provide structured training on how to address sexual health concerns. Second, sexual dysfunction has traditionally remained under the umbrella of gynecology and urology, although in recent years other medical specialties have demonstrated

interest in the topic. Rheumatology was one of the first specialties to study sexual dysfunction, extending the studies to psoriasis, hidradenitis suppurativa, and eczema. Dermatology is advancing, but there remain a myriad of dermatoses with no visibility of their actual impact on patients' lives. Third, but perhaps not least, dermatology practice is at a fast pace, and it can be challenging for both patients and clinicians to directly discuss sexual health during the limited time dedicated to consultations.

The use of validated questionnaires such as the DLQI can facilitate identification and serve as a guide to address this topic, or another topic covered by other questions, which may be highlighted by the patient through a higher score that will demonstrate a negative impact. If a point of weakness or suffering is identified, dermatologists can further explore the complaint with more specific questionnaires, such as the Female Sexual Function Index or the Female Sexual Quotient for women and the International Index of Erectile Function or the Male Sexual Quotient for men. These tools can also be used to substantiate the need for further specialist advice, including psychiatrists, urologists, and gynecologists.

Future studies should focus on identifying patients who are at increased risk of sexual health impairment and explore the link between disease severity, sexual functioning, and overall quality of life across common dermatoses. However, in order to do so, it is necessary to arouse the interest of dermatologists by emphasizing the clinical importance of sexual health and showing them how to approach the topic. That was the primary reason for this study.

Study limitations

A control group was not included. Marital status, a variable that can influence sexual function, was not assessed. Furthermore, reliance on DLQI item 9 as a measure of sexual dysfunction represents a constraint, as it was not designed or validated specifically for this purpose. The inclusion of other validated sexual dysfunction questionnaires would provide a more comprehensive assessment.

Conclusion

Pioneer study in Brazil to highlight the impact of common dermatoses on sexual function and to address this complaint in the setting of AD. This study

also underscores the potential utility of the traditional DLQI beyond its overall score, demonstrating that specific items can be used for different analyses, thus serving as a guide or an opportunity to reach the patient's suffering in sensitive topics.

References

1. Misery L, Seneschal J, Corgibet F, Halioua B, Marqu   A, Merhand S, et al. Impact of Atopic Dermatitis on Patients and their Partners. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv5285.
2. Bl  mel MJE, Binf   EL, Cataldo AP, Carrasco VA, Izaguirre LH, Sarr   CS.   ndice de Funci  n Sexual Femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2004;69:118-25.
3. Wespes E, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis, et al. Guía clínica sobre la disfunción sexual masculina: Disfunción eréctil y eyaculación precoz. *Eur Assoc Urol*. 2010;842-99.
4. Chung SD, Keller JJ, Lin HC. Association of erectile dysfunction with atopic dermatitis: A population-based case-control study. *J Sex Med*. 2012;9:679-85.
5. Canguven O. The role of low testosterone associated with erectile dysfunction with atopic dermatitis. *J Sex Med*. 2013;10:618.
6. Rodríguez-Pozo JA, Montero-V  lchez T, Diaz Calvillo P, Sanabria de la Torre R, Ure  a Paniego C, Ramirez-Muñoz A, et al. The Impact of Atopic Dermatitis on Sexual Function and Reproductive Desires in Women. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv35107.
7. Linares-Gonzalez L, Lozano-Lozano I, Gutierrez-Rojas L, Lozano-Lozano M, Rodenas-Herranz T, Ruiz-Villaverde R. Sexual Dysfunction and Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1314.
8. Aguiar R, Ambr  sio C, Cunha I, Barcelos A. Sexuality in spondyloarthritis--the impact of the disease. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(2):152-7.
9. Cuenca-Barrales C, Montero-V  lchez T, Szepietowski JC, Matusiak L, Molina-Levy A. Sexual impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):345-52.
10. Magin P, Heading G, Adams J, Pond D. Sex and the skin: a qualitative study of patients with acne, psoriasis and atopic eczema. *Psychology, Health & Medicine*. 2010;15(4):454-62.
11. Ermertcan AT. Sexual dysfunction in dermatological diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):999-1007.
12. Sampogna F, Abeni D, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Titeca G, et al. Impairment of Sexual Life in 3,485 Dermatological Outpatients From a Multicentre Study in 13 European Countries. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(4):478-82.
13. Ludwig CM, Fernandez JM, Hsiao JL, Shi VY. The Interplay of Atopic Dermatitis and Sexual Health. *Dermatitis*. 2020;31(5):303-8.

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

Corresponding author:
Natalia Torres Troncoso
E-mail: nataliatroncoso@gmail.com

Células T de memória residentes nos tecidos: papel e impacto na dermatite de contato alérgica

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(2):256-7.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20250019>

Caro Editor,

A dermatite de contato alérgica (DCA) é uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, também conhecida como resposta tardia, mediada pelo sistema imunológico a pequenas moléculas (< 500 daltons), chamadas haptenos, que entram em contato com a pele de indivíduos previamente sensibilizados. O processo divide-se em duas fases principais: a fase de indução e a fase de elicitação. Na fase de indução, o hapteno se liga a uma proteína da pele, formando um complexo que é reconhecido pelo sistema imunológico. Esse complexo ativa e expande células T específicas para o alérgeno, processo denominado sensibilização. Após a sensibilização, na fase de elicitação, uma nova exposição ao alérgeno provoca uma resposta imunológica intensa, resultando no aparecimento da dermatite. A DCA representa cerca de 20% das dermatites de contato, com os alérgenos variando de acordo com fatores geográficos, hábitos pessoais e atividades recreativas¹.

A descoberta das células T de memória residentes nos tecidos (TRM) em camundongos transformou nossa compreensão da imunidade cutânea. Essas células não apenas participam da vigilância imunológica, mas atuam como sentinelas de longa duração nos compartimentos epidérmico e dérmico, sendo mediadoras-chaves na saúde e nas doenças cutâneas humanas. As TRM são fundamentais na defesa contra patógenos, câncer e doenças inflamatórias cutâneas. Podem se originar de células T de memória circulantes ou de populações preexistentes na pele, atuando como primeira linha de defesa contra antígenos invasores em tecidos periféricos não linfóides, incluindo a pele, o trato respiratório e os intestinos. A plas-

titude das TRM lhes permite diferenciar-se em células T de memória central, dependendo do microambiente tecidual, que é regulado por citocinas locais. Os fatores de transcrição HOBIT e BLIMP-1 são essenciais para o fenótipo residente dessas células. Além disso, as TRM formam-se em resposta a infecções cutâneas e desempenham papel crítico na resposta inflamatória, contribuindo para a diversidade do *pool* de células T de memória local. A diferenciação e manutenção das TRM são orientadas por sinais como IL-7, IL-15 e TGF- β , garantindo defesa prolongada sem deslocar populações preexistentes².

Estudos recentes evidenciam a contribuição das TRM na modulação da imunidade adaptativa em doenças alérgicas, incluindo rinite, asma, dermatite atópica e de contato, o que tem implicações significativas para a prevenção e o tratamento destas condições³.

As células TRM desempenham um papel duplo nas doenças alérgicas, atuando como mediadoras e reguladoras. Elas coordenam as respostas alérgicas por meio da liberação de fatores pró-inflamatórios e quimiotáticos, ativando os tecidos nos locais afetados e recrutando células imunes para amplificar a resposta. Essas células também expressam ligantes que atraem células T de memória em repouso da circulação, mantendo um circuito de retroalimentação na resposta alérgica. Além disso, possuem capacidade de reativar células T CD4⁺ e CD8⁺ na presença de alérgenos e de aumentar a apresentação de antígenos por células dendríticas (DCs). Estudos recentes mostraram que, após nova exposição ao alérgeno, as TRM CD4⁺ produzem citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13 (perfil Th2), IL-17 (Th17) e IFN- γ e TNF- α (Th1). O IFN- γ , em particular, ativa tecidos epiteliais e recruta células imunológicas, induzindo a expressão de CXCR3, CXCL9 e CXCL10. No pulmão, as TRM reativam células CD4⁺ e CD8⁺, atraindo eosinófilos e DCs CD11c⁺ para o local inflamado. Entretanto, as TRM também expressam *checkpoints* inibitórios, como PD-1 e TIM-3, que atenuam reações alérgicas, e seu bloqueio pode exacerbá-las. Enquanto estudos anteriores associavam as TRM CD8⁺ à intensificação de condições alérgicas, evidências recentes revelam sua função dupla, tanto na indução quanto na regulação das reações alérgicas³.

Na DCA, as TRM acumulam-se no local de contato com o alérgeno durante a sensibilização e desencadeiam

respostas rápidas e intensas às reexposições. Seu envolvimento é crucial na exacerbação, cronicidade e gravidade da doença, sugerindo que possam ser alvos terapêuticos promissores⁴.

Nas lesões ativas de DCA, observa-se um infiltrado misto de linfócitos CD4⁺ e CD8⁺, com predominância de células CD4⁺ que expressam CCR10. Estudos realizados em modelos murinos de DCA induzida por haptenos demonstraram que a memória imunológica de longo prazo é mediada por TRM CD4⁺, inicialmente restritas às áreas previamente sensibilizadas até um novo contato com o alérgeno. Pesquisas recentes sugerem que a gravidade das exacerbações da doença está relacionada à quantidade de TRM CD8⁺ na epiderme. Em camundongos, a eliminação de TRM CD4⁺ resultou em um aumento na resposta inflamatória, indicando um possível papel regulador dessas células. Além disso, foi observado que as TRM CD8⁺ podem contribuir para reações inflamatórias persistentes ao reativarem-se rapidamente após uma nova exposição ao alérgeno. Embora modelos murinos tenham fornecido *insights* valiosos sobre a função das TRM, ainda existem diferenças significativas em relação à resposta imune humana. Estudos translacionais adicionais são necessários para esclarecer como as TRM interagem com outras populações celulares na pele e como seu metabolismo e perfil funcional podem ser modulados, visando o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a DCA².

Gadsbøll et al., utilizando diversos modelos de camundongos e protocolos de depleção celular, investigaram o papel das TRM nas reações de crise da DCA induzida pelo alérgeno experimental 1-fluoro-2,4-dinitrobenzeno. Os pesquisadores observaram que as células TRM CD8⁺ promovem uma infiltração maciça de neutrófilos na epiderme dentro de 12 horas após a reexposição ao alérgeno. A depleção de neutrófilos antes da reexposição ao alérgeno resultou na abolição das reações de crise. Além disso, as TRM CD8⁺ foram responsáveis por mediar o recrutamento de neutrófilos, induzindo a produção das quimiocinas CXCL1 e CXCL2 na pele. O bloqueio dos receptores dessas quimiocinas inibiu tanto a infiltração de neutrófilos quanto as reações inflamatórias, sugerindo que as TRM CD8⁺ desempenham um papel crucial nas exacerbações, facilitando o recrutamento de neutrófilos para a epiderme. Em relação à dinâmica das células T residentes na pele, observou-se que, após a exposição ao alérgeno, houve uma acumulação de TRM CD8⁺ e um deslocamento das células T dendríticas epidérmicas

(DETC), que são células T γδ especializadas na vigilância imunológica da epiderme. As DETC desempenham um papel vital na detecção de patógenos ou alérgenos e na modulação da resposta inflamatória local. O deslocamento das DETC após a exposição ao alérgeno foi mediado pela necessidade das células CD8⁺ T, já que a ausência dessas células impediu a migração das DETC. As células TRM CD8⁺ apresentaram uma resposta inflamatória mais robusta e uma maior capacidade proliferativa em comparação com as DETC, sugerindo uma vantagem metabólica. Esses achados indicam que o metabolismo das TRM CD8⁺ pode ser um alvo terapêutico promissor para o tratamento da DCA, já que a magnitude da reação alérgica está diretamente relacionada à quantidade dessas células na pele⁵.

Pesquisas futuras devem se concentrar em desvendar os mecanismos complexos que sustentam a longevidade das células TRM, suas funções específicas nos tecidos e seu papel duplo na exacerbação e regulação das alergias. Isso abrirá caminho para terapias inovadoras e direcionadas, tornando o manejo das alergias mais eficiente e personalizado. Esforços contínuos na integração de estudos moleculares, imunológicos e clínicos são essenciais para traduzir esses *insights* em aplicações práticas para o tratamento das alergias³. Que possamos ficar atentos a esses estudos.

Bruno Emanuel Carvalho Oliveira

Instituto de Alergia de Natal, Alergia e Imunologia Clínica - Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

Referências

1. Murphy PB, Hooten JN, Atwater AR, Gossman W. Allergic contact dermatitis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Mar 20]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532866/>. Acessado em: 20/03/2025.
2. Strobl J, Haniffa M. Functional heterogeneity of human skin-resident memory T cells in health and disease. *Immunol Rev*. 2023 May 5;316(1):1041-19.
3. Long B, Zhou S, Gao Y, Fan K, Lai J, Yao C, et al. Tissue-resident memory T cells in allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024;66(1):64-75. doi:10.1007/s12016-024-08982-8.
4. Lefevre MA, Vocanson M, Nosbaum A. Role of tissue-resident memory T cells in the pathophysiology of allergic contact dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug 1;21(4):355-60. doi: 10.1097/ACI.0000000000000763.
5. Gadsbøll ASØ, Jee MH, Funch AB, Alhede M, Mraz V, Weber JS, et al. Pathogenic CD8⁺ epidermis-resident memory T cells displace dendritic epidermal T cells in allergic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2020 Apr 1;140(4):806-15.e5.

Regionais da ASBAI – Biênio 2025/2026

(Endereços dos Presidentes)

Alagoas

Presidente: Rosa Maria Maranhão Casado
Secretária: Gisele Feitosa Zuvanov Casado
Tesoureiro: Cynthia Mafra Fonseca de Lima
Científica: Fernanda Gaia Duarte Fiuza de Souza
Ética e Defesa Profissional: Maria Lúcia Lira França
Rua Epaminondas Gracindo, 22
Caixa Postal 275 – Pajuçara
CEP 57030-101 – Maceió – AL
Tel.: (82) 3338-1020 | E-mail: asbaial@asbai.org.br

Amazonas

Presidente: Nádia de Melo Betti
Secretária: Paola Lizane Bazilio Dalmácio Ricci
Tesoureira: Maria Aparecida Ribeiro de Mattos
Científica: Rosilane dos Reis Pacheco
Ética e Defesa Profissional: Joana Araújo Simões
Av. Djalma Batista, 1719, Sala 106 – Torre Médica
CEP 69050-010 – Manaus – AM
Tel.: (92) 3342-6819

Bahia

Presidente: Régis de Albuquerque Campos
Secretário: José Carlison Santos de Oliveira
Tesoureira: Gabriela Paranhos de Castro Sampaio
Av. Prof. Magalhães Neto, 1541, sala 7015 – Pituba
CEP 41810-011 – Salvador – BA
Tel. (71) 2109-2716 | E-mail: asbaiba@asbai.org.br

Ceará

Presidente: Fabiane 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: Laiza Machado Bomfim
Científica: Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci
Ética e Defesa Profissional: Rafael Pimenta Saldanha
SMHN QD. 2 BL. C, sala 1205 – Asa Norte
CEP 70710-904 – Brasília – DF
Tel.: (61) 3328-5040

Espírito Santo

Presidente: Fernanda Lugão Campinhos
Secretária: Juliana Salim Gonçalves Freitas
Tesoureira: Cláudia Rabelo Vieira
Científica: Joseane Chiabai
Ética e Defesa Profissional: Thais Sterza
R. Misael Pedreira da Silva, 138, 7º andar – S. Lúcia
CEP 29056-230 – Vitória – ES
Tel.: (27) 3325-3513 | E-mail: asbaies@asbai.org.br

Goiás

Presidente: Lucas Reis Brom
Secretária: Caroline dos Santos Cezar Ferreira Cury
Tesoureiro: Júlio César Gontijo Júnior
Científico: 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 Luís – MA
Tel.: (98) 3190-6611

Mato Grosso

Presidente: Ana Carolina Alves F. de Sousa Santos
Secretária: Lillian Sanchez Lacerda Moraes
Tesoureiro: Luiz Augusto Pereira Inês de Almeida
Rua Montreal, 11 – Jardim das Américas
CEP 78060-648 – Cuiabá – MT
Tel.: (65) 99229-1492

Mato Grosso do Sul

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

Minas Gerais

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

Pará

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

Paraíba

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

Paraná

Presidente: Marcelo Jefferson Zella
Secretária: Cristine Secco Rosário
Tesoureira: Paula Bley Strachman
Científico: Herberto José Chong Neto
Ética e Defesa Profissional: Juliano José Jorge
Rua Cândido Xavier, 575 – Água Verde
CEP 80240-280 – Curitiba – PR
Tel.: (41) 3014-4413 | E-mail: asbaipr@gmail.com

Pernambuco

Presidente: Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha
Secretária: Ana Carla Melo Gomes Pereira Soares
Tesoureira: Liane Leão dos Santos
Científico: Filipe Wanick Sarinho
Ética e Def. Profissional: Janaina H. D. B. Mariano
Rua José de Alencar, 725 – Boa Vista
CEP 50070-030 – Recife – PE
Tel.: (81) 3221-7676

Piauí

Presidente: Daniel Brunno Airemoraes Sousa
Secretário: Carlos Alves Bezerra Filho
Tesoureira: Giordana Portela Lima
Científica: Simone Soares Lima
Ética e Defesa Profissional: Mariana L. M. Fernandes
Rua Deputado Vitorino Correia, 1645 – São Cristóvão
CEP 64051-070 – Teresina – PI
Tel.: (86) 3233-4700

Rio de Janeiro

Presidente: Maria Luiza Oliva Alonso
Secretário: Rossy Moreira Bastos Júnior
Tesoureiro: Sérgio Duarte Dortas Júnior
Científica: Albertina Varandas Capelo
Ética e Defesa Profissional: Priscila Wolf Geller
Rua Siqueira Campos, 43, s. 927/928 – Copacabana
CEP 22031-070 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2256-4256 | E-mail: asbairj@asbairj.org.br

Rio Grande do Norte

Presidente: Fernando Antonio Brandão Suassuna
Secretária: Raissa Monteiro Soares dos Anjos Roque
Tesoureira: Eliane Paiva de Macêdo Oliveira
Científica: Valéria Soraya de Farias Sales
Ética e Defesa Profissional: Simone Leite Diniz
Rua Raimundo Bastos da Silva, 3606 - Bl. A - ap. 901
CEP 59064610 – Natal – RN
Tel.: (84) 99169-2875

Rio Grande do Sul

Presidente: Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu
Secretário: Renan Augusto Pereira
Tesoureira: Luciane Failace Antunes de Oliveira
Científica: Helena Fleck Velasco
Ética e Def. Profissional: Susana Lopes R. Frasson
Praça Dom Feliciano, 39, conj. 503 - Centro Histórico
CEP 90020-160 – Porto Alegre – RS
Tel.: (51) 3225-6927 | E-mail: asbairs@asbai.org.br

Santa Catarina

Presidente: Leda das Neves Almeida Sandrin
Secretário: Gil Bardini Alves
Tesoureira: Claudia dos Santos Dutra Bernhardt
Científico: Phelipe dos Santos Souza
Ética e Defesa Profissional: Maria Claudia P. T. Schulz
Rodovia José Carlos Daux, 3854 – Saco Grande
CEP 88032-005 – Florianópolis – SC
Tel.: (47) 99214-8220 | E-mail: asbaisc@asbaisc.org.br

São Paulo

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

Sergipe

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

Tocantins

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

Informação, serviços e atualização para o profissional da área de **ALERGIA e IMUNOLOGIA**



Acesse

▶ www.asbai.org.br





ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbai.org.br